

Cáncer de mama en varones, presentación de caso y revisión de literatura

Elizabeth Fabián-Estrada,^a
Gustavo Alain Flores-Rangel,^a
Roberto Mosiñoz-Montes,^b
Luis Alberto Núñez-Trenado,^b
Eduardo Esparza-García,^c
Christian Arnoldo Carballido-Barrita^a

Breast cancer in males, case presentation and literature review

Background: Male breast cancer is a rare entity, with an approximate rate of 1.1 / 100 000 in the US, with an average age of 67 years. In all cases a genetic study must be performed, in order to find mutations in known genes, and after the resolution of the disease, based on the results, a contralateral prophylactic mastectomy should be considered

Clinical case: 53 -year-old male diagnosed with right breast cancer, infiltrating ductal adenocarcinoma type, clinical stage IIB, breast cancer on 2 immediate family history, mutations of the BRCA1 gene and positive hormone receptors and Her2/Neu. He was treated with modified radical mastectomy in diseased side with subsequent neoadjuvant chemotherapy/radiotherapy. After a year of follow-up and a free behavior of disease, contralateral prophylactic mastectomy was performed. The patient progressed satisfactorily, following up to 18 months since the beginning, with no tumor activity data.

Conclusions: Breast cancer in male patient has a worse prognosis than female patients, due to lower amount of tissue in breast exposed to an earlier chest spread and a different biological behavior, also a higher risk of prostate and pancreatic cancer is associated. Studies of adequate methodological quality are scarce, so that decisions are based on guidelines for breast cancer in women.

Keywords

Breast Neoplasms

Male

Genes, BRCA1

Mastectomy

Palabras clave

Neoplasias de la Mama

Masculino

Genes BRCA1

Mastectomía

El cáncer de mama (CM) en varones es una entidad de muy baja frecuencia, mucho menor que en la mujer, por ello, no existen ensayos aleatorizados reportados y son pocos los estudios prospectivos que se han realizado. De la misma forma, los estudios epidemiológicos son poco comunes y la mayoría, hasta la fecha, han sido pequeños reportes de casos y controles, por lo que la mayor información disponible se ha recogido a partir de estudios retrospectivos que abarcan varias décadas atrás. Si consideramos que las opciones terapéuticas han evolucionado constantemente, nos encontramos ante un sesgo importante en la literatura médica si las decisiones se basan en estudios retrospectivos.¹ Ante esta situación, las recomendaciones de tratamiento se han extrapolado de los resultados de los ensayos en pacientes de sexo femenino, a pesar de que el comportamiento biológico de los tumores puede inferirse diferente entre un sexo y el otro.²

La incidencia de CM en varones se calcula en 1.1/100 000 en Estados Unidos de América (EUA),³ representando del 0.7% al 1% de todos los cánceres de mama diagnosticados,⁴ y el 0.1% de las muertes relacionadas a cáncer en varones.⁵ En el año 2015 se estimó que 2350 varones fueron diagnosticados con CM y 440 murieron por esta causa.⁶

La edad media de diagnóstico de CM en hombres es de 67 años, 5 años mayor que la edad promedio de diagnóstico para las mujeres.¹ El 39% de los casos son diagnosticados en estadio II, 33% en estadio I, 22% en estadio III y 4% en estadio IV.⁷

Se han identificado factores de riesgo clasificados como genéticos, epigenéticos, endocrinos y ambientales, siendo los más relevantes los antecedentes hereditarios familiares (AHF),⁸ de tal forma que los varones con historia familiar de CM tienen de 2 a 3 veces mayor riesgo de padecer la enfermedad, y el 20% tiene al menos un familiar en primer grado afectado.⁹

Además de los AHF, otros factores de riesgo que han mostrado asociación fuerte son mutaciones en los genes *BRCA1* y *2*, síndrome de Klinefelter, obesidad, trauma testicular, radioterapia y el uso de estrógenos exógenos. Otros factores con una asociación menos franca son el síndrome de Cowden, la cirrosis hepática, mutaciones en *AR*, *CHEK2*, cáncer de próstata, ginecomastia, exposiciones ocupacionales, factores nutricionales y consumo frecuente de alcohol; de forma muy controversial se ha asociado a colelitiasis, hipertiroidismo, fracturas óseas patológicas, edad de inicio de la pubertad y antecedente de paternidad.^{10,11,12,13,14,15,16}

^aInstituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Centro Médico ISSEMyM Ecatepec, Servicio de Cirugía General. Ecatepec, Estado de México, México

^bInstituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Centro Médico ISSEMyM Ecatepec, Servicio de Oncología. Ecatepec, Estado de México, México

^cInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Servicio de Genética Médica. Ciudad de México, México

Comunicación con: Elizabeth Fabián Estrada

Teléfono: 044 55 3559 2705

Correo electrónico: elizabeth.fabiane@gmail.com

Recibido: 27/01/2017

Aceptado: 23/05/2017

Introducción: el cáncer de mama en varones es una entidad poco frecuente, con una tasa aproximada de 1.1/100 000 habitantes en los Estados Unidos de América, con una edad media de presentación de 67 años. En todos los casos se aconseja realizar un estudio genético al paciente en búsqueda de mutaciones conocidas y después de la resolución de la enfermedad, con base en los resultados, considerar realizar una mastectomía profiláctica contralateral.

Caso clínico: paciente masculino de 53 años de edad, con diagnóstico de cáncer de mama derecha, tipo adenocarcinoma canalicular infiltrante, estadio clínico IIB, con antecedentes de cáncer de mama en 2 familiares directos, mutaciones del gen *BRCA1* y positivo tanto a receptores hormonales como para el gen *Her2/Neu*. Fue tratado con mastectomía radical modificada en lado enfermo con neoadyuvancia

subsecuente a base de quimio/radioterapia, tras un año de seguimiento y con un comportamiento libre de enfermedad se realizó mastectomía profiláctica contralateral. El paciente evolucionó satisfactoriamente, en seguimiento a 18 meses sin datos de actividad tumoral.

Conclusiones: el cáncer de mama en el paciente varón tiene un pronóstico peor respecto al paciente de sexo femenino, esto por la menor cantidad de tejido en mama que lo expone a una diseminación torácica más temprana y por su comportamiento más agresivo, además de asociarse a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata y páncreas, respecto a la población general. Los estudios de adecuada calidad metodológica son escasos, por lo que la toma de decisiones se fundamenta en las directrices para el cáncer de mama en mujeres.

El pronóstico de los pacientes es, en general, peor respecto al CM en mujeres, con una sobrevida a 10 años de 53.9% frente a 68.5% respectivamente, y un intervalo libre de enfermedad al mismo periodo de tiempo de 40% frente a 51.5%.²

Caso clínico

Paciente del sexo masculino, de 53 años de edad, casado, profesor, con antecedente de madre y tía materna con CM, índice de masa corporal de 32, etilismo y tabaquismo positivos. Fue captado en consulta de oncología tras 12 meses de presentar una tumoración retroareolar de mama derecha, adherida a planos profundos con retracción del pezón y sin cambios cutáneos (**figura 1**).

Figura 1 Retracción del pezón con tumoración palpable de 4 centímetros, retroareolar



Se le realizó un protocolo de estudio en el cual los hallazgos ultrasonográficos fueron sugerentes de un fibrolipoma, mientras que a través de la mastografía se concluyó BI-RADS V (**figura 2**).

Figura 2 Mastografía en proyección oblicua medio lateral. Se observa tumoración retroareolar de 4 centímetros y ganglio axilar irregular, radiopaco, de aspecto metastásico



Ante la sospecha clínica de una lesión maligna y por lo observado en la mastografía, se realizó biopsia por aspiración de aguja fina (BAAF), la cual reportó carcinoma canalicular infiltrante grado II, invasión y ulceración de epidermis con invasión vascular y perineural presentes. Se integró diagnóstico de cáncer de mama, estadio clínico IIB, a expensas de T2, N1, M0.

Se realizó mastectomía radical modificada de la mama derecha (**figura 3**), el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica reportó: carcinoma canalicular infiltrante con invasión vascular y linfática, de bordes libres de neoplasia, con 4 de 23 ganglios linfáticos axilares metastásicos.

Figura 3 Cambios cutáneos posteriores a radioterapia y herida quirúrgica bien cicatrizada



El estudio de inmunohistoquímica reportó receptores de estrógenos positivo +++ (60%); receptores de progesterona positivo ++ (15%); KI67 30%; gen productor de del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*Her2/Neu* o *ErbB-2*) positivo y mutación positiva del gen *BRCA1*.

Recibió quimioterapia adyuvante a base de fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida (FAC), 3 ciclos. Tras la confirmación por inmunohistoquímica se cambió el esquema por carboplatino docetaxel y trastuzumab (TCH). Posteriormente, se aplicaron 25 sesiones de radioterapia de consolidación.

Tras un año de seguimiento, el paciente se mantuvo libre de enfermedad y con hallazgos mastográficos BI-RADS 2 en la mama contralateral. Se decidió realizar una mastectomía profiláctica en el lado sano debido a las mutaciones identificadas en el gen *BRCA1* y al antecedente de 2 familiares en primer grado con CM. Se realizó el procedimiento sin incidentes, ni complicaciones, evolucionando satisfactoriamente. El reporte del estudio histopatológico de la mama contralateral se reportó sin malignidad. A 18 meses de seguimiento desde su atención inicial se mantenía sin datos de actividad tumoral.

Discusión

El CM en hombres es una entidad inusual y los médicos de primer contacto en general carecen de experiencia en su identificación, a pesar de ello, se debe tener presente su posibilidad diagnóstica, a fin de identificar lesiones sospechosas que requieran de un escrutinio diagnóstico.

El presente caso siguió un comportamiento clínico estándar, donde la manifestación más común consiste en una tumoración dolorosa localizada en posición central en 70 a 90% de los casos, donde el compromiso del pezón frecuentemente es un evento temprano, con retracción en 9%, descarga en 6%, ulceración en 6% y retracción de la areola en 20%.^{17,18}

El paciente presentaba además tanto un perfil genético de alto riesgo (positivo a *BRCA1*) como un doble AHF de primer grado, lo cual resalta la influencia genética en la patogenia del cáncer de mama, pues aproximadamente un 5 a 10% sigue un modelo de herencia autosómico dominante, entre el 15 a 20% de los casos tienen AHF positivos.

Los genes relacionados se pueden clasificar como de alta penetrancia, asociados con un riesgo relativo (RR) mayor a 5 (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *STK11*, *PTEN*, *CDH1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*); moderada penetrancia con un RR de 1.5 a 5 (*CHEK2*, *BRIP1*, *ATM* y *PALB2*, *PALB2* y *BRIP*), y de baja penetrancia con un RR < 1.5 (*RAD51*, *RAD51C*, *RAD51D*, *CHEK1*, *ATR*, *XRCC2*).^{19,20,21,22,23}

La estirpe histológica se clasificó como carcinoma ductal invasor, el cual representa más del 90% de todos los tumores, siendo menos frecuentes el carcinoma ductal *in situ* (2%), papilar invasor (2%), medular (2%), mucinoso (2%), enfermedad de Paget (1%) y el lobulillar (1%).^{19,24}

Los resultados a receptores hormonales por inmunohistoquímica resultaron positivos tanto para estrógenos como para progesterona, lo cual fue un resultado predecible, pues el CM en varones es significativamente más propenso a la expresión de receptores hormonales que el visto en mujeres, donde la positividad de estrógenos se observa en 80 a 90% y a progesterona en 73 a 81%.²⁵

El diagnóstico prequirúrgico, por ende la decisión del abordaje terapéutico, se obtuvo a partir de una biopsia por BAAF; en este sentido, una lesión de mama sugestiva de malignidad debe abordarse, de forma inicial, con estudios de imagen (con un valor predictivo negativo cercano al 100%, conjuntando mastografía y ultrasonido),^{26,27} y eventualmente, con un estudio histológico conseguido por biopsia, la cual durante muchos años se obtuvo mediante un procedimiento quirúrgico formal. A partir de la década de los años 90 del siglo pasado, se introdujo la biopsia por punción percutánea con resultados alentadores, de tal forma que en el 2003 la *National Comprehensive Cancer Network* la propuso como el procedimiento de elección sobre la biopsia quirúrgica.²⁸ Inicialmente se utilizó la biopsia con BAAF, posteriormente la biopsia con aguja gruesa (BAG) tomada mediante aguja cortante o "trucut"; debido a que parece claro que la BAG es superior a la BAAF en función de proporcionar información muy específica, como el grado histológico del tumor, los receptores hormonales o la expresión del gen *HER 2/neu*, muchos autores la preconizan como superior a la BAAF.^{28,29} Sin embargo, en términos

Cuadro I Indicaciones de mastectomía profiláctica

Mastectomía profiláctica bilateral	Mastectomía profiláctica contralateral
Mutaciones <i>BRCA</i> o genes susceptibles	Reducción de riesgo
Fuerte historia familiar con mutación no identificable	Difícil vigilancia
Factores de riesgo histológicos	Reconstrucción de tejidos
Difícil vigilancia	

estrictos de certeza diagnóstica, no se ha logrado establecer si la BAG es realmente superior a la BAAF, con resultados muy similares en los ensayos clínicos publicados, como lo demuestran Lizardo *et al.*³⁰ en 742 pacientes con CM, quienes reportaron un valor predictivo positivo (VPP) de la BAAF de 92.2% y del 94.4% con BAG. Hernández *et al.*,³¹ en 511 pacientes, encontraron que si bien la sensibilidad de la BAG fue superior a la BAAF (71.6% frente a 94.8%), la BAAF fue superior a la BAG tanto en la especificidad (94.4% frente a 83.5%), como en el VPP (0.99 frente a 0.98). Olivares *et al.*³² demostraron en un estudio comparativo entre BAAF y BAG que su certeza diagnóstica es muy similar, con una sensibilidad de 88% frente a 88%, especificidad de 98% frente a 100%, VPP de 98% frente a 100% y valor predictivo negativo (VPN) 87% frente a 85%, para una certeza diagnóstica global de 92% con BAAF y 93% con BAG, concluyendo que la toma de muestras por BAG se asocia a un mayor costo y a una mayor morbilidad (mayor riesgo de dolor, infecciones y hematomas); proponiendo que la BAAF es tan efectiva como la BAG, más económica, rápida, sencilla y menos mórbida. A partir de lo anterior podemos concluir que ambos métodos de toma de biopsia son opciones válidas como estrategia diagnóstica.

Hoy en día la mastectomía radical modificada es el standard en el tratamiento de CM en hombres,³³ recomendándose siempre un estudio genético para, como en el presente caso, evaluar una mastectomía profiláctica contralateral, toda vez que se encuentren mutaciones

genéticas específicas. En el **cuadro I** se mencionan las indicaciones de mastectomía profiláctica.³⁴

Conclusiones

Las directrices para el manejo adecuado del paciente varón con cáncer de mama no se han establecido claramente aún y la información disponible es limitada, poco valiosa sobre la epidemiología, tratamiento y pronóstico de la enfermedad, debido a los reducidos ensayos clínicos de adecuada calidad metodológica, por lo que el manejo se apega a las guías establecidas para la población femenina afectada por CM.

Es importante informar al paciente que puede heredar esta enfermedad, así como buscarla intencionadamente en los familiares de primera y segunda línea, por lo que los

familiares serán candidatos a la realización de test genético para ofrecer eventualmente un tratamiento preventivo para cáncer de mama en caso de ser necesario. Por otra parte, la mastectomía profiláctica contralateral es una opción a considerar en función del perfil genético de cada paciente.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Giordano SH. A Review of the Diagnosis and Management of Male Breast Cancer. *The Oncologist*. 2005;10:471-479.
- Chen X, Liu X, Zhang L, Li S, Shi Y, Tong Z. Poorer Survival of Male Breast Cancer Compared with Female Breast Cancer Patients May Be Due to Biological Differences. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(10):954-963.
- Anderson W, Jatoti I, Tse J, Rosenberg P. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):232-239.
- Rizzolo P, Silvestri V, Tommasi S, Pinto R, Danza K, Falchetti M. Male breast cancer: genetics, epigenetics, and ethical aspects. *Annals of Oncology*. 2013;24(8):75-82.
- Martínez-Tlahuel J, Arce C, Lara F. Cáncer de mama en el hombre. *Cancerología*. 2006;(1):201-2010.
- American Cancer Society. Cancer facts and figures Atlanta: American Cancer Society; 2015. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>
- Ferzoco RM, Ruddy KJ. The Epidemiology of Male Breast Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2016;18(1):1.
- Rice D, Brannigan RE, Campbell RK, Fine S, Jack L Jr, Nelson JB, et al. Men's health, low testosterone, and diabetes: individualized treatment and a multidisciplinary approach. *Diabetes Educ*. 2008;34(Suppl 5):97-112.

9. Masci G, Caruso M, Caruso F, Salvini P, Camaghi C, Giordano V, et al. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics in male breast cancer: A retrospective case series. *Oncologist*. 2015;20(6):586-92.
10. Brinton LA, Cook MB, McCormack V, Johnson KC, Olsson H, Casagrande JT, et al. Anthropometric and Hormonal risk Factors for Male Breast cancer: Male Breast cancer Pooling Project results. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014;106(3):1-11.
11. Visootsak J, Graham J. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006;1(42):1750-1172.
12. Groth K, Skakkebaek A, Høst C, Gravholt C, Bojesen A. Klinefelter Syndrome. A Clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):20-30.
13. Brinton LA, Carreon JD, Gierach GL, McGlynn KA, Gridley G. Etiologic factors for male breast cancer in the U.S. Veterans Affairs medical care system database. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;119:185-92.
14. De Sanctis V, Fiscina B, Soliman A, Giovannini M, Yassin M. Klinefelter syndrome and cancer: from childhood to adulthood. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2013;11(1):44-50.
15. Brinton LA. Breast Cancer Risk Among Klinefelter Syndrome Patients. *Acta Paediatr*. 2011;100(6): 814-818.
16. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet*. 2006;367:595-604.
17. Rudlowski C. Male Breast Cancer. *Breast Care*. 2008;3(3):183-189.
18. Scheike O. Male breast cancer. Clinical manifestations in 257 cases in Denmark. *Br J Cancer*. 1973;28:552-561.
19. Sanguinetti A, Polistena A, D'Ermo G, Lucchini R, Triola R, Conti C, et al. Male breast cancer in the twenty-first century: What's new? *Ann Ital Chir*. 2014;1-7.
20. Ibañez G, Calderón G, Domingo M. Cáncer de mama en hombres: situación actual a nivel mundial y nacional. *Rev Chil Cir*. 2011;63(1):95-101.
21. Economopoulou P, Dimitriads G, Psyrri A. Beyond BRCA: New hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treatment Reviews*. 2015;(41):1-8.
22. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer GeneReviews (Internet) 1998 -2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/>
23. Hernández RM, Santana CD. Carcinoma canalicular infiltrante en hombre: presentación de un caso y Revisión. *Rev Colomb Radiol*. 2013;24(2):3718-20.
24. Sandler B, Carman C, Perry RR. Cancer of the male breast. *Am Surg*. 1994;60:816-9.
25. Mitri ZI, Jackson M, Garby C, Song J, Giordano SH, Hortobagyi GH, et al. BRCAPRO6.0 Model Validation in Male Patients Presenting for BRCA Testing. *The Oncologist*. 2015;20:593-597.
26. Iuanow E, Kettler M, Slanetz P. Pictorial essay: spectrum of disease in the male breast. *AJR*. 2011;196:247-59.
27. Chen L, Chandra PK, Larsen LH, Barton P, Rohitpakarn M, Zhu EQ, et al. Imaging characteristics of malignant lesions of the male breast. *RadioGraphics*. 2006;26:993-1006.
28. Bevers T, Anderson B, Bonaccio E. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(10):1060-1096.
29. Parker S. Percutaneous large core breast biopsy. *Cancer*. 1994;74(1):256-262.
30. Lizardo F, Sanchez J, Silva O, Sirit Saldiva F, Harold G, Cardozo R. Especificidad y Sensibilidad de la Punción con Aspiración por Aguja Fina y Biopsia por Aguja Gruesa en el Diagnóstico de Cáncer de Mama. *Informe Médico*. 2010;12(4):167-178.
31. Hernández B, Zavala J, Ávila G, Castro J, Alvarado I, Apresa T. Biopsia por aspiración con aguja fina comparada con aguja de corte en el diagnóstico de cáncer de mama. *Gac Mex Oncol*. 2012;11(3):137-144.
32. Olivares A, Hernandez M, Morales G, Ruiz P, Cordova S. Estudio comparativo de la biopsia por aspiración con aguja fina y la biopsia por tru-cut en el diagnóstico de carcinoma de mama. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2005;68(4):208-212.
33. Ebrahim MH, Azavedo E. Male Breast Cancer Clinical Features, Risk Factors, and current Diagnosis and Therapeutic Approaches. *International Journal of Clinical Medicine*. 2014;5:1068-1086.
34. Giuliano AE, Boolbol S, Degnim A, Kuerer H, Leitch AM, Morrow M. Society of surgical oncology: Position statement on prophylactic Mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council. *Annals of surgical Oncology*. 2007;14(9):2425-2427.

Cómo citar este artículo:

Fabián-Estrada E, Flores-Rangel GA, Mosiñoz-Montes R, Núñez-Trenado LA, Esparza-García E, Carballido-Barrita CA. Cáncer de mama en varones, presentación de caso y revisión de literatura. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018; 56(4):424-8.