

Características del cáncer de mama masculino en una población uruguaya

Characteristics of male breast cancer in a Uruguayan population

Características do câncer de mama masculino em uma população uruguaia

Natalia Camejo^{1*}, Cecilia Castillo², Andrea Shiavone³,
Ana Laura Alfonso⁴, Dahiana Amarillo⁵, Franco Xavier⁶,
Gabriel Krygier⁷ y Lucia Delgado⁸

Resumen:

El cáncer de mama (CM) en el hombre (CMM) es una entidad poco frecuente. Si bien tiene algunas semejanzas con el CM femenino, es una patología con un perfil propio. El objetivo del estudio consiste en conocer las características del CMM y su manejo en nuestro medio.

Materiales y métodos: estudio retrospectivo que incluyó pacientes diagnosticados de CMM en tres centros del Uruguay en un período de 15 años.

Resultados: se incluyeron 12 pacientes; la mediana de edad fue 68 años; un tercio de ellos tenían antecedentes familiares (AF).

Características clínico patológicas: todos los tumores fueron carcinomas ductales con grado histológico (GH) 2-3, $\frac{1}{4}$ se hallaban en estadio (E) I, la mitad (6) en EII, 6 tuvieron metástasis axilares,

¹Asistente del Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

²Prof. Adj. del Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay. ³Asistente del Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay. ⁴Oncólogo Médico. Servicio Médico Integral (SMI).

⁵Postgrado del Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay. ⁶Oncólogo Médico, Cooperativa Asistencial Médica de Rivera (CASMER).

⁷Prof. Agdo. del Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

⁸Prof. Directora del Servicio de Oncología Clínicas, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

*Contacto: Natalia Camejo. Correo electrónico: ncam3@yahoo.com

2/3 fueron receptores de estrógeno (RE) / receptores de progesterona (RP) +. Se definieron 3 subtipos biológicos: I) HER2- RE/RP+: 2/3 de los pacientes; II) HER2+: 1/6; y III) triple negativo: 1/6. Todos los pacientes con enfermedad localizada fueron sometidos a mastectomía y la mayoría recibieron tratamiento con quimioterapia (QT). La totalidad de quienes presentaron enfermedad localizada RE/RP+ recibieron hormonoterapia adyuvante con buena adherencia y tolerancia. Dos de los once pacientes tratados con criterio radical recayeron en la evolución; el resto permanece en controles o tratamiento sin evidencia de recaída.

Conclusión: presentamos una serie de pacientes con CMM, con un perfil similar al reportado en la literatura. La edad de presentación fue superior a la del CM femenino, y la mayoría fueron RE/RP +, HER 2-; sin embargo, en esta serie los pacientes se presentaron en estadio localizado y con tumores de alto grado en una proporción mayor a lo descrito en la literatura.

Palabras Clave:

Neoplasia de la mama, carcinoma ductal, masculino, diagnóstico, tratamiento.

Abstract:

Breast cancer (BC) in men (MBC) is an uncommon clinical entity. Even though it shares some similarities with female BC, it has a distinctive profile. The objective of this study is to identify the characteristics of MBC and learn how it is managed in our setting.

Materials and methods: retrospective study including patients diagnosed with MBC in three centers in Uruguay for a period of 15 years.

Results: 12 patients were enrolled; the median age was 68 years; a third of whom had a family history (FH).

Clinical and pathological characteristics: all of the tumors were ductal carcinomas of histological grade (HG) 2-3, 1/4 were stage (S) I, half (6) were SII, 6 had axillary metastases, 2/3 were estrogen receptor (ER) / progesterone receptor (PR) +. Three biological subtypes were defined: I) HER2- ER/PR+: 2/3 of patients; II) HER2+: 1/6; and III) triple-negative: 1/6. All patients with localized cancer underwent a mastectomy and most were treated with chemotherapy (CHT). All of those who presented with localized, ER/PR+ cancer received adjuvant hormone therapy, with good adherence and tolerance. Two of the eleven patients treated with radical surgery recurred during evolution; the rest remain in follow-up or treatment without evidence of recurrence.

Conclusion: we presented a series of patients with MBC, with a profile similar to the one reported in the literature. Age at presentation was higher than that of female BC, and most were ER/PR +, HER 2-. However, patients in this series presented with breast cancer in the localized stage and high-grade tumors in a higher proportion than is described in the literature.

Keywords:

Breast neoplasm, ductal carcinoma, male, diagnosis, treatment.

Resumo:

O câncer de mama (CM) em homens (CMM) é uma entidade clínica incomum. Embora tenha algumas semelhanças com o CM feminino, é uma patologia com o seu próprio perfil. O objetivo deste estudo foi conhecer as características do CMM e seu manejo no nosso meio.

Materiais e métodos: estudo retrospectivo com pacientes com diagnóstico de CMM em três centros do Uruguai em um período de 15 anos.

Resultados: foram incluídos 12 pacientes; a mediana da idade foi 68 anos; um terço deles tinha antecedentes familiares (AF).

Características clínico-patológicas: todos os tumores foram carcinomas ductais de grau histológico (GH) 2-3, 1/4 estavam no estágio (E) I, a metade (6) no EII, 6 apresentaram metástases axilares, 2/3 foram receptores de estrogênio (RE) / receptores de progesterona (RP) +. Foram definidos 3 subtipos biológicos: I) HER2- RE/RP+: 2/3 dos pacientes; II) HER2+: 1/6 ; e III) triplo-negativo: 1/6. Todos os pacientes com doença localizada foram submetidos a mastectomia e a maioria receberam tratamento com quimioterapia (QT). A totalidade dos que apresentaram doença localizada RE/RP+ recebeu hormonioterapia adjuvante com boa adesão e tolerância. Dois dos onze pacientes tratados com critério radical recaíram na evolução; o resto permanece sob monitoramento ou tratamento sem evidência de recaída.

Conclusão: apresentamos uma série de pacientes com CMM, com um perfil semelhante ao descrito na literatura. A idade de apresentação foi maior do que para o CM feminino, e a maioria foram RE/RP +, HER 2-; entretanto, os pacientes desta série apresentaram-se com estágio localizado e tumores de alto grau em uma proporção maior do que a descrita na literatura.

Palavras-chave:

Neoplasia mamária, carcinoma ductal, masculino, diagnóstico, tratamento

Introducción

El cáncer de mama (CM) en el hombre (CMM) es una entidad poco frecuente. Gran parte de lo que se sabe acerca de la enfermedad se basa en estudios retrospectivos no randomizados y al conocimiento que se tiene del CM en la mujer. Si bien tiene algunas semejanzas con el CM femenino, es una patología con un perfil propio que la hace singular. Presenta características clínicas y patológicas particulares como enfermedad, como son: la edad de presentación, 5 a 10 años más tarde que en la mujer, y topografía predominan-

temente retroareolar. Además, presenta mayor hormonosensibilidad, y se diagnostica frecuentemente en estadios más avanzados que en el sexo femenino⁽¹⁾. La proporción CM femenino/masculino en Occidente es de 100/1. En nuestro país, en el período 2007-2011 la incidencia de CMM fue de 101 casos, lo que representa 20 pacientes por año, y la tasa ajustada a la población mundial estándar es de 0.93 casos por 100.000 hombres⁽²⁾. Al igual que en el sexo femenino, la incidencia de la enfermedad aumenta con la edad; sin embargo, la

mediana de edad al diagnóstico es de 65-67 años, algo más elevada que en la mujer, que es de 61 años⁽³⁾.

La etiología del CM masculino (CMM) no es clara. La mayoría de los afectados no tienen factores de riesgo asociados; no obstante, en su patogenia se han implicado factores genéticos, ambientales y hormonales. El factor de riesgo más vinculado al desarrollo del CMM es el síndrome de Klinefelter, una patología muy poco frecuente que surge al heredar un cromosoma X adicional (XXY). Los pacientes portadores de esta enfermedad tienen valores elevados de gonadotrofinas y bajos de testosterona, lo cual determina atrofia testicular y ginecomastia. En estos pacientes la relación estrógeno/testosterona es más elevada y el riesgo de desarrollar la enfermedad es entre 20 y 50 veces mayor que en la población general⁽⁴⁾. Aproximadamente del 15% al 20% de los hombres diagnosticados de CM tienen antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario. El riesgo aumenta proporcionalmente, según el número de parientes en primer grado que hayan sido afectados, y asimismo cuando éstos fueron diagnosticados tempranamente⁽⁵⁾⁽⁶⁾. La predisposición genética al CMM puede resultar de una herencia autosómica dominante, particularmente de mutaciones en genes de gran penetrancia BRCA1 o BRCA2. Hay poca evidencia que vincule un riesgo aumentado de desarrollar CMM con la mutación del gen BRCA1. La mutación del gen BRCA2 es, en cambio, el mayor factor de riesgo genético para el desarrollo de esta enfermedad. La mutación de BRCA2 en el hombre es más prevalente (4 a 40 %) que la de BRCA1 (0 a 4 %). Los hombres que heredan la mutación BRCA2 tienen un riesgo acumulativo de 6,8 % de presentar este tipo de cáncer a la edad de 70 años, a diferencia de aquellos con la mutación BRCA1,

en quienes el riesgo es menor de 1,2 %. Dicho riesgo es 80 a 100 veces mayor que en la población general⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

La exposición a radiación se relaciona con un incremento en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Entre enero de 1958 y diciembre 1998, a través de los Registros de Tumores de Hiroshima y Nagasaki se registraron 9 casos de CMM (tasa de 1,8 por 100.000 habitantes) y 3 se registraron entre las personas no expuestas (tasa de 0,5 por 100.000 personas) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,01$)⁽¹⁰⁾.

La evidencia con respecto a otros factores de riesgo es menos concluyente. La ginecomastia vinculada al exceso de estrógenos podría aumentar el riesgo de desarrollar CMM; sin embargo, no está claro si la ginecomastia es un factor de riesgo independiente para desarrollar la enfermedad o si ambas enfermedades (CMM y ginecomastia) tienen similares factores de riesgo⁽¹¹⁾.

El diagnóstico es clínico, imagenológico y de confirmación anatomopatológica. Al igual que para la mujer, la mamografía es un método diagnóstico fundamental en la evaluación de una lesión mamaria sospechosa, con una alta sensibilidad y especificidad (92 % y 90 % respectivamente) para el diagnóstico de CM. La mamografía ayuda a diferenciar condiciones comunes, como ginecomastia, y a identificar lesiones sospechosas. La mamografía debe ser bilateral e incluir las proyecciones convencionales (cráneo-caudales y medio-laterales oblicuas)⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾.

El 40 % de los tumores se encuentra locorregionalmente avanzado y más de la mitad presentan compromiso ganglionar al momento del diagnóstico. La forma de presentación clínica más frecuente es la de una tumoración retroareolar indolora, de crecimiento permanente y progresivo. El compromiso del pezón aparece precozmente

y puede manifestarse como umbilicación, ulceración o secreción. El compromiso del resto de la piel y de los músculos pectorales es habitual. Esta forma de presentación podría explicarse porque el tejido mamario en los hombres se ubica a nivel retroaereolar, donde dicho tejido es escaso. Un segundo factor explicativo es el diagnóstico tardío, generalmente vinculado a la baja sospecha diagnóstica. El CM bilateral es excepcional en los hombres⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

El carcinoma ductal infiltrante (CDI) es el subtipo más frecuente, representando más del 90 % de los tumores invasores. El carcinoma lobulillar en el hombre representa alrededor del 1 % de los carcinomas mamarios, mientras que en la mujer representa alrededor del 10 %⁽¹⁵⁾. La gran mayoría de los CMM (68 a 78 %) son de bajo grado (I-II)⁽¹²⁾⁽¹³⁾. El CMM es más frecuentemente receptor hormonal positivo (receptor de estrógeno RE/ receptor de progesterona RP) que el CM en la mujer: hasta el 90 % de los tumores son RE positivos, y hasta el 80 % son RP positivos. Los datos acerca de la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico-2 (HER2) en estos tumores, son contradictorios y oscilan entre un 2% a un 42% según los diferentes estudios⁽¹³⁾⁽¹⁶⁾.

Las recomendaciones respecto al tratamiento adyuvante en base a quimioterapia (QT) ± Trastuzumab ± hormonoterapia (HT) se basan en el beneficio evidenciado en estudios prospectivos aleatorizados que incluían a mujeres operadas de CM. La QT adyuvante debe considerarse en los pacientes de CM operados y con alto riesgo de recaída, esto es: pacientes menores de 35 años, grado histológico final (GHF) II-III, RRHH negativos, tumores HER2 positivos mayores a un centímetro y/o con axila positiva, o bien con ganglios regionales positivos. La actualización del meta-análisis del *Early Breast Cancer Trial-*

lists Collaborative Group (EBCTCG), que evalúa resultados de la poliquimioterapia (PQT) en 100.000 pacientes con CM operable incluyendo más de 100 ensayos clínicos de adyuvancia, confirma que la quimioterapia con esquemas que contengan o no antraciclinas vs. no quimioterapia, reduce un 20-25% el riesgo de muerte por CM, con una reducción absoluta de la mortalidad de 6.2 % a 6.5% a 10 años. Para pacientes con axila positiva, la PQT con antraciclinas y taxanos permite obtener mejores resultados y los esquemas secuenciales son mejor tolerados⁽¹⁷⁾. En pacientes con tumores HER2 positivos, debe considerarse el uso de Trastuzumab adyuvante por un año cuando la axila es positiva o cuando la axila es negativa y el tumor es >1 cm. La HT adyuvante está indicada en todos los casos de CM con RE y/o de RO positivos, independientemente de haber recibido o no otros tratamientos complementarios como la quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia⁽¹⁸⁾. En consecuencia, podríamos decir que para los pacientes con CMM que presentan alguno de los elementos de riesgo antes mencionados y tumores triple negativos (RRHH negativos y HER 2 negativo), la QT será la única opción de tratamiento sistémico, mientras que para los pacientes con tumores HER 2 positivos mayores a 1 cm. o con axila positiva, la QT concurrente con Trastuzumab es una opción válida. Los pacientes con tumores RRHH positivos podrán recibir adicionalmente HT adyuvante.

Entender esta patología, junto con el manejo de los criterios diagnósticos y de los factores pronósticos y predictivos de tratamiento, así como el conocimiento de las diferentes opciones terapéuticas pueden ser un aporte para la adecuada atención y el apropiado tratamiento de los pacientes. En el presente trabajo se analizan 12 casos clínicos de pacientes de sexo masculino, asistidos

en tres centros de nuestro país, y se discuten los resultados.

Objetivo

Conocer las características del CMM, su manejo habitual en la práctica clínica y su evolución en nuestro medio.

Pacientes y métodos:

Se seleccionaron todos los pacientes diagnosticados de CMM en el período comprendido entre 1/06/2001 al 1/06/2016, asistidos en el Servicio de Oncología del Hospital de Clínicas, en el Servicio de Oncología del Servicio Médico Integral y en el Servicio de Oncología de CASMER. La recolección de datos se realizó a través del estudio minucioso de historias clínicas. En la investigación se utilizó un número de registro que identifica a cada paciente, a fin de preservar sus datos filiatorios. Las variables consideradas fueron: edad del paciente al diagnóstico; antecedente personales (AP) de patología mamaria maligna; antecedentes familiares (AF) significativos (contando al paciente, 3 o más casos de CM/Cáncer de ovario, al menos uno antes de los 50 años); tipo histológico; grado histológico; tamaño tumoral patológico; estado de los ganglios linfáticos axilares; estadio de acuerdo con la clasificación TNM; estatus de HER2, RE y RP estudiados mediante inmunohistoquímica(IHQ); tratamientos realizados (cirugía, tratamiento radiante y/o sistémico); recaída tumoral (local y/o sistémica). Se definieron tres subtipos en base a la expresión tumoral positiva o negativa por IHQ y FISH (*Fluorescence in situ hybridization*) en caso de ser necesario de HER2, RE y RP:

- 1) HER2-, RE/RP+ = RE + y/o RP+, HER2-.
- 2) HER2 + = RE+ y/o RP+ HER2 +.
- 3) RE-, RP-, HER2- (triple negativo).

Resultados:

La edad mediana al diagnóstico fue de 68 años (rango: 46-77 años). Un tercio de los pacientes (4 pacientes) tenían AF de CM, pero sólo 2 pacientes tenían AF significativos y ninguno tenía antecedentes personales de CM. La totalidad de los pacientes consultó por un tumor mamario palpable, y 10 de los 12 pacientes se presentaron con tumor mamario que no determinaba compromiso de la piel ni de las estructuras de la pared torácica, siendo el resto fueron T4 (tumores con compromiso de la piel o la pared). La mitad (6 casos) no tenían compromiso clínico ganglionar al momento del diagnóstico. El tiempo de demora entre la aparición de la tumoración mamaria y la primera consulta osciló entre 1 y 8 meses, siendo más prolongado en los pacientes con tumores T4. Los 12 pacientes incluidos contaban con mamografía bilateral, evidenciándose en la mayoría de los casos una masa densa a nivel retroareolar, de contornos infiltrantes. En los pacientes que presentaban compromiso de la piel, esta masa mostraba tractos densos que la vinculaban al mame-lón y lo ulceraban. Estos hallazgos fueron caracterizados con BIRADS 5. Es de destacar que las microcalcificaciones estuvieron presentes en 2 de los estudios. La distribución por estadios (E) fue la siguiente: $\frac{1}{4}$ de los pacientes (3) fueron E I, $\frac{1}{2}$ (6 pacientes) fueron EII, 2 pacientes fueron EIII y el restante fue E IV. La totalidad de los tumores fueron CDI y la mayoría (7 casos) fueron poco diferenciados con un GHF de III; el resto fueron GHF II. Las características clínico patológicas restantes se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínico-patológicas, estadio, RRHH y HER 2 de los pacientes incluidos en el estudio (n=12)

Variable	N
Tipo histológico	
CDI	12
Grado histológico final	
GHF II	5
GFI III	7
Tamaño tumoral	
T1	6
T2	4
T4	2
Estatus axilar	
NO	6
N1	6
Estadio	
I	3
II	6
III	2
IV	1
Estatus de RE y RP	
RE+ RP+	9
RE+ RP-	1
RE- RP-	2
Estatus HER 2	
HER 2 + (3+/2+ FISH+)	2
HER 2 - (1+/2+ FISH-)	10

Con respecto al perfil biológico: 2/3 de los pacientes (8 pacientes) tuvieron tumores con RE y/o RP positivos y HER2 negativos; 2 pacientes

tuvieron tumores HER 2 positivos, y 2 pacientes fueron triple negativos (TN), según puede verse en la Tabla 2.

Tabla 2. Frecuencia de los subtipos tumorales determinados de acuerdo con la expresión de HER2, RE y RP para los 12 pacientes

Subtipo	N
HER2 -, RE/RP+	8
HER2 +	2
HER2-, RE/RP- (TN)	2

El tratamiento inicial para los pacientes sin enfermedad metastásica (11 pacientes) fue quirúrgico en la mayoría de los casos (9 pacientes), mientras que los 2 pacientes restantes recibieron tratamiento con QT neoadyuvante. La totalidad de estos fueron sometidos a mastectomía, 9 pacientes recibieron mastectomía radical modificada (MRM) y 2 mastectomías biopsia del ganglio centinela (BGC). Dos tercios de los pacientes (8 pacientes) recibieron tratamiento sistémico con QT, 7 pacientes con criterio curativo y el paciente restante con criterio paliativo. De la totalidad de los pacientes tratados con QT con criterio curativo, 5 pacientes lo hicieron con criterio adyuvante y 2 con criterio neoadyuvante con buena respuesta clínica e imagenológica, sometiéndose luego de finalizada la QT al tratamiento quirúrgico. Los regímenes más utilizados fueron los que incluían antraciclinas (5 pacientes), y la mayoría utilizaron antraciclinas y taxanos secuenciales. Los 2 pacientes con tumores HER2 positivos recibieron tratamiento sistémico con bloqueo HER2. Uno de ellos recibió tratamiento con Trastuzumab adyuvante; el otro recibió tratamiento con criterio paliativo, en primera línea en base a taxanos más

Trastuzumab y con Lapatinib más Capecitabine luego de la progresión. Cinco de los once pacientes que recibieron tratamiento con intención curativa fueron tratados con radioterapia (RT) adyuvante a nivel de la región mamaria, mediante campos tangenciales, empleando una dosis de 5000 cGy con fraccionamiento convencional. Estos pacientes tenían mayor riesgo de recaída, dado que presentaban 4 o más ganglios linfáticos comprometidos, tumores mayores a 5 cm. o compromiso de estructuras locorregionales y/o piel. La totalidad de los pacientes con enfermedad no metastásica y RRHH positivos (9 pacientes), recibieron tratamiento con HT adyuvante en base a Tamoxifeno adyuvante por 5 años, y dos de ellos continuaron con inhibidores de la aromatasa hasta completar los 10 años de tratamiento. La mayoría de los pacientes tuvieron buena adherencia y tolerancia al tratamiento. Únicamente un paciente abandonó el tratamiento por intolerancia. Dos de los once pacientes tratados con criterio radical recayeron en la evolución, y el resto permanece en controles o tratamiento sin evidencia de recaída. Uno de los pacientes que presentó recaída había abandonado los controles y el tratamiento, recayendo a nivel locorregional, por lo que recibió tratamiento local y sistémico en forma oportuna. Sin embargo, una vez más abandono los controles y más tarde recayó a nivel óseo, iniciándose tratamiento sistémico paliativo con Anastrozole hasta la fecha. El segundo paciente que presentó recaída, la tuvo a nivel hepático, y se encuentra recibiendo una tercera línea de QT con buena respuesta hasta la fecha. El resto de los pacientes permanece libre de enfermedad hasta el momento. El paciente que debutó con enfermedad metastásica falleció en la evolución.

Discusión:

La edad mediana al diagnóstico de nuestra población fue de 68 años, algo más elevada que para el sexo femenino, que es de 61 años, lo que concuerda con lo reportado en la literatura⁽³⁾. Como se mencionó anteriormente, la etiología del CMM no es clara. La mayoría de los afectados no tienen factores de riesgo asociados; no obstante, en su patogenia se han implicado factores ambientales, hormonales y genéticos. Ninguno de los pacientes incluidos había sido expuesto a la radiación con anterioridad al desarrollo de la enfermedad y ninguno era portador del síndrome de Klinefelter, el factor de riesgo más vinculado al desarrollo del CMM⁽⁴⁾⁽¹⁹⁾. La mayoría de los pacientes incluidos parecen corresponder a casos esporádicos sin relación familiar, un tercio tenían AF de CM y la mitad de estos últimos tenían AF significativos, cifra ésta que es algo superior a la reportada, ya que entre el 5 y 10 % de todos los CM son atribuibles a una mutación en los genes BRCA 1 y 2. Si bien la presencia de CMM hace sospechar la presencia de una mutación en los genes BRCA, se desconoce si alguno de los pacientes incluidos era portador de dicha mutación, ya que la determinación a pesar de haber sido solicitada, no fue realizada.

De modo similar a lo evidenciado a nivel nacional⁽²⁰⁾⁽²¹⁾ e internacional⁽¹⁵⁾, el tipo histológico predominante fue el CDI, siendo los carcinomas lobulillares extremadamente inusuales en el hombre⁽¹⁵⁾. En cambio la mayoría de los tumores de nuestra serie (7 casos) difirieron respecto a lo reportado, por cuanto fueron poco diferenciados con un GHF de III, en tanto el resto fueron GHF II mientras que en la literatura aproximadamente 80 % de los tumores son GHF I y II, tanto a nivel internacional⁽¹²⁾⁽¹³⁾, como nacional⁽²¹⁾. Si bien

la determinación del Ki 67 es parte del trabajo rutinario de los departamentos de anatomía patológica de las instituciones donde se asistieron los pacientes, la naturaleza retrospectiva del estudio limita el registro de esta variable.

En concordancia con lo evidenciado en la literatura, la mayoría de los tumores (10 tumores) fueron RRHH positivos, siendo este porcentaje algo superior al evidenciado en el sexo femenino⁽¹³⁾⁽¹⁶⁾. Los datos acerca de la sobreexpresión HER2 en estos tumores son contradictorios. En nuestra serie, 2 pacientes tuvieron tumores HER 2 positivos, algo inferior a lo reportado en el sexo femenino a nivel internacional, que es igual o mayor al 20 %⁽²²⁾ y similar a lo reportado en dicho sexo a nivel nacional: 10 %⁽²³⁾. Si bien la mitad de los pacientes debutan con CMM E III y IV, la mayoría de los incluidos en este estudio (9 pacientes) fueron diagnosticados en estadio localizado (E I y II). De manera semejante a lo referido en la literatura, la totalidad de los pacientes consultó por tumor mamario palpable, y la mitad tenían compromiso clínico ganglionar al momento del diagnóstico⁽¹²⁾⁽¹³⁾. A pesar de que el compromiso de la piel y de los músculos pectorales es habitual, la mayoría de los pacientes de nuestra serie (10 pacientes) se presentaron con un tumor mamario que no comprometía dichas estructuras. Ninguno de los pacientes tuvo CM bilateral, siendo esto excepcional. Coincidentemente con lo reportado, en la mayoría de los casos la mamografía evidenció una masa densa, localizada a nivel retroareolar, y la presencia de microcalcificaciones fue menos frecuente que en la mujer⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾.

Con respecto a las directrices terapéuticas, si bien no existen estudios prospectivos y randomizados que incluyan a estos pacientes, al igual que en el sexo femenino, el tratamiento locorregional y sistémico dependerá de la extensión lesional al

momento del diagnóstico y del estado general y las comorbilidades del paciente. En relación al tratamiento quirúrgico, la totalidad de los pacientes fueron sometidos a mastectomía, lo que es concordante con lo evidenciado en los diferentes centros, ya que si bien los principios generales de la cirugía no varían en relación con el sexo, la cirugía conservadora es menos utilizada en los pacientes de sexo masculino⁽³⁾⁽²⁴⁾.

Como es sabido, los expertos recomiendan realizar el manejo de la axila de forma similar para ambos sexos, por lo que en la actualidad la biopsia del ganglio centinela (BGC) es una alternativa al vaciamiento axilar ganglionar (VAG), para pacientes diagnosticados de CM sin evidencia clínica de compromiso ganglionar, con una menor morbilidad. Así, el manejo axilar es semejante para ambos sexos, existiendo acuerdo en no realizar el VAG en los pacientes con BGC negativa⁽¹⁶⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾. Sin embargo, únicamente dos de los pacientes fueron tratados con mastectomía y BGC, pero la naturaleza retrospectiva del estudio no permite conocer la causa de esta decisión (compromiso axilar clínico o ecográfico confirmado por PAAF), ni si esta recomendación estaba vigente al momento de seleccionar el tratamiento.

Las recomendaciones respecto al tratamiento adyuvante en base a QT \pm terapias dirigidas anti her 2 \pm HT se basan en el beneficio evidenciado en estudios prospectivos aleatorizados que incluían a mujeres operadas de CM. La baja incidencia del CMM limita el desarrollo y la finalización a tiempo de estudios clínicos que valoran el rol del tratamiento sistémico adyuvante o paliativo. Dos tercios de los pacientes (8 pacientes) recibieron tratamiento sistémico con QT, 7 de ellos con criterio curativo y uno con criterio paliativo. De los 7 pacientes tratados con criterio curativo, 5 debutaron con enfermedad operable y recibieron tratamien-

to adyuvante; mientras los 2 restantes recibieron tratamiento neoadyuvante, ya que debutaron con tumores que determinaban compromiso de la piel (T4). Los regímenes utilizados fueron similares a los empleados en el tratamiento de CM femenino, por lo que la mayoría de los pacientes utilizaron regímenes que incluían antraciclinas y taxanos (5 pacientes). Los 2 pacientes con tumores HER2 positivo recibieron tratamiento sistémico con bloqueo HER2. Uno de ellos recibió Trastuzumab con criterio adyuvante, y el otro con criterio paliativo en primera línea en conjunto con taxanos y en segunda línea con Lapatinib concurrente con Capecitabine.

Cinco de los once pacientes tratados con intención curativa recibieron tratamiento con RT adyuvante a nivel de pared y territorios ganglionares. Los criterios de indicación fueron similares a los del sexo femenino: tumores T4 y/o margen positivo y/o compromiso axilar⁽¹⁶⁾.

La totalidad de los pacientes con enfermedad no metastásica con RRHH positivos (9 pacientes) recibieron tratamiento con HT adyuvante en base a Tamoxifeno por 5 años. Dos de ellos continuaron con inhibidores de la aromatasa hasta completar los 10 años de tratamiento. En concordancia con lo reportado en la literatura, la adherencia al tratamiento con HT fue menor que para el sexo femenino por la presencia de efectos adversos⁽¹⁾⁽³⁾.

Como limitantes de la investigación, corresponde reiterar que este trabajo se realizó en tres instituciones del país. Ello puede generar un sesgo en los resultados, al momento de interpretarlos como representativos de la población nacional. De esta forma, queda pendiente para estudios a futuro la evaluación de las características de la enfermedad en el resto de las instituciones del país.

Conclusión:

Presentamos una serie de 12 pacientes con CMM, que es una patología de baja incidencia, la cual si bien tiene algunas semejanzas con el CM femenino, es una patología con un perfil propio que la hace singular. De manera semejante a lo consignado en la literatura disponible, la edad de presentación fue superior a la del CM femenino y la mayoría de los tumores fueron RE/RP +, HER 2- . Sin embargo, en esta serie los pacientes se presentaron en estadio localizado y con tumores de alto grado histológico en una proporción mayor a lo descrito en la literatura.

Referencias:

1. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med.* 2002;137(8):678-87.
2. Barrios E, Garau M, Alonso R, Musetti C. Incidencia del Cáncer en Uruguay: Período 2007-2011. Montevideo : Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2014.
3. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist.* 2005;10(7):471-9.
4. Hultborn R, Hanson C, Köpf I, Verbiene I, Warnhammar E, Weimarck. A Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res.* 1997;17(6D):4293-7.
5. Ewertz M, Holmberg L, Tretli S, Pedersen BV, Kristensen A. Risk factors for male breast cancer-a case-control study from Scandinavia. *Acta Oncol.* 2001;40(4):467-71.
6. Johnson KC, Pan S, Mao Y. Risk factors for male breast cancer in Canada, 1994-1998. *Eur J Cancer Prev.* 2002;11(3):253-63.
7. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BA, Easton DF, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2002;4(1):R2.
8. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, Gordon D, Noble B, Casey G, et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet.* 1997;60(2):313-9.
9. Ottini L, Masala G, D'Amico C, Mancini B, Saieva C, Aceto G, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer. A Population-based Study in Italy. *Cancer Res.* 2003;63(2):342-7.
10. Ron E, Ikeda T, Preston DL, Tokuoka S. Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(8):603-5.
11. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected a etiological factors. *Int J Cancer.* 1993;53(4):538-49.
12. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi G. Male breast cancer. *Lancet.* 2006;367(9510):595-604.
13. Ottini L, Palli D, Rizzo S, et al. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;73(2):141-55.
14. Chen L, Chantra P, Larsen L, Barton P, Rohitopakarn M, Zhu EQ, et al. Imaging characteristics of malignant lesions of the male breast. *Radiographics.* 2006;26(4):993-1006.
15. Burga AM, Fadare O, Lininger 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 Archiv.* 2006;449(5):507-12.
16. 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(12):2114-22.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012;379(9814):432-44.
18. Bardou VJ, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):1973-9.
19. Thomas DB, Jimenez LM, McTiernan A, Rosenblatt K, Stalsberg H, Stemhagen A, et al. Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. *Am J Epidemiol.* 1992;135(7):734-48.
20. Viola AJ, Notejane MR, Signorelli S, Muse I. Cáncer de mama en el hombre: análisis de 22 casos: pautas de diagnóstico y tratamiento. *Arch Med Int Vol.* 19, 2: 39.
21. Rosasco M, Centurión D, Carzoglio J. Cáncer de mama masculina en Uruguay Comunica-

- ción de 16 casos y revisión de la literatura. *Rev Esp Patol.* 2004;37(3):253-61.
22. Kao L, Bulkin Y, Fineberg S, Montgomery L, Koenigsberg T. A case report: lobular carcinoma in situ in a male patient with subsequent invasive ductal carcinoma identified on screening breast MRI. *J Cancer.* 2012;3:226-230.
23. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res.* 2009;7(1-2):4-13. No figura el número en el cuerpo del texto
24. Delgado L, Fresco R, Santander G, Aguiar S, Camejo N, Ferrero L et al. Expresión tumoral de HER-2, Receptores de Estrógenos y de Progesterona y su relación con características clínico-patológicas en pacientes uruguayas con cáncer de mama. *Rev Med Urug.* 2010;26(3):145-53. No figura el número en el cuerpo del texto
25. Golshan M, Rusby J, Dominguez F, Smith BL. Breast conservation for male breast carcinoma. *Breast.* 2007;16(6):653-6. No figura el número en el cuerpo del texto
26. Gentilini O, Chagas E, Zurrada S, Intra M, De Cicco C, Gatti G. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *Oncologist.* 2007;12(5):512-15.
27. Flynn LW, Park J, Patil SM. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2008;206(4):616-21.
28. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7703-20