



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER, I.A.P.**

**CÁTEDRA DE CIRUGÍA “CARLOS PERALTA”**

**“CÁNCER DE MAMA EN HOMBRES EN EL CENTRO MÉDICO ABC  
EN UN PERIODO DE DIEZ AÑOS”**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:**

**CIRUGÍA GENERAL**

**PRESENTA:**

**DR. HERNÁN GUSTAVO MAYDÓN GONZÁLEZ**

**PROFESOR TITULAR:  
DR. JORGE CERVANTES CASTRO**

**PROFESORES ADJUNTOS:  
DR. GUILLERMO ALFONSO ROJAS REYNA  
DR. FELIPE CERVANTES MONTEIL  
DR. EDUARDO MORENO PAQUENTIN**

**ASESOR DE TESIS:  
DR. JORGE ALEJANDRO ORTIZ DE LA PEÑA RODRÍGUEZ**



**MÉXICO, D. F.**

**2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dr. José Halabe Cherem  
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación  
The American British Cowdray Medical Center

---

Dr. Jorge Cervantes Castro  
Profesor Titular del Curso de Cirugía General  
The American British Cowdray Medical Center

---

Dr. Guillermo Alfonso Rojas Reyna  
Profesor Adjunto del Curso de Cirugía General  
The American British Cowdray Medical Center

---

Dr. Felipe Cervantes Monteil  
Profesor Adjunto del Curso de Cirugía General  
The American British Cowdray Medical Center

---

Dr. Eduardo Moreno Paquentin  
Profesor Adjunto del Curso de Cirugía General  
The American British Cowdray Medical Center

---

Dr. Jorge Alejandro Ortiz De La Peña Rodríguez  
Asesor de Tesis  
The American British Cowdray Medical Center

---

MC. Evelia Itandehui Mejia Emicente  
Asesor Metodológico  
The American British Cowdray Medical Center

## DEDICATORIAS

A Laura Sofía por ser el amor de mi vida y acompañante en esta maravillosa vida.

A Santiago que refleja lo mejor de mí y me motiva para ser mejor persona y disfrutar más la vida cada día.

A mis padres Marín y Lupina y a mi abuelita Esther, por el amor incondicional que me dan y por enseñarme que la mejor herencia es la educación.

A mis hermanos Laura y Marín que me han ayudado a mantener el camino correcto en momentos de indecisión.

A mis cuñados y todos mis sobrinos por hacerme sentir parte de su familia.

A mis amigos, que me han hecho reír tanto en estos años.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la oportunidad de vivir.

A todos los maestros que me han enseñado el verdadero significado de la Medicina y la importancia de la vida, en especial al Dr. Mariano Ramírez Degollado (qepd).

Al Dr. Jorge Cervantes Castro por enseñarme que las manos no pueden operar lo que el cerebro no conoce y que hay veces que menos es más.

A los Doctores Jorge Ortiz de la Peña, Guillermo Rojas Reyna, Felipe Cervantes Monteil, Eduardo Moreno Paquentin, Carlos Belmonte Montes, Victor Hugo Guerrero Guerrero, Javier Pérez Aguirre, Carlos Cosme, Rafael Padilla Longoria, Fernando Quijano Orvañanos, Horacio Montañez, Ángel Martínez, Cesar Decanini Teran, Martin Vega de Jesus, Martín Vega Bustos, José Octavio Ruiz Speare, Mario Cardona, Héctor Noyola, Miguel Herrera, Pablo Orozco, Roberto Hernández, Ricardo Wellman, Pablo Vidal, Natán Sarue, Carlos Robles Vidal, Oscar Zumarán, Lorenzo Soler Montesinos, Enrique Stopen, Leopoldo Castañeda, Gerardo Castorena Roji, Enrique Bargalló, Antonio Maffuz, Adrián Cravioto, Gil Mussan Chelminsky, Alberto Chousleb Kalach, Samuel Shuchleib Chaba, Elias Dergal Badue, Arturo Hernández, José Garmilla, Adriana Hernández, José Fenig, Carlos Florez, Samuel Kleinfinger, David Lasky, Elías Rescala, Miguel Benbassat, Allan Legaspi, Enrique Luque, Manuel Muñoz, Fernando Cordera, Daniel Saltiel, Fernando Serrano, Moises Zielenowski, Jorge Arriola, Salomon Cohen, Lorenzo Rish, Roberto Castañeda y todos aquellos a que contribuyeron a mi formación dentro del Centro Médico ABC.

A los residentes del Centro Médico ABC, por los buenos tiempos y las risas.

A los adscritos y residentes del Centro de Cirugía Ambulatoria del Hospital 1° de Octubre del ISSSTE, Hospital General de Zona #32 del IMSS, Hospital Central Militar, Hospital General Balbuena y Hospital General Huichapan por su confianza y enseñanza.

A todos los pacientes que han depositado su confianza en mí y me han dado el privilegio de servirles a lo largo de los años.

A todos los médicos que estuvieron involucrados en la atención de los pacientes masculinos con cáncer de mama en el Centro Médico ABC: Dr. Carlos Ortiz Hidalgo, Dr. Rafael Padilla Longoria, Dr. Carlos Robles Vidal, Dr. Elías Dergal Badue, Dr. Miguel Benbassat, Dr. José Luis Torres, Dra. Raquel Gerson, Dr. Luis Albán, Dr. Alberto Villalobos, Dr. Miguel Lázaro y Dr. Victor Manuel Lira Puerto (qepd), por la dedicación incondicional a sus pacientes que nos sirve de ejemplo todos los días a los especialistas en formación y por su ayuda invaluable para la realización de esta tesis.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
Factores de riesgo	2
Genética	2
Diagnóstico y clasificación	3
Tratamiento quirúrgico	4
Ganglio Centinela	4
Radioterapia	4
Terapia Sistémica	5
Características histopatológicas e inmunológicas	6
Receptores hormonales	6
HER2/neu	6
Gen supresor tumoral p53	7
CD31	7
Fracción celular en fase S y aneuploidía	7
Proteína Ki-67	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	9
General	
Específico	
MATERIAL Y MÉTODOS	10
a. Tipo de estudio	10
b. Universo de estudio	10
c. Criterios de selección	10
d. Metodología	10
e. Recolección de datos	13
f. Análisis estadístico	13
g. Implicaciones éticas	14



RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	33
ANEXO 1 TNM	35
REFERENCIAS	40

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en hombres es una enfermedad poco frecuente, cuya biología y comportamiento no se pueden extrapolar al 100% de su contraparte femenina. Sin embargo, debido a su baja frecuencia muchos de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos están basados en la experiencia de estos tumores en mujeres. La prevalencia de los tumores de mama en hombres es aproximada de 1 en 100,000, lo que representa menos del 1% de todos los cánceres de mama. La aparición de esta enfermedad también cambia de acuerdo a la geografía, el ambiente y la genética. En México en el 2001 se registraron 33 casos de cáncer de mama en hombres, lo que representó una tasa de 0.1 x 100,000 habitantes y solo se reportaron 2 casos de cáncer in situ.<sup>1</sup> Se reportaron 200 casos en 2003 (tasa del 0.2 x 100,000 habitantes); 173 casos en 2004 (tasa del 0.48); 149 casos en 2005 (tasa del 0.41) 119 casos en 2006 (tasa del 0.32).<sup>2</sup>

Uganda y Zambia tienen la mayor proporción de cáncer de mama en hombres reportada, 5% y 15%, respectivamente, lo cual se ha atribuido al hiperestrogenismo relacionado con el daño hepático asociado a las infecciones endémicas y Japón reporta menos de 5 casos por millón en paralelo con su baja frecuencia en las mujeres. La raza judía es la única que se ha relacionado con un mayor riesgo (2-3 casos por cada 100,000 habitantes) independientemente de su geografía.<sup>3</sup>

El tiempo de diagnóstico del cáncer de mama en los hombres es unimodal, con una edad promedio de 71 años.<sup>3</sup> A pesar de ser una enfermedad rara, la mortalidad llega a ser superior al 30%, lo que contrasta con la sobrevida del 86% que actualmente tienen las mujeres.<sup>4</sup> La sobrevida está relacionada directamente con la etapa clínica al momento del diagnóstico. En los hombres el intervalo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de 6 a 10 meses y más del 40% tendrán una enfermedad estadio III o IV en ese momento.<sup>5</sup>

Para un hombre, la idea de padecer cáncer de mama conlleva situaciones sociales y psicológicas únicas, lo cual retrasa la atención médica. Los principales problemas se relacionan con la percepción de la masculinidad y sentirse poco apoyados por padecer una enfermedad que comúnmente se cree única de la mujer.<sup>6</sup> La mejor opción para mejorar la supervivencia de los pacientes masculinos con cáncer de mama es la detección oportuna. Debido a la poca frecuencia de estos tumores no sería costeable un programa de tamizaje, sin embargo, se necesita concientizar a la población acerca de la existencia de esta enfermedad.

### Factores de riesgo

Un meta-análisis de siete estudios de casos y controles sobre factores de riesgo de cáncer de mama en hombres mostró los siguientes riesgos relativos: nunca haberse casado (1.6); religión judía (2.1); patología mamaria previa (2.7); ginecomastia (6.2); patología testicular previa (2.2), enfermedad hepática previa (1.6) y tener familiar en primer grado con cáncer de mama (2.5). No se encontró relación con el tabaquismo.<sup>7</sup>

### Genética

Entre el 15% y el 20% de los hombres con cáncer de mama tienen historia familiar, en comparación con el 7% de la población general. En las mujeres 5% al 10% de los tumores tienen un origen familiar y los genes BRCA1 y BRCA2 participan en el 80% de los cánceres de mama familiares. En los hombres las mutaciones de BRCA aumentan el riesgo de cáncer de mama, aunque no al mismo grado que las mujeres. El riesgo parece ser mayor con las mutaciones de BRCA2 (5% a 15%) que con BRCA1 (0% a 4%). Las mutaciones de BRCA se asocian con un riesgo de 6% de presentar la enfermedad, lo que representa un riesgo 100 veces mayor a la población general. Todos los hombres con

diagnóstico de cáncer de mama deben recibir consejo genético y pruebas para BRCA.<sup>8</sup>

El síndrome de Klinefelter (47 XXY) es el factor de riesgo más fuerte para desarrollar cáncer en la mama masculina (RR 20 a 50), ya que los altos niveles de gonadotropinas junto con los niveles bajos de testosterona resultan en un gradiente estrógeno/testosterona elevado.<sup>8</sup>

### Diagnóstico y clasificación

El primer paso para el diagnóstico de un tumor de mama sospechoso en un hombre es la mastografía, que tiene una sensibilidad y especificidad superior al 90%. Posteriormente se necesita un diagnóstico histológico y la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) es una opción inicial adecuada.

Se puede necesitar una biopsia con aguja Tru-cut o a cielo abierto, debido a que hasta un 25% de las BAAF rinden material insuficiente y puede ser que la citología no detecte la enfermedad invasiva.<sup>8</sup>

El cáncer de mama en hombres se clasifica de acuerdo al sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* y la *International Union for Cancer Control (IUCC)*.

A partir de esta clasificación se divide en enfermedad local (estadios I y II), localmente avanzado (estadio III) y enfermedad metastásica (estadio IV).<sup>8</sup>

## Tratamiento quirúrgico

Las bases del tratamiento son iguales que en la mujer e inicialmente se basa en la cirugía. La mastectomía simple se utiliza para la enfermedad local.<sup>3,8</sup> El uso de la cirugía conservadora de mama no tiene fundamento alguno en los hombres, debido a la pequeña proporción de tejido mamario presente.

La mastectomía radical ha sido la base del tratamiento del cáncer de mama en hombres durante muchos años, sin embargo, no ha mostrado mayor beneficio en el control local o la sobrevida en comparación con la mastectomía radical modificada. Si hay invasión de la pared, debe considerarse una mastectomía radical, pero los pacientes con tumores localmente avanzados (T3 y T4) deben someterse primero a un régimen de quimioterapia neoadyuvante.<sup>8</sup>

## Ganglio Centinela

A pesar de la escasa información disponible, un comité de expertos de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) determinó que el nódulo linfático centinela es una opción aceptable para la evaluación de los ganglios en los hombres.<sup>9</sup>

## Radioterapia

De acuerdo a la evidencia disponible, las indicaciones para su uso son las mismas que en las mujeres: 4 o más ganglios positivos; estadio nodal N2/N3 o enfermedad localmente avanzada (T3/T4). Se puede considerar su uso también para tumores de alto grado, con multifocalidad, alta tasa de proliferación o invasión vascular peritumoral<sup>3,8,10</sup>

## Terapia Sistémica

Más del 90% de los tumores de mama en hombres tienen receptores de estrógenos positivos, por lo que se considera que el Tamoxifen es una terapia de primera línea<sup>3, 8</sup>. No se conoce el tiempo ideal de tratamiento, pero se cree que el mayor beneficio se logra después de 5 años al igual que en las mujeres. Los efectos adversos del Tamoxifen son menos tolerado por los hombres, por lo que completar el tratamiento es difícil.<sup>11,12</sup>

No hay evidencia suficiente para recomendar inhibidores de la aromatasas como terapia adyuvante en los hombres con cáncer de mama.<sup>8,12</sup>

Un estudio del *National Cancer Institute* en Estados Unidos comparó 24 pacientes masculinos con cáncer de mama estadio II tratados con Ciclofosfamida, Metotrexate y 5-fluorouracilo (CMF). La supervivencia global a 5 años fue de 80%, la cual fue mejor que la de una cohorte de controles históricos similares.<sup>12,13</sup> El uso de taxanos no se ha estudiado en ensayos clínicos, sin embargo, los esquemas de quimioterapia se han basado en gran parte en los beneficios observados en la mujer. En el *M.D. Anderson Cancer Center* de la Universidad de Texas se ofrece quimioterapia a los pacientes con tumores mayores a 1 cm o que tienen ganglios positivos.<sup>8,12,13</sup> El Trastuzumab se debe de usar en pacientes con tumores positivos a HER2/neu.<sup>3,8,12,13</sup>

Los pacientes con enfermedad metastásica con receptores de estrógenos positivos se benefician con el uso de Tamoxifen. Se ha discutido la toxicidad de la quimioterapia paliativa al igual que en las mujeres, por lo que se recomienda usar la terapia endócrina como primera línea en los pacientes con receptores positivos a excepción de los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva.<sup>11,12,14</sup>

## Características histopatológicas e inmunológicas

El 90% de los tumores de mama en el hombre son carcinomas ductales invasores. La mama masculina no contiene lóbulos o acinos, sin embargo, estas estructuras se pueden inducir con estimulación estrogénica, por lo que también se pueden desarrollar carcinomas lobulillares y otros subtipos menos frecuentes.<sup>3,8</sup>

## Receptores hormonales

Los cánceres de mama en el hombre tienen receptores de estrógenos positivos en un 81% al 100% de los casos y el 74% son positivos para receptores de progesterona.<sup>15</sup> Esta característica biológica permite ofrecer las ventajas del tratamiento con Tamoxifen. Existe un porcentaje de positividad para receptores de andrógenos, sin embargo, no se ha correlacionado relevantemente en la clínica o patológicamente.<sup>3,16</sup>

## HER2/neu

El gen HER2/neu pertenece a una familia de genes que codifican receptores transmembrana para factores de crecimiento, incluyendo al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La sobreexpresión de HER2/neu es un factor pronóstico bien conocido en los cánceres de la mujer asociado a una menor sobrevida. Este gen está presente en un promedio del 23% de los cánceres de mama masculinos y los datos disponibles parecen asociarlo también con tumores más agresivos y de peor pronóstico.<sup>15</sup>

## Gen supresor tumoral p53

El gen supresor tumoral p53 codifica una fosfoproteína que regula la proliferación de las células normales, por lo que las mutaciones de este gen provocan acumulación de proteínas no funcionales en el núcleo celular. Esta mutación se encuentra en el 14% al 54% de los cánceres de mama masculinos y están involucradas en el desarrollo y progresión de enfermedades neoplásicas. Esta mutación se asocia con alta proliferación celular, alto índice de recurrencia y muerte temprana en tumores con ganglios negativos, por lo que nos podría ayudar a identificar a pacientes de alto riesgo en este último subgrupo.<sup>17, 18</sup>

## CD31

Una molécula de superficie denominada CD31 media interacciones que controlan el flujo de leucocitos a través del endotelio. Los anticuerpos moleculares contra CD31 se utilizan como marcadores de neovascularización y principalmente se relaciona con el esparcimiento de células tumorales dentro del sistema ductal.<sup>19</sup>

## Fracción celular en fase S y aneuploidía

El más utilizado de los métodos para estudiar la proliferación tumoral es la fracción celular en fase S por citometría de flujo, que simultáneamente provee la ploidía del DNA. La ploidía en la citometría se recoge en histogramas que se comparan con los de poblaciones celulares control. Normalmente cerca del 90% de las células en un tejido están en fase G0 y G1 del ciclo celular (no se están dividiendo) y su carga cromosómica está formada por el número de pares de cromosomas propios de la especie (2c). El resto de las células están adquiriendo material de DNA o ya han alcanzado la cantidad doble de DNA (4c) y por tanto están preparándose para



la mitosis (fases S y G2 y M). El índice de DNA es el cociente entre el pico principal de la muestra y el del control diploide (2c). Todos los índices de DNA distintos de 1 se denominan aneuploides. Los menores de 1 hipoploides y los mayores de 1 hiperploides. La aneuploidía es frecuente en los tumores malignos y en general es un parámetro que señala peor pronóstico. En un estudio retrospectivo las pacientes con tumores de mama diploides tuvieron buena sobrevida a diez años y las pacientes con tumores aneuploides sobrevivieron menos de dos años. La ploidía es un marcador pronóstico independiente. Las lesiones malignas de mama son aneuploides entre el 35 al 70% de los casos.<sup>20</sup>

Un alto índice de fracción celular en fase S se correlaciona con recurrencia de la enfermedad y se asocia con mayor tamaño tumoral, alto grado, involucro ganglionar y receptores hormonales negativos cuando se presenta junto con aneuploidía. Dentro de los subgrupos de aneuploidía, la triploidía y en menor grado, la hipodiploidía se asocian a peor pronóstico a 5 años.<sup>21</sup>

### Proteína Ki-67

La proteína humana Ki-67 se presenta durante las fases activas del ciclo celular (G1, G2, S y M) y por lo tanto su expresión se asocia con la fracción de crecimiento de una población celular. A pesar de que se utiliza ampliamente como un marcador de proliferación celular, no está claro aún su significado funcional.<sup>22</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama en hombres es una enfermedad poco conocida por los médicos e incluso desconocida para la población general. Debido a su poca frecuencia, la mayoría de la información disponible proviene de series de casos y reportes individuales de distintos centros hospitalarios. Es importante conocer el comportamiento de los tumores de mama en el hombre, porque el tratamiento adyuvante tiende a ser cada vez más dirigido hacia las características inmunológicas y biológicas. Se realizó una búsqueda en PubMed/MEDLINE con las palabras “male breast cancer” y “Mexico” y no existen estudios nacionales que reporten el comportamiento de estos tumores. Estudiar la frecuencia y las características clínicas de pacientes masculinos con diagnóstico de cáncer de mama en el Centro Médico ABC, puede contribuir a comprender mejor la biología de estos tumores y ayudar a planear mejor su tratamiento.

## OBJETIVOS

### General

- Describir la epidemiología del cáncer de mama masculino en el Centro Médico ABC.

### Específico

- Identificar las características clínicas, biológicas e inmunológicas de los pacientes masculinos con cáncer de mama en el Centro Médico ABC.
- Proponer un abordaje clínico para los pacientes masculinos con cáncer de mama.
- Concientizar a los médicos y a la población general acerca de la importancia de esta patología.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### a. Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y ambispectivo tipo serie de casos.

### b. Universo de estudio

Todos los pacientes masculinos del Centro Médico ABC con diagnóstico de cáncer de mama en el periodo comprendido entre septiembre de 2000 y mayo de 2010.

### c. Criterios de selección

Inclusión:

Edad indistinta

Con expediente clínico e histopatológico disponible

No consideramos criterios de exclusión o no inclusión

### d. Metodología

Se realizó una búsqueda sistematizada en el Archivo Clínico del Centro Médico ABC de los expedientes disponibles de pacientes masculinos con diagnóstico de cáncer de mama o que se les haya realizado mastectomía desde septiembre de 2000 hasta mayo de 2010. Para complementar la búsqueda se solicitaron los reportes histopatológicos de pacientes masculinos con cáncer de mama al Departamento de Anatomía Patológica. Una vez localizados los expedientes se solicitó a sus médicos tratantes información adicional sobre su estado actual.

De los expedientes clínicos y reportes histopatológicos se obtuvieron las siguientes variables:

Nombre de la variable	Unidad de medición	Tipo de variable
Edad	Años	Cuantitativa discontinua
Antecedentes familiares de cáncer	Si/no	Cualitativa nominal
Originario		Cualitativa nominal
Residente		Cualitativa nominal
Ocupación		Cualitativa nominal
Tabaquismo	Si/no	Cualitativa nominal
Etilismo	Si/no	Cualitativa nominal
Diabetes Mellitus	Si/no	Cualitativa nominal
Otras patologías	-Tracto respiratorio -Tubo digestivo -Neoplásicas -Endócrinas -Cardiovasculares	Cualitativas nominales
Cirugías	-Oncológicas -Endócrinas	Cualitativas nominales
Alérgicos	Si/no	Cualitativa nominal
Inicio de síntomas	Días	Cuantitativa discontinua
Sintomatología inicial	-Dolor -Tumor -Retracción del pezón	Cualitativa nominal
Pérdida de peso	Si/no	Cualitativa nominal
Consultas previas	-Oncólogo -Cirujano General -Cirujano plástico -Otro	Cualitativa nominal

Tratamiento previo y tipo de tratamiento		Cualitativa nominal
Localización del tumor		Cualitativa nominal
Adenopatía	-Clínica -Imagenológica	Cualitativa nominal
Adenopatía	-Axilar -Otra localización	Cualitativa nominal
Solicitud de marcadores tumorales	Si/no	Cualitativa nominal
Mastografía BIRADS	I-V	Cualitativa Ordinal
TNM clínico		Cualitativa Ordinal
Estadio clínico		Cualitativa Ordinal
TNM patológico		Cualitativa Ordinal
Estadio patológico		Cualitativa Ordinal
Resultado biopsia		Cualitativa nominal
Transoperatorio		Cualitativa nominal
Diagnóstico definitivo		Cualitativa nominal
Diámetro mayor	$\leq 20\text{mm}$ $>20\text{mm} \leq 50\text{mm}$	Cuantitativa discontinua
Número de ganglios positivos	1-3 4-9 10 o más	Cuantitativa continua
Grado histológico	I,II,III	Cualitativa ordinal
Invasión vascular	Si/no	Cualitativa nominal
Invasión perineural	Si/no	Cualitativa nominal
Receptores de estrógenos positivos	Si/no	Cualitativa nominal
Receptores de progesterona positivos	Si/no	Cualitativa nominal

DNA	-Diploide -Aneuploide -Hipodiploide	Cualitativa nominal
Índice de DNA	Porcentaje	Cuantitativa discontinua
Células en fase S <7%	Si/no	Cualitativa nominal
C-erbB2 (HER-2/neu)	Si/no	Cualitativa nominal
Mutación del gen p53	Si/no	Cualitativa nominal
CD31 <17 vasos en un campo de 40X	Si/no	Cualitativa nominal
Ki67 <4%	Si/no	Cualitativa nominal
Vimentina	Si/no	Cualitativa nominal
Cirugía adicional	-Ampliación de márgenes -Recidiva	Cualitativa nominal
Tamoxifen	Si/no	Cualitativa nominal
Quimioterapia	Si/no	Cualitativa nominal
Radioterapia	Si/no	Cualitativa nominal
Complicaciones		Cualitativa nominal
Sobrevida a 5 años	Si/no	Cualitativa nominal

e. Recolección de datos

Se utilizó una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel® 2007 especialmente creada para este protocolo.

f. Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con medidas de frecuencia y de tendencia central (número, porcentaje, proporciones, media, desviación estándar).

g. Implicaciones éticas

El presente estudio cumple los lineamientos mencionados en:

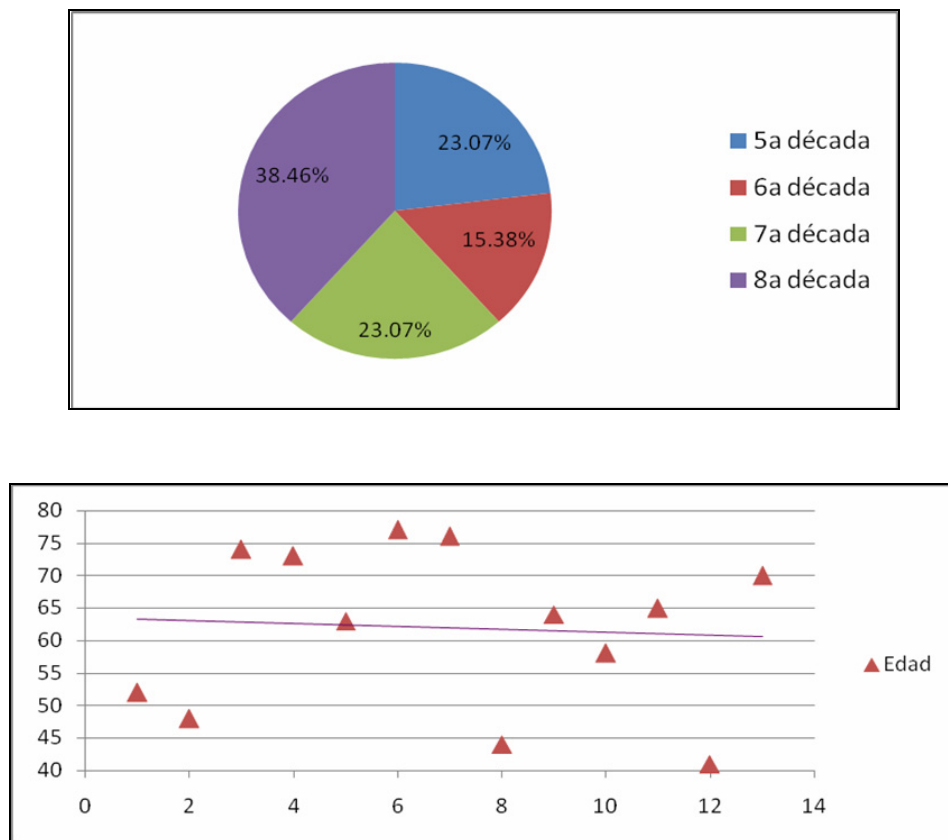
- La Declaración de Helsinki
- La Ley General de Salud
- El Reglamento de la ley general en materia de investigación en salud  
Titulo Segundo, Capítulo 1:
- Art. 16. en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.
- Art. 17. donde considera este tipo de estudios como Investigación sin riesgo, por lo anterior, no requiere de la obtención de consentimiento informado de acuerdo con lo establecido en el Art. 23.

## RESULTADOS

En el periodo comprendido entre septiembre de 2000 y mayo de 2010 se encontraron 16 pacientes masculinos con diagnóstico de ingreso y/o egreso de cáncer de mama en el expediente clínico. Se excluyeron 2 pacientes cuyo ingreso al hospital fue por patologías distintas al cáncer de mama. Se excluyó un paciente por error en la codificación del diagnóstico quedando un total de 13 pacientes, los cuales fueron incluidos aun si alguno de los datos reportados no estaba en su expediente.

La edad promedio de los pacientes al momento del diagnóstico fue de  $61.92 \pm 12.38$  años. (Gráfica 1)

Gráfica 1. Edad al momento del diagnóstico



\*La línea representa la media de edad.



Con respecto a los antecedentes de los pacientes encontramos lo siguiente:

El 50% de los pacientes tenía antecedentes heredofamiliares de cáncer (n=10).

El 50% eran originarios del Distrito Federal y Estado de México, 25% del interior de la república y 25% de origen extranjero (n=8). El 80% eran residentes del Distrito Federal y Estado de México (n=10). Con respecto a la ocupación, el 50% de los pacientes eran empresarios (n=6). El 40% eran fumadores (n=10) y el 27% tenía antecedente de etilismo social (n=11). (Tabla 1)

Tabla 1. Antecedentes no patológicos

ANTECEDENTE		No. (%)
Originario n=8	DF y Edo. Mex	4 (50)
	Provincia	2 (25)
	Extranjero	2 (25)
Residente n=10	DF y Edo. Mex	8 (80)
	Provincia	2 (20)
Ocupación n=6	Empresario	3 (50)
	Empleado	1 (16.6)
	Profesionista	1 (16.6)
	Otros	1 (16.6)
Tabaquismo n= 10	Si	4 (40)
	No	6 (60)
Alcoholismo n=11	Si	3 (27.27)
	No	8 (72.72)

Sobre los antecedentes patológicos: el 9% tenía antecedentes de Diabetes Mellitus, el 54% de hipertensión arterial sistémica (n=11), el 33% de dislipidemia (n=9) y 22% antecedente de trombosis (n=9). (Tabla 2)

Tabla 2. Antecedentes patológicos

ANTECEDENTE		No. (%)
Diabetes mellitus n=11	Si	1 (9.09)
	No	10 (90.9)
Hipertensión arterial n=11	Si	6 (54.54)
	No	5 (45.45)
Dislipidemia n=9	Si	3 (33.33)
	No	6 (66.66)
Trombosis n=9	Si	2 (22.22)
	No	7 (77.77)

Sobre la forma de presentación: el 36% de los pacientes tenía menos de 1 mes con sintomatología y ninguno tardó más de 9 meses en diagnosticarse. En el 64% de los pacientes (n=11) la primera manifestación fue la presencia de tumor, seguida por retracción del pezón en 2 pacientes (18%). En 1 de los pacientes la manifestación inicial fue consecuencia de enfermedad metastásica. (Tabla 3)

Solamente el 22% de los pacientes presentó pérdida de peso (n=9). El 18% tuvieron un diagnóstico inicial equivocado (n=11). El tumor se presentó en el lado izquierdo en el 64% de los pacientes y aparentemente la localización más frecuente fue retroareolar (37%), sin embargo, no encontramos datos para especificar la localización en 4 pacientes (n=11). El 40% de los pacientes tuvo adenopatía axilar, la mitad de ellos tuvo además en otras localizaciones (n=10). (Tabla 3)

Tabla 3. Variables clínicas

VARIABLE		No. (%)
Inicio de síntomas n=11	< 1mes	4 (36.36)
	2 meses	1 (9.09)
	3 meses	1 (9.09)
	4 meses	2 (18.18)
	6 a 9 meses	3 (27.27)
Manifestación inicial n=11	Tumor	7 (63.63)
	Retracción del pezón	2 (18.18)
	Edema y dolor de miembros torácicos	1 (9.09)
	Metástasis	1 (9.09)
Pérdida de peso n=9	Si	2 (22.22)
	No	7 (77.77)
Diagnóstico inicial equivocado n=11	Tumor benigno	1 (9.09)
	Opérculo torácico	1 (9.09)
	Total	2 (18.18)
Lado del tumor n=11	Izquierdo	7 (63.63)
	Derecho	4 (36.36)
Localización del tumor n=11	Retroareolar	4 (36.36)
	Periareolar	2 (18.18)
	Cuadrante superior externo	1 (9.09)
	No especificado	4 (36.36)
Adenopatía n=10	Axilar	2 (20)
	Axilar y supraclavicular	1 (10)
	Axilar y cervical	1 (10)
	Total	4 (40)

Sobre el protocolo diagnóstico: a 5 de 11 pacientes se les realizó una biopsia previa al tratamiento quirúrgico inicial, al resto se le realizó una biopsia transoperatoria. (Tabla 4)

En cuanto a la estadificación 8 de los 11 pacientes se consideraron clínicamente como enfermedad local. La estadificación patológica posterior al procedimiento quirúrgico mostró que en realidad solo 6 pacientes de los 11 tenían enfermedad local. (Tabla 4)

Tabla 4. Biopsia, TNM, estadio y tratamiento (n=11)

Biopsia previa	TNMc		Cirugía	TNMp	
Biopsia	T1cN0M0	IA	Mastectomía + GC (-)	T1cN0M0	IA
No	T1cN0M0	IA	Biopsia + GC (-) + MRM	T1cN1M0	IIA
No	T1cN0M0	IA	Biopsia + GC (+) + MRM	T2N2M0	IIIA
Biopsia	T2N0M0	IIA	MRM	T1cN0M0	IA
BAAF	T2N0M0	IIA	MRM	T2N0M0	IIA
No	T2N0M0	IIA	Biopsia + MRM + catéter	T2N3M0	IIIC
BAAF + trucut	T2N1M0	IIB	Mastectomía + GC (-)	T2N0M0	IIA
No	T2N1M0	IIB	Biopsia + MRM	T2N1M0	IIB
No	T4aN1M1	IV	Biopsia piel de axila	TXNXM1	IV
No	T2N3cM1	IV	Biopsia + PL + catéter	TXNXM1	IV
BAAF	T1N0M1	IV	MRM Patey	T2N0M1	IV

BAAF Biopsia por aspiración con aguja fina  
 GC Ganglio centinela  
 MRM Mastectomía radical modificada tipo Madden  
 PL Punción lumbar

El 100% de los tumores fueron carcinomas ductales, en su mayoría moderadamente diferenciados (62%). (Tabla 5)

Tabla 5. Tipo de tumor

TIPO DE TUMOR n=13
Carcinoma ductal invasor bien diferenciado 1 (7.69%) - Mucinoso (1)
Carcinoma ductal invasor moderadamente diferenciado 8 (61.53%) - Con Enfermedad de Paget (1) - Con carcinoma ductal in situ de alto grado nuclear multifocal con necrosis de tipo comedo y microcalcificación, patrones adhesivo, sólido y cribiforme (1)
Carcinoma ductal poco diferenciado 4 (30.76%) - Tipo apócrino + carcinoma ductal in situ de tipo cribiforme y micropapilar multifocal (1)

Sobre las características del tumor: el 54% de los pacientes (n=11) tenía un tamaño tumoral de >20 mm y ≤50 mm. El 45% de los tumores se reportaron con ganglios negativos. Cabe mencionar que en 2 pacientes que presentaron enfermedad metastásica al momento del diagnóstico no se realizó tratamiento quirúrgico (Tabla 6).

Tabla 6. Características patológicas del tumor

Característica	Valor	Número (%)
Diámetro mayor n=11	≤20 mm	3 (27.27)
	>20 mm ≤ 50 mm	6 (54.54)
	desconocido (solo biopsia)	2 (18.18)
Ganglios n=11	0	5 (45.45)
	1 a 3	2 (18.18)
	4 a 9	1 (9.09)
	10 o más	1 (9.09)
	desconocido (solo biopsia)	2 (18.18)

El 72% de los tumores (n=11) tuvo diferenciación grado II, 4 de 9 tumores tenían DNA diploide y 5 presentaron células en fase S <7%. (Tabla 7).

Tabla 7. Características nucleares

Características nucleares	Valor	No. (%)
Grado de diferenciación n=11	I	1 (9.09)
	II	8 (72.72)
	III (biopsia) y II (definitivo)	2 (18.18)
Índice de DNA n=9	Diploide	4 (44.44)
	diploide/hipodiploide	1 (11.11)
	Hipodiploide	2 (22.22)
	Aneuploide	2 (22.22)
Células en fase S n=9	<7% (favorable)	5 (55.55)
	>7%	4 (44.44)

El 100% de los tumores (n=12) tuvieron receptores de estrógenos y progesterona positivos y solamente 1 fue HER-2/neu 3+ (positivo). (Tabla 8)

Tabla 8. Receptores y HER-2/neu

Receptores y HER-2/neu	No. (%)
Receptores de estrógenos n=12	Positivos 12 (100)
Receptores de progesterona n=12	Positivos 12 (100)
HER-2/neu n=12	Negativo 7 (58.33)
	Positivo 5 (41.66)
	- 3+ 1 (20)
	- 2+ 0
	- 1+ 4 (80)

El estadio final, tratamiento y sobrevida se reportan en la Tabla 9.

Tabla 9. Inicio, estadio patológico, terapia adyuvante y sobrevida n=10

Inicio		Hormonal	Quimioterapia	RT	Sobrevida
15d	IA	Tamoxifen	No		2 meses
8d	IIA	Tamoxifen	No		4 años 7 meses
4m	IIA	Tamoxifen <sup>1</sup>	CFA, MTX, Paclitaxel, 5FU		2 años 6 meses
9m	IIA	Letrozol	Doxorubicina, CFA, rechazó Trastuzumab		4 años 8 meses
8d	IIB		Adriamicina, CFA	Si	
8m	IIIA	Tamoxifen	Adriamicina, CFA, Paclitaxel	Si	1 año 11 meses
3m	IIIC	Tamoxifen	Adriamicina, CFA, 5FU		1 año 11 meses
4m	IV	Anastrozol	No	Si	Muerte 6m
6m	IV		Doxorrubicina, CFA, Bevacizumab	Si	
2m	IV		Adriamicina, CFA, Carboplatino, 5FU		

\*Los datos en blanco no estaban disponibles en el expediente

\*La sobrevida está considerada desde el diagnóstico hasta la fecha de realización del estudio

<sup>1</sup> Suspendido a los 18 meses por disminución de la libido y potencia sexual.

RT Radioterapia, CFA Ciclofosfamida, MTX Metotrexate, 5FU 5 fluorouracilo

En 7 pacientes de 11 se reportó invasión vascular, en 5 de 9 invasión perineural, en 8 de 10 pacientes se encontró mutación del gen supresor tumoral p53, 9 pacientes de 10 fueron CD31 negativos y el 100% de los pacientes fueron positivos para Ki-67 >4% (n=11). (Tabla 10)

Tabla 10. Otras características patológicas

Otras características patológicas		No. (%)
Invasión vascular n=11	Si	7 (63.63)
	No	4 (36.36)
Invasión perineural n=9	Si	5 (45.45)
	No	4 (44.44)
Gen supresor tumoral p53 n=10	Normal	2 (20)
	Mutación	8 (80)
	- 1+	3 (37.5)
	- 2+	5 (62.5)
CD31 n=10	<17 vasos en un campo de 40X	9 (90)
	>17 vasos en un campo de 40X	1 (10)
Ki-67 n=11	>4%	11 (100)
Vimentina n=6	Si	6 (100)



## DISCUSIÓN

En 2005 el INEGI registró 103'088,021 habitantes y 8'669,594 (8.41%) viven en el Distrito Federal. Se ha estimado que el 47.8% de esta población (4'140,510) son hombres.<sup>23</sup> En México la cobertura de salud se encuentra extremadamente fragmentada y la población no derechohabiente alcanza el 41%. De hecho, la Encuesta Nacional de Salud en 2006 calculó que sólo el 4% de la población tiene acceso a servicios privados de salud<sup>24</sup>, por lo que hipotéticamente 165,620 personas tendrían la posibilidad de acudir a instituciones de salud privadas en el Distrito Federal. La incidencia mundial del cáncer de mama en hombres es alrededor de 1 x 100,000 habitantes, por lo que en teoría se presentarían 1.65 casos de cáncer de mama masculina anuales en toda la población que tiene acceso a los hospitales privados.

Los datos epidemiológicos de México provienen de dos fuentes principales: el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) y el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE). El RHNM representa la frecuencia relativa de los tumores malignos notificados cada año y el SUIVE los casos notificados de manera semanal (confirmados y no confirmados).<sup>2</sup>

En México la incidencia más alta de cáncer de mama en hombres se reportó en el 2005 con una tasa 0.41 x 100,000.<sup>2</sup> La poca casuística comparada con lo que reporta la literatura internacional seguramente se explica por:

1. El cáncer de mama en el hombre es una enfermedad poco frecuente y posiblemente subdiagnosticada.
2. La falta de un registro de neoplasias con base poblacional en México hace que no sea posible calcular la verdadera tasa de incidencia.

En el Centro Médico ABC hubo un total de 13 casos de mama en hombres en la última década, de los cuales 11 se presentaron en los últimos 5 años.

La edad promedio de presentación en nuestra serie de casos fue de 61.92 años, 10 años menor que lo reportado en la literatura.<sup>3</sup> La mayor parte de los pacientes tenía más de 70 años al momento del diagnóstico, sin embargo, llama la atención que casi una cuarta parte de los pacientes tuvieran menos de 50 años.

Se encontraron antecedentes familiares de cáncer en el 50% de los pacientes (n=10), de los cuales ninguno fue positivo para cáncer de mama (hombres y/o mujeres). En la literatura se reporta que entre el 15% y el 20% de los hombres con cáncer de mama tienen historia familiar de cáncer de mama. No tenemos información acerca de la realización de pruebas para BRCA en nuestra serie, sin embargo, se recomienda que todos los hombres con diagnóstico de cáncer de mama reciban consejo genético y pruebas para BRCA.<sup>8,25</sup>

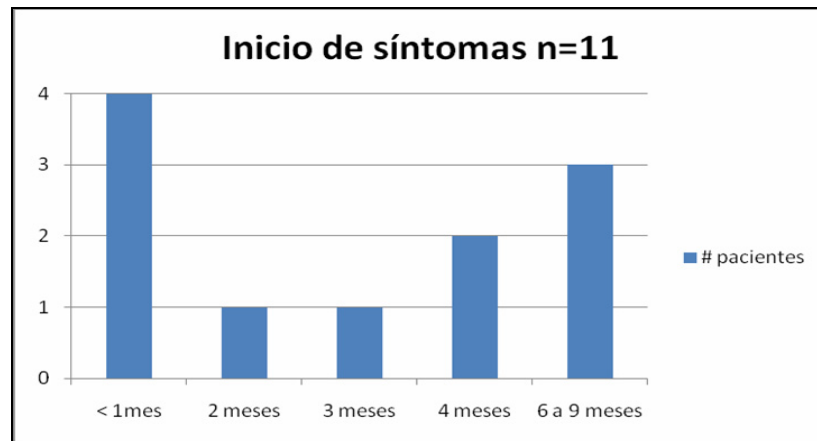
El 40% de los pacientes tenía antecedentes de tabaquismo, sin embargo, en el meta-análisis realizado por Sasco et.al.<sup>7</sup> no se encontró relación alguna entre el tabaquismo y el cáncer de mama en hombres. En ese mismo estudio se encontraron como factores de riesgo: nunca haberse casado, la religión judía, la patología mamaria previa y ginecomastia, la patología testicular previa, la enfermedad hepática previa y tener un familiar en primer grado con cáncer de mama.

El 22.2% de los pacientes tenía antecedentes de trombosis venosa. Las neoplasias malignas provocan un estado de hipercoagulabilidad, por lo que es importante considerar a los tumores en el diagnóstico diferencial de las causas de trombosis venosa.<sup>26</sup>

Como ya se mencionó, el intervalo promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de 6 a 10 meses y más del 40% de los pacientes tendrán una enfermedad estadio III o IV.<sup>5</sup>

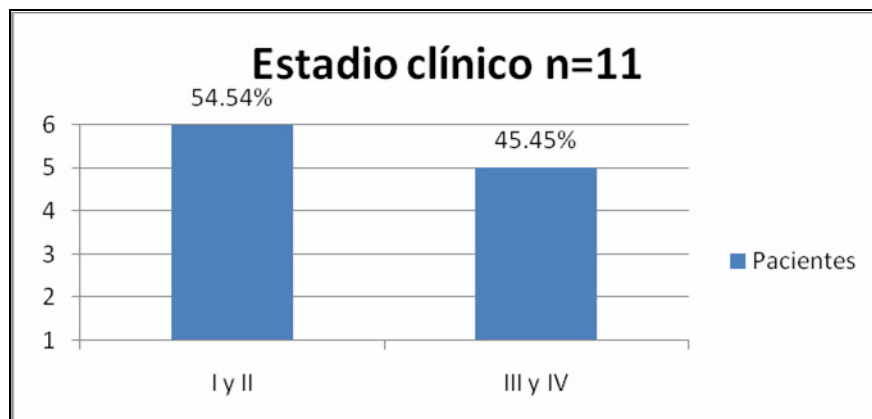
Nosotros observamos una distribución bimodal del inicio de la sintomatología, en la cual el 36.36% se diagnosticó dentro del primer mes de la aparición de síntomas y un 27.27% tardó de 6 a 9 meses en diagnosticarse, sin embargo, la distribución del tiempo de diagnóstico versus el estadio es muy heterogénea como se puede ver en la Tabla 9 y la Gráfica 2.

Gráfica 2. Inicio de síntomas



El 45.45% de nuestros pacientes tenía una enfermedad avanzada al momento del diagnóstico (Gráfica 3).

Gráfica 3. Estadio clínico



La manifestación inicial en el 63.63% de los pacientes fue un tumor palpable. En el hombre existe poco tejido mamario por debajo del pezón, por lo que las manifestaciones cutáneas se deben presentar en menor tiempo que en las mujeres. Esto podría explicar por qué los dos pacientes que presentaron retracción del pezón lo notaron 15 días previos a su diagnóstico y ambos tuvieron tumores estadio IA. Solo el 22.22% de los pacientes manifestó pérdida de peso. El 63.63% de los tumores se presentaron en el lado izquierdo y con predominio retroareolar (36.36%), lo que coincide con lo reportado en otras series.<sup>13,27</sup> (Tabla 3)

Se detectó adenopatía axilar clínica en 4 de 10 pacientes, en uno de ellos además presentó adenopatía supraclavicular y otro adenopatía cervical. (Tabla 3)

El diagnóstico se realizó por BAAF en el 27.27% y por biopsia abierta en 18.18%. El 9.09% se diagnosticó por biopsia de otro sitio. Al 45.45% se le realizó una biopsia de mama con diagnóstico transoperatorio para tomar una decisión quirúrgica. (Tabla 4)

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) determinó que el nódulo linfático centinela es una opción aceptable para la evaluación de los ganglios en los hombres. En nuestra serie se realizaron 4 ganglios centinelas: 1 positivo, 2 negativos y 1 falso negativo. A este último paciente se le detectó adenopatía axilar durante el transoperatorio, por lo que se realizó una disección axilar formal cuyo resultado fue 1 ganglio positivo de 22. Se realizó mastectomía simple a los dos pacientes con ganglio centinela negativo. La sensibilidad y especificidad reportada de la biopsia de ganglio centinela se acerca al 100%, con una tasa de falsos negativos de entre 5% y 10%.<sup>28</sup> (Tabla 4)

En las Tablas 4 y 6 podemos observar que el estadio aumentó en el 27.27% de los pacientes posterior a la disección axilar, debido a la detección de metástasis ganglionares. Dos pacientes (18.18%) disminuyeron su estadio posterior a la cirugía. El primero debido a un menor tamaño tumoral identificado durante la

revisión histopatológica y el segundo debido a que un ganglio clínicamente positivo resultó microscópicamente negativo para malignidad.

El 100% de los tumores fueron carcinomas ductales invasores, en su mayoría moderadamente diferenciados (Tabla 5). La literatura reporta que en los tumores mamarios masculinos hay una mayor proporción de carcinomas ductales infiltrantes (70 y 90%) que en la mujer. El carcinoma ductal in situ representa el 10%. Otras variantes incluyendo la enfermedad de Paget y el carcinoma lobulillar representan el 1% de todas las neoplasias.<sup>13,25</sup>

La mayoría de los casos de carcinoma de mama masculina corresponden a lesiones de alto grado histológico, aunque en algunas series predominan los tumores de moderado y bajo grado.<sup>25</sup> La mayoría de los pacientes en nuestro estudio tuvieron tumores de grado intermedio (72.72%), este porcentaje aumenta al 90.9% si consideramos los tumores que en la biopsia inicial se consideraron tumores de alto grado y posteriormente en el diagnóstico definitivo se clasificaron como grado intermedio. (Tabla 7)

Encontramos un índice de DNA aneuploide o hipodiploide en el 55.55% de los tumores (Tabla 7), con un porcentaje de células en fase S mayor al 7% en el 44.44%. Las lesiones malignas de mama son aneuploides entre el 35 al 70% de los casos y la ploidía es un marcador pronóstico independiente.<sup>20</sup> Dentro de los subgrupos de aneuploidía: la triploidía y en menor grado, la hipodiploidía se asocian a peor pronóstico a 5 años.<sup>21</sup> Un alto índice de fracción celular en fase S se correlaciona con recurrencia de la enfermedad y se asocia con mayor tamaño tumoral, alto grado, involucro ganglionar y receptores hormonales negativos cuando se presenta junto con aneuploidía.<sup>21</sup>

El 100% de los tumores fueron positivos para receptores de estrógenos y progesterona (Tabla 8). Se reporta en otras series una positividad para receptores de estrógenos en un 81% al 100% y 74% son positivos para receptores de

progesterona.<sup>15</sup> Se considera al Tamoxifen como terapia de primera línea y se cree que el mayor beneficio se logra después de 5 años al igual que en las mujeres.<sup>3,8</sup> Los efectos adversos del Tamoxifen hacen que tratamiento sea difícil completar el tratamiento.<sup>11,12</sup> Uno de los pacientes suspendió el tratamiento a los 18 meses por disminución de la libido y potencia sexual. No hay evidencia suficiente para recomendar inhibidores de la aromatasa como terapia adyuvante en los hombres con cáncer de mama.<sup>8,12</sup>

Se encontró positividad para HER-2/neu (3+) en solo 1 de 12 casos (8.33%). La sobreexpresión de HER2/neu es un factor pronóstico bien conocido en los cánceres de la mujer asociado a una menor sobrevida (Tabla 8). Este gen está presente en un promedio del 23% de los cánceres de mama masculinos y los datos disponibles parecen asociarlo también con tumores más agresivos y de peor pronóstico.<sup>15</sup>

En la Tabla 9 se muestra el tiempo de inicio de síntomas, la terapia adyuvante según el estadio clínico y la sobrevida al momento del estudio. Se utilizó Ciclofosfamida en el 100% de los 7 pacientes que recibieron quimioterapia, 6 recibieron antraciclinas, 3 recibieron 5 fluorouracilo, 2 recibieron taxanos y uno Carboplatino. Un estudio del *National Cancer Institute* en Estados Unidos comparó 24 pacientes masculinos con cáncer de mama estadio II tratados con Ciclofosfamida, Metotrexate y 5-fluorouracilo (CMF). La sobrevida global a 5 años fue de 80%, la cual fue mejor que la de una cohorte de controles históricos similares.<sup>12,13</sup> El uso de taxanos no se ha estudiado en ensayos clínicos, sin embargo, los esquemas de quimioterapia se han basado en gran parte en los beneficios observados en la mujer. En el *M.D. Anderson Cancer Center* de la Universidad de Texas se ofrece quimioterapia a los pacientes con tumores mayores a 1 cm o que tienen ganglios positivos.<sup>8,12,13</sup> El Trastuzumab se debe de usar en pacientes con tumores positivos a HER2/neu.<sup>3,8,12,13</sup>

Dos pacientes en estadio temprano (IIA) recibieron quimioterapia. A uno de estos pacientes se le realizó una prueba *Oncotype DX* que mostró 41% de posibilidad de recurrencia. Las guías de la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* y el *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* han incluido recomendaciones para la realización de *Oncotype DX* en pacientes con receptores de estrógenos positivos y ganglios negativos. El propósito es identificar que pacientes solo requieren Tamoxifen y quienes requieren quimioterapia adicional.<sup>29</sup> El otro paciente recibió quimioterapia debido a que el tumor fue positivo para HER2-neu, sin embargo rechazó el tratamiento con Trastuzumab. Desconocemos los motivos por los que el paciente rechazó el tratamiento. (Tabla 9)

Los pacientes con enfermedad metastásica con receptores de estrógenos positivos se benefician con el uso de Tamoxifen. Se ha discutido la toxicidad de la quimioterapia paliativa en las mujeres por lo que se recomienda usar la terapia endócrina como primera línea en los pacientes con receptores positivos a excepción de los pacientes con enfermedad rápidamente progresiva.<sup>11,12,14</sup>

Las nuevas técnicas de biología molecular podrían ayudarnos a comprender el comportamiento de un tumor en particular y cómo respondería este al tratamiento hormonal, citotóxico o biológico.<sup>30</sup> Actualmente no hay recomendaciones sobre el uso de marcadores específicos más allá de los receptores hormonales y HER-2/neu<sup>23,27</sup>, sin embargo, podrían ayudar a orquestar una terapia adyuvante más efectiva, evitando la morbilidad asociada a los pacientes que no la necesitan.

La mutación del gen supresor tumoral p53 se encuentra en el 14% al 54% de los cánceres de mama masculinos y se asocia con alta proliferación celular, alto índice de recurrencia y muerte temprana en tumores con ganglios negativos, por lo que nos podría ayudar a identificar a pacientes de alto riesgo en este último subgrupo.<sup>17,18</sup> El 50% de los pacientes de nuestra serie presentaron una mutación del gen supresor tumoral p53 reportada como “2+”. (Tabla 10)

Solo 1 de 10 fue positivo para CD31. Este es un marcador de neovascularización y principalmente se correlaciona con el esparcimiento de células tumorales dentro del sistema ductal.<sup>19</sup> (Tabla 10)

El 63.63% de los tumores presentaron invasión vascular (Tabla 10). La invasión vascular está altamente relacionada con la recurrencia local, regional y metástasis y es un marcador de recurrencia y sobrevida.<sup>27</sup>

La proteína humana Ki-67 fue positiva en el 100% de los casos, esta se presenta durante las fases activas del ciclo celular (G1, G2, S y M) y por lo tanto su expresión se asocia con la fracción de crecimiento de una población celular (Tabla 10). A pesar de que se utiliza ampliamente como un marcador de proliferación celular, no está claro aún su significado funcional.<sup>22</sup>

Las guías recientes de terapia adyuvante en cáncer de mama en la mujer resultan en una tasa de tratamiento mayor al 90% a pesar de un beneficio esperado menor al 10%. En parte esto sucede debido a que no existe actualmente una manera de predecir con exactitud cuales tumores tendrán un mal resultado. La mayoría de los tumores con ganglios negativos se tratan con cirugía y radiación, sin embargo el 30% al 40% de las pacientes recaen y pueden morir debido a diseminación de la enfermedad. Esto resalta la importancia de investigar el papel de las características específicas de cada tumor.<sup>28</sup>

En la Tabla 9 se muestra la sobrevida de los pacientes desde el diagnóstico, hasta junio de 2010. De los datos disponibles solo sabemos que un paciente con enfermedad estadio IV murió a los 6 meses del diagnóstico. Este último paciente fue tratado con una mastectomía radical con la modificación de Patey, lo que confirma que incluso la cirugía extensa no mejora el pronóstico en pacientes con enfermedad metastásica.<sup>8</sup> La sobrevida global a 5 años es alrededor del 40-65%. Si lo dividimos por estadio, según los datos del *National Cancer Data Base (Commission on Cancer of the American College of Surgeons and the American*



*Cancer Society*) la sobrevida es: 92.7% para el estadio 0; 87.8% para I; 81.4% para el IIA; 74% para el IIB; 66.7% para el IIIA; 41% para el IIIB; 49.3% para el IIIC y 14% para el IV. Algunos estudios sugieren que el pronóstico de hombres y mujeres con cáncer de mama es distinto, sin embargo, cuando se compara etapa por etapa clínica entre los dos grupos, no existe ninguna diferencia entre sexos.<sup>13</sup>

## CONCLUSIONES

El cáncer de mama en hombres es una enfermedad poco frecuente y muchas veces subdiagnosticada. El pronóstico depende de la detección oportuna, sin embargo, el impacto psicológico y el gran desconocimiento de esta enfermedad, sumado a la idiosincrasia del mexicano provoca retraso en su diagnóstico y tratamiento.

Debido al pequeño número de pacientes masculinos que se diagnostican con cáncer de mama, no es posible llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados adecuados y es por eso que su tratamiento en gran parte se basa en la experiencia mundial que se tiene en la mujer.

No encontramos razón alguna para recomendar un abordaje diagnóstico distinto al de la mujer.

La cirugía conservadora de mama no tiene lugar alguno en el tratamiento de los pacientes masculinos, de igual forma, la cirugía extensa en estadios avanzados no mejora el pronóstico.

El día de hoy la inmunohistoquímica es fundamental para complementar el diagnóstico histopatológico y así poder diseñar el tratamiento ideal para cada paciente. La mayoría de los cánceres de mama en hombres presentan receptores hormonales positivos y son candidatos para el tratamiento con bloqueadores selectivos de estrógenos. El Trastuzumab se debe utilizar en pacientes por HER-2/neu positivo.

Además del uso de Tamoxifen y Trastuzumab, no existen actualmente recomendaciones para el uso de otras terapias dirigidas en el cáncer de mama tanto en hombres como en mujeres. En el futuro próximo las terapias especialmente diseñadas para cada paciente posiblemente mejorarán la forma en

que actualmente se tratan los tumores de mama y es por eso que es importante identificar las características de cada tumor por medio de inmunohistoquímica.

El presente estudio cumplió con el objetivo de describir la epidemiología del cáncer de mama en hombres en el Centro Médico ABC, así como las principales características patológicas de los tumores. La principal limitante de este estudio fueron los expedientes clínicos incompletos, sin embargo, se trató de compensar esta deficiencia con entrevistas a los médicos tratantes y pacientes. Los resultados obtenidos son comparables con la literatura mundial.

Actualmente no existen trabajos en México que incluyan las características inmunohistoquímicas de los tumores de mama masculina aquí descritas, por lo que este trabajo sirve como referencia para trabajos posteriores.

## ANEXO 1 TNM

### **Tumor primario (T)** **Clínica (cT) y patológica (pT)**

**Tx:** No se puede evaluar

**T0:** Sin evidencia de tumor primario

**Tis:** Carcinoma *in situ*

**Tis** (DCIS) Carcinoma ductal *in situ*

**Tis** (LCIS) Carcinoma lobulillar *in situ*

**Tis** (Paget) Enfermedad de Paget del pezón no asociada a masa tumoral.

Nota: La enfermedad de Paget asociada con otro tumor se clasifica de acuerdo al tamaño de este último.

**T1:** Tumor  $\leq 20$  mm en su diámetro mayor

**T1mi** Tumor  $\leq 1$  mm en su diámetro mayor

**T1a** Tumor  $> 1$  mm, pero no  $> 5$  mm en su diámetro mayor

**T1b** Tumor  $> 5$  mm, pero no  $> 10$  mm en su diámetro mayor

**T1c** Tumor  $> 10$  mm, pero no  $> 20$  mm en su diámetro mayor

**T2:** Tumor  $> 20$  mm, pero no  $> 50$  mm en su diámetro mayor

**T3:** Tumor  $> 50$  mm en su diámetro mayor

**T4:** Tumor de cualquier tamaño:

**T4a:** Con extensión directa a la pared del tórax (pared del tórax comprende costillas, músculos intercostales y Serrato mayor, no el Pectoral Mayor y su aponeurosis).

**T4b:** Con compromiso de piel (edema, ulceración o nódulos satélites de la piel confinados a la mama).

**T4c:** a + b.

**T4d:** Carcinoma Inflamatorio.

## **Nódulos Linfáticos Regionales (N)**

### **Clínica (cN)**

**Nx:** No se puede evaluar

**N 0:** Ausencia de adenopatías palpables.

**N 1:** Metástasis en ganglios axilares ipsilares móviles (nivel I y II).

**N 2:** Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos o metástasis en cadena mamaria interna ipsilateral detectadas clínicamente o por estudios de imagen (menos linfocentellografía), en ausencia de evidencia clínica de metástasis a ganglios axilares.

**N2a:** Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos entre sí o a otras estructuras.

**N2b:** Metástasis en cadena mamaria interna ipsilateral detectadas clínicamente o por estudios de imágenes (menos linfocentellografía), en ausencia de evidencia clínica de metástasis a ganglios axilares.

**N 3:** Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales o metástasis en cadena mamaria interna ipsilateral detectable por estudios de imágenes o examen clínico y la presencia de evidencia clínica de metástasis en ganglios axilares; o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales, con o sin compromiso de ganglios axilares o de mamaria interna.

**N3a:** Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales y ganglios axilares.

**N3b:** Metástasis en ganglios ipsilaterales de mamaria interna y ganglios axilares.

**N3c:** Metástasis en ganglios supraclaviculares.

## Patológica (pN)

**pNX:** No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

**pN0:** Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde el punto de vista patológico y sin examen adicional de células tumorales aisladas (CTA).

[Nota: las CTA se definen como agrupaciones pequeñas de células tumorales no mayores de 0.2 mm o células tumorales aisladas o grupos de menos de 200 células en un solo corte histológico.

**pN0(i-):** Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde el punto de vista histológico, inmunohistoquímica (IHQ) negativa.

**pN0(i+):** Células malignas en ganglios linfáticos regionales no mayores a 0.2 mm detectadas por IHQ.

**pN0(mol-):** Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde el punto de vista histológico y molecular son negativos (RCP-TI)\*\*

**pN0(mol+):** Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales desde el punto de vista histológico, con hallazgos moleculares son positivos (RCP-TI)\*\*

[Nota: la clasificación se basa en una disección de ganglios linfáticos axilares, con disección del nódulo linfático centinela (NLC) o sin ella. La clasificación basada únicamente en la disección de NLC sin disección posterior de ganglio linfático axilar se designa (sn) para el ganglio centinela; por ejemplo, pN0(I+) (sn)].

\*\* [Nota: RCP-TI, siglas de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa].

**pN1:** Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares o en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada mediante disección de NLC, pero no clínicamente aparente\*\*

**pN1mi:** Micrometástasis (mayor de 0.2 mm, pero no mayor de 2.0 mm).

- pN1a:** Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares.
- pN1b:** Metástasis en ganglios mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada mediante la disección de NLC, pero no clínicamente aparente\*\*
- pN1c:** Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada mediante disección de NLC, pero no clínicamente aparente\*\*
- pN2:** Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes\*\* en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales fijos entre sí o a otras estructuras.
- pN2a:** Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2.0 mm).
- pN2b:** Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes\* en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.
- pN3:** Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares o en ganglios linfáticos infraclaviculares o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes\* en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos o en más de tres ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en los ganglios linfáticos mamarios internos o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
- pN3a:** Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral mayor de 2.0 mm) o metástasis en los ganglios linfáticos infraclaviculares.
- pN3b:** Metástasis en ganglios linfáticos mamarios ipsilaterales clínicamente aparentes\* en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos o en más de tres ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada mediante la disección del nódulo linfático centinela, pero que no es clínicamente aparente\*\*
- pN3c:** Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

\* [Nota: clínicamente aparente se define como lo detectado en estudios de imagenología (excluyendo la linfocentellografía) o mediante examen clínico.]

\*\* [Nota: clínicamente no aparente se define como lo no detectado por estudios de imagenología (excluyendo la linfocentellografía) o un examen clínico.]

## Metástasis a distancia (M)

**M 0:** Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia.

**cM0(i+):** Depósitos de células tumorales en sangre, médula ósea u otro ganglio no regional no mayores a 0.2 mm en un paciente sin signos o síntomas de enfermedad metástasica.

**M 1:** Metástasis detectables clínica o radiológicamente y/o histológicamente mayores de 0.2 mm.

ETAPA CLÍNICA / GRUPOS PRONÓSTICOS			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1



## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Dirección General de Epidemiología [homepage en Internet]. Distrito Federal: Dirección General; c2001 [actualizado 2010 Jul 01; citado 2010 May 24] Compendio de Cáncer/RHNM/2001/Morbilidad/Mortalidad; [aproximadamente 40 pantallas]. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm>.
- <sup>2</sup> Cabrera GD, De La Rosa MB, Kuri MP. Cáncer de mama en México: perfil epidemiológico a partir de los sistemas de información y vigilancia epidemiológica. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2008;7(5):160-8.
- <sup>3</sup> Fentiman I, Fourquet A, Hortobagyi G. Male breast cancer. *The Lancet*. 2006;367:161-8.
- <sup>4</sup> Naymark P. Male breast cancer: incompatible and incomparable. *Journal of Male's Health and Gender*. 2006;3:160-5.
- <sup>5</sup> Gentilini O, Zurrída S. Awareness Is the Key to Conquering Male Breast Cancer. *Southern Medical Journal*. 2009;102:677.
- <sup>6</sup> Pituskin E, Williams B, Au H, Martin-McDonald K. Experiences of men with breast cancer: a qualitative study. *Journal of Male's Health and Gender*. 2007;4:44-51.
- <sup>7</sup> 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 aetiological factors. *Int J Cancer*. 1993; 53:538-49.
- <sup>8</sup> Gradishar W. Male breast cancer [monografía en Internet]. Massachussets: UpToDate: 2010 [citado 2010 May 24] Disponible en: [MDhttp://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=breastcn/5751&selectedTitle=1%7E11&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=breastcn/5751&selectedTitle=1%7E11&source=search_result).
- <sup>9</sup> 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; 23:7703-20
- <sup>10</sup> Katz A, Buchholz T, Thames H, Smith CD, McNeese MD, Theriault et al. Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2001;50:397-403.
- <sup>11</sup> Anelli, TF, Anelli, A, Tran KN, Lebwohi DE, Borgen PI. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer*. 1994;74:74-7.
- <sup>12</sup> Giordano S. Review of the Diagnosis and Management of Male Breast Cancer. *The Oncologist*. 2005;10:471-9

- 
- <sup>13</sup> Martínez-Tlahuel J, Arce C, Lara F. Cáncer de Mama en el Hombre. *Cancerología*. 2006;1:201-10
- <sup>14</sup> Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD002747. DOI: 10.1002/14651858.CD002747.
- <sup>15</sup> Ge Y, Sneige N, Eltorkey M, Wang Z, Lin E, Gong, Guo M. Immunohistochemical characterization of subtypes of male breast carcinoma. *Breast Cancer Research*. 2009;11:1-8.
- <sup>16</sup> Kidwai N, GongY, Sun X, Deshpande C, Yeldandi A, Rao M, et.al. Expression of androgen receptor and prostate-specific antigen in male breast carcinoma. *Breast Cancer Research* 2003;6:18-23.
- <sup>17</sup> Allred D, Clark G, Elledge R, Fuqua S, Richard W. Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85:200-6.
- <sup>18</sup> Idelevich E, Mozes M, Ben-Baruch N, Huszar M, Kruglikova A, Katsnelson R, et.al. Oncogenes in Male Breast Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2003;26:259-261.
- <sup>19</sup> Sapino A, Righi L, Cassoni P, Bongiovanni M, Deaglio S, Malavasi F, Bussolati G. CD31 expression by cells of extensive ductal in situ and invasive carcinomas of the breast. *Breast Cancer Res* 2001;3 Supl 1:S1-24.
- <sup>20</sup> Fariña GJ. Técnicas de citometría. En *Citometría de Tumores Ginecológicos*. Madrid: Departamento de Anatomía Patológica II. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense; [citado en 2010 May 24]. Disponible en: <http://www.uninet.edu/conganat/ICVHAP/conferencias/020/index.html>
- <sup>21</sup> Chassevent A, Jourdan M, Romain S, Descotes F, Colonna M, Martin PM, et.al. S-phase fraction and DNA ploidy in 633 t1t2 breast cancers: a standardized flow cytometric study. *Clinical Cancer Research*. 2001;7:909-17.
- <sup>22</sup> Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 2000;3:311-22.
- <sup>23</sup> INEGI. *Mujeres y Hombres en México 2006*. 10a Edición. INEGI. México. 2008. <http://www.unece.org/stats/gender/publications/Mexico/MujeresHombres2006.pdf>
- <sup>24</sup> Secretaría de Salud. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006*. Instituto Nacional de Salud Pública. México. 2007.
- <sup>25</sup> National Comprehensive Cancer Network: *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer*. 2010 [citado en 2010 May 6]. Disponible en: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
- <sup>26</sup> Zwicker JI. Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;62: 126-36

- 
- <sup>27</sup> Rosasco M, Centurión D, Carzoglio J. Cáncer de mama masculina en Uruguay  
Comunicación de 16 casos y revisión de la literatura. Rev Esp Patol. 2004;37: 253-61
- <sup>28</sup> Boughey J, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, Ross M, Kuerer H, Akins J et.al  
Comparative Analysis of Sentinel Lymph Node Operation in Male and Female Breast  
Cancer Patients. J Am Coll Surg. 2006;203:475-80
- <sup>29</sup> Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of  
Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in  
breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25:5287-312.
- <sup>30</sup> Sheldon DG. Beyond lymph node staging: molecular predictors of outcome in breast  
cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2005;14: 69-84.