

Cáncer de mama: ¿cuestión de sexo?

Difícilmente puede plantearse esta pregunta con relación a otros tumores malignos, salvo referida, eso sí, a algunos aspectos concretos epidemiológicos. En la mayor parte de los cánceres, la enfermedad tumoral afecta a un órgano que, independientemente del sexo del individuo que lo padece, ve restringida su función por la enfermedad y cuyo desarrollo y evolución no tiene otra limitación que la propia de la biología tumoral *per se*. Por otro lado, en otros tumores, específicos y propios de tejidos y estructuras que aparecen en un sexo pero no en otro, es obvia esta asociación: no existe duda de que el cáncer de endometrio o el de ovario son propios del sexo femenino y de que el cáncer testicular o prostático lo son, a su vez, del masculino.

En el caso del cáncer de mama la situación merece una consideración especial. Desde un punto de vista etiopatogénico es un tumor cuya biología se vincula de forma especial al ambiente hormonal en el que se desarrolla, dándose además en un sustrato, el tejido mamario, que es propio de un órgano con posibilidades “potenciales” de pleno desarrollo en un sexo (la mujer) e imposibilidad “teórica” de desarrollo en el varón. Esto último a excepción de circunstancias patológicas especiales que, de nuevo, entroncan con el ambiente hormonal propio de cada sexo. Alguna de esas circunstancias patológicas se han relacionado claramente (caso del síndrome de Klinefelter) (1) o no tan claramente (como ocurre con algunos tóxicos, fármacos o la existencia de ginecomastia) con la probabilidad de padecer un cáncer de mama por parte de un hombre. La importante diferencia en la incidencia entre sexos hace que sea difícil encontrar estudios comparativos con suficiente amplitud, homogeneidad y muestra para llegar a conclusiones taxativas. El trabajo de Fortea y cols., que se publica en este número de la *Revista de Senología y Patología Mamaria* (2) es un ejemplo de intento de continuar aclarando esta relación con la ginecomastia.

Es indudable que, al igual que sucede con el cáncer de mama en la mujer, existe un aumento en la incidencia po-

blacional general y, de esta forma, el cáncer de mama en el varón continúa siendo aproximadamente el 1% de los casos de cáncer de mama, y no menos (3). Además se ha comunicado un incremento significativo en la incidencia del cáncer de mama en el varón, especialmente en Estados Unidos y Canadá, sobre todo en grandes zonas urbanas (4).

También parece claro que la diferencia fundamental en el pronóstico entre sexos, vendría dada por el diagnóstico del cáncer de mama en el varón en estadios clínicos más evolucionados y que, a igualdad de estadio, el pronóstico es similar (5,6). Las razones fundamentales del diagnóstico más tardío en el hombre (o si se prefiere del diagnóstico más temprano en la mujer) serían, sobre todo, la inexistencia de un programa de detección precoz del cáncer de mama en los hombres, frente a los programas de screening en la mujer, así como determinados condicionantes psicosociales que se enmarcan, precisamente, en la consideración por parte de la población masculina de que el cáncer de mama es una enfermedad “exclusiva” de la población femenina y, bien por un retraso real al darle importancia, bien por prejuicios o sentimientos de vergüenza asociados, hacen que sólo ante la evolución del proceso, se realice la consulta médica. A pesar de lo anterior, una mayor y mejor concienciación social por los problemas de salud, con consultas precoces ante síntomas como la palpación de un nódulo, serían parte de la explicación de la mayor frecuencia en el diagnóstico de esta patología que se comentaba más arriba.

De todas formas, como proceso neofornativo y ligado a la proliferación, el cáncer de mama tiene un condicionante “ambiental”, hormonodependiente, en el que sí que existen claras diferencias entre sexos y así, el estudio de diferencias histopatológicas e inmunohistoquímicas entre ellos evidencian que no deberían considerarse “tan iguales a igualdad de estadio”. La expresión más frecuente de receptores para progesterona y estrógenos (sobre todo receptores beta) en el hombre puede ser el resultado del bajo nivel

circulante de estrógenos, de forma similar a la situación de la mujer tras la menopausia, abogándose porque la selección de células tumorales con expresión de receptores hormonales sea más un epifenómeno por sobreregulación del ambiente hormonal que un rasgo etiopatogénico inicial (7). Otro artículo de este número de la Revista de Senología y Patología Mamaria, elaborado por Comín y cols. (8), analiza la literatura y su experiencia en relación con las peculiaridades histopatológicas e inmunohistoquímicas del cáncer de mama en el varón.

Las diferencias moleculares e inmunofenotípicas entre cánceres de mama de mujeres y hombres a igualdad de estadio evolutivo y ante condiciones similares de tratamiento se relacionarían con las influencias hormonales ambientales de forma que tendrían importancia, no sólo desde el punto de vista epidemiológico, comentado ya, sino también por la posible influencia en la producción de cánceres ante aportes hormonales externos (tratamientos antiandrogénicos, tratamientos hormonales en transexuales (9,10) o en el manejo terapéutico de tumores hormonodependientes (uso de inhibidores de aromatasa). El conocimiento cada vez mayor de otros parámetros biológicos de valor predictivo en el cáncer de mama a la hora del tratamiento, como la sobreexpresión de otros receptores para factores de crecimiento (EGFR, HER-2), obligan a considerarlos en el manejo terapéutico de estos pacientes. En este contexto, por ejemplo, la experiencia clínica muestra que los inhibidores de la aromatasa son fármacos superiores a los antiestrógenos como el tamoxifeno cuando los tumores muestran altos niveles de receptores para factores de crecimiento (11), sin embargo también se ha comunicado que los inhibidores de aromatasa pueden inducir un fenotipo celular hipersensible a los estrógenos que podría facilitar la resistencia a tratamiento y el estímulo del crecimiento tumoral (12).

Por todo lo visto, la limitación en nuestro conocimiento de aspectos más detallados de la biología del cáncer de mama en el varón obliga a que, actualmente, la mayoría del manejo diagnóstico y de tratamiento en el varón con cáncer de mama venga extrapolado de la experiencia desde el cáncer de mama en la mujer. En definitiva, parece clara la necesidad de continuar estudiando el cáncer de mama en el varón de forma detallada y dirigida a desenrañar controversias que puedan ayudar en el manejo de estos pacientes y, coincidiendo con otros autores (3,13), sería deseable una actuación conjunta, multicéntrica, en el seno de sociedades científicas, con la creación de re-

gistros y el diseño de ensayos clínicos que permitiesen obtener series de entidad y calidad suficientes para lograr resultados concluyentes y aplicables.

A. Piñero Madrona

Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

BIBLIOGRAFÍA

1. Hultborn R, Hanson C, Kopf I, Verbiene I, Warnhammar E, Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 1997;17: 4293-7.
2. Fortea-Sanchis C, Martínez-Ramos D, Escrig-Sos J, Rivadulla-Serrano MI, Daroca JM, Salvador-Sanchis JL. Ginecomastia y cáncer de mama en el varón. Estudio de 49 casos. *Rev Senología Patol Mam* 2011;24(4):141-5.
3. Contractor KB, Kaur K, Rodrigues GS, Kulkarni DM, Singhal H. Male breast cancer: is the scenario changing. *World J Surg Oncol* 2008;6:58-68.
4. Internacional Agency for Research in Cancer: Cancer-Mondial Database, cancer incidence in 5 continents (CIS, vol 1-9); <http://www-depiarc.fr>
5. Adami HO, Holmberg L, Malker B, Ries L. Long-term survival in 406 men with breast cancer. *Br J Cancer* 1985;52:99-103.
6. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004;101:51-57.
7. Murphy CE, Carder PJ, Lansdown MR, Speirs V. Steroid hormone receptor expression in male breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:44-7.
8. Comín L, Oset M, Del Val JM, Muniesa JA, Pastor C, Escribano D. Cáncer de mama en el varón: revisión de la literatura y aportación de nuestra casuística. *Rev Senología Patol Mam* 2011;24(4):151-6.
9. Schlappack OK, Braun O, Maier U. Report of two cases of male breast cancer after prolonged estrogen treatment for prostatic carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1986;9:319-22.
10. Pritchard TJ, Pankowski DA, Crowe JP, Abdul-Karim FW. Breast cancer in male-to-female transsexual: a case report. *JAMA* 1988;259:2278-80.
11. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, Wakeling AE, Ali S, Weiss H et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:926-35.
12. Santen R, Jeng MH, Wang JP, Song R, Masamura S, McPherson R et al. Adaptive hypersensitivity to estradiol: potential mechanism for secondary hormonal responses in breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;79:115-21.
13. Dimitrov NV, Colucci P, Nagpal S. Some aspects of the endocrine profile and management of hormone-dependent male breast cancer. *Oncologist* 2007;12:798-807.