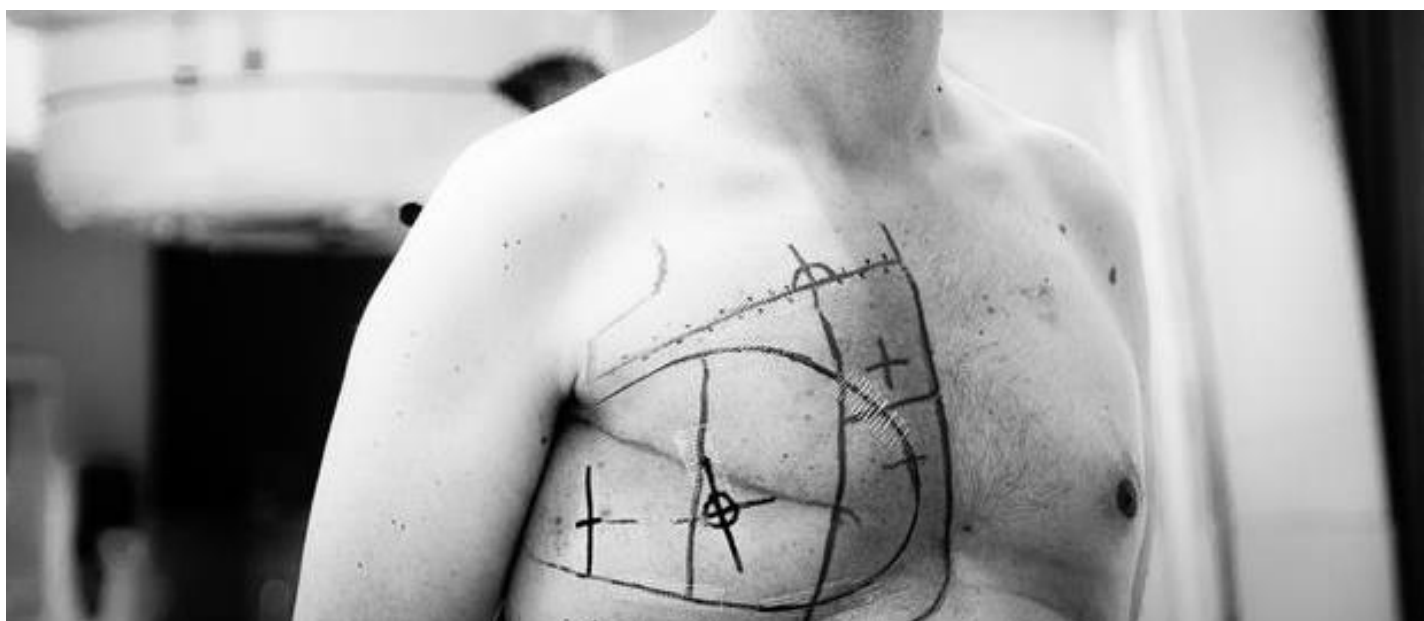


Cáncer de mama en varón en el área norte de la provincia de Santa Cruz de Tenerife 2000-2020



Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

Julio de 2021

Autoras:

María López Cantero y María Malaret Segurado

Tutora - Cotutor:

Marta Llanos Muñoz – Isaac Ceballos Lenza

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría

Servicio de Oncología Médica

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Resumen

Introducción: El cáncer de mama en varón (CMV) es una enfermedad rara. Actualmente, la literatura es escasa y su manejo se extrapola de guías clínicas de su homónimo en mujeres (CMM), resultando subóptimo.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo que incluye 42 pacientes diagnosticados o tratados en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias entre 2000-2020. Se revisa el comportamiento y el manejo clínico, y se compara con publicaciones de CMV y CMM.

Resultados: De los 42 pacientes, se diagnostican 42,5% en los últimos 5 años. Mediana (Me) de edad de 69 años. Mutaciones patológicas en un 20%, destaca BRCA2 (16%). Factores de riesgo: sobrepeso y obesidad (79,5%), alcoholismo (64,3%), tabaquismo (66,7%). La mayoría presenta estadios precoces al diagnóstico (vs. estadio IV 14,6%), carcinoma ductal infiltrante (86,2%), luminal B HER2 negativo (79%) y grado 2 (57,9%). La mediana de seguimiento es de 3,7 años, siendo 5,8 si se excluyen los últimos 5 años. Presentan recidiva 16,7%, progresión 11,9% y exitus 42,9% (16,7% por tumor). Supervivencia global y cáncer-específica a los 5 años: 65% y 89%. Supervivencia libre de enfermedad a los 5 años 87%, libre de progresión con Me=5,6 meses.

Conclusiones: Se observa un aumento de la incidencia en los últimos años, con gran peso de factores de riesgo y carga genética. Los pacientes tardan en consultar y el estadio al diagnóstico es más avanzado que en mujeres, aunque se siguen sus esquemas de tratamiento con ciertas diferencias.

Palabras clave: cáncer mama varón, BRCA, análisis retrospectivo

Abstract

Introduction: Male breast cancer (MBC) is a rare disease. Currently, the literature is limited and its management is extrapolated from the clinical guidelines of its female counterpart (MBC), which is suboptimal.

Methods: Retrospective descriptive study which includes 42 patients diagnosed or treated at the Complejo Hospitalario Universitario de Canarias between 2000-2020. Pathogenesis and management in clinical practice is reviewed and compared with CMV and CMM publications.

Results: Of 42 patients enrolled 42,5% were diagnosed in the last 5 years. Median (Me) age of 69 years. Pathological mutations in 20%, especially in BRCA2 (16%). Risk factors: overweight and obesity (79.5%), alcoholism (64.3%), smoking (66.7%). Most of them have an early stage at diagnosis (vs. stage IV 14.6%), invasive ductal carcinoma (86.2%), luminal B HER2 negative (79%), grade 2 (57.9%). Median follow-up is 3.7 years, 5,8 years if the last 5 years are excluded. Recurrence 16.7%, progression 11.9%, exitus 42.9% (16,7% per tumour). Overall and cancer-specific survival at 5 years: 65% and 89%. Disease-free survival at 5 years 87% and progression-free survival of 5.6 months.

Conclusions: There has been an increase in incidence in recent years, with risk factors and genetic load playing a major role. Patients tend to consult later and the stage at diagnosis is more advanced than in women, although their treatment regimens are followed with certain differences.

Keywords: Male breast cancer, BRCA, retrospective analysis

Índice

1. Introducción.....	1
1.1. Factores de riesgo.....	2
1.2. Características clínico-patológicas.....	3
1.3. Tratamiento.....	4
1.4. Factores pronósticos, seguimiento y supervivencia.....	6
2. Objetivos.....	7
3. Material y métodos.....	8
4. Resultados.....	9
4.1. Genética y cánceres relacionados.....	11
4.2. Factores de riesgo.....	12
4.3. Presentación.....	13
4.4. Anatomía patológica.....	14
4.5. Tratamiento.....	14
4.5.1. Primer tratamiento.....	14
4.5.2. Primera línea.....	15
4.5.2. Segunda línea.....	16
4.5.2. Tercera, cuarta y quinta línea.....	16
4.6. Seguimiento.....	18
4.7. Recidiva y progresión.....	18
4.8. Exitus.....	19
4.9. Supervivencia.....	19
5. Discusión.....	22
6. Limitaciones.....	30
7. Conclusión.....	30
¿Qué hemos aprendido de este TFG?.....	33
Bibliografía.....	34

1. Introducción

El cáncer de mama en varones (CMV) es una enfermedad rara ^(1,2), con prevalencia inferior a 5:10.000 habitantes ⁽³⁾. Representa alrededor del 0,25% del total de cánceres en los hombres, con una proporción de 1:100 con respecto a las mujeres y una incidencia acumulada (IA) de 1,1% anual, según datos del Grupo Español de Investigación de Cáncer de Mama (GEICAM). En mujeres, se presentan 140 casos nuevos por cada 100.000 habitantes-año en España y 135 por cada 100.000 habitantes-año en Las Islas Canarias (Asociación Española Contra el Cáncer). En ambos sexos, la incidencia ha ido en aumento en los últimos 25 años, concretamente en un 26% en el caso de los varones ^(4, 5). No obstante, esta sigue siendo muy baja, y la literatura y la investigación sobre el tema es limitada. Además, dificulta la realización de estudios prospectivos, por lo que hay una menor calidad de la evidencia, que se ve reflejada en la falta de apoyo de recomendaciones en la práctica clínica. Por ello, el diagnóstico es más tardío con respecto al de la mujer y su manejo no está estandarizado ^(6, 7).

Aunque lo ya comentado justificaría por sí mismo estudiar en profundidad el CMV en nuestro medio, la literatura existente pone de manifiesto las distinciones entre este cáncer y su homónimo en mujeres ⁽⁸⁾. Por un lado, se aprecian cada vez más diferencias en la oncogénesis ⁽⁵⁾, en la historia natural del cáncer (desarrollo local, regional y sistémico) ⁽⁹⁾, en los factores de riesgo ⁽¹⁰⁾ y pronósticos entre ambos ⁽²⁾. Esto se refleja en la supervivencia global (SG), significativamente menor en varones (especialmente los primeros 5 años tras el diagnóstico) ⁽⁹⁾. Por otro lado, en el CMM, al tener gran incidencia y prevalencia, hay mayor concienciación social a través de campañas de autoexploración, cribado poblacional, grupos de apoyo, educación, medios de comunicación, etc. En contraposición, el CMV es el gran desconocido. Esto se traduce en una falta de sospecha por parte de la persona cuando presenta síntomas, el miedo al estigma y en un gran impacto psicosocial cuando se diagnostica ⁽¹¹⁾. El rechazo del hombre a la posibilidad de padecer una “enfermedad de mujeres” dificulta el diagnóstico precoz. En un estudio se preguntó a los pacientes sobre su percepción respecto al mismo: el 30% declara sentirse avergonzado y el 25% padecer ansiedad relacionada con su diagnóstico ⁽⁵⁾.

Ante la falta de literatura y a pesar de las diferencias, el manejo del CMV se ha extrapolado a partir del ya conocido en mujeres, lo que ha dado lugar a resultados subóptimos ^(4, 12). En definitiva, lo anterior justifica la realización de un estudio en nuestro medio que aborde todos los aspectos relacionados con esta inusual enfermedad.

A continuación, se exponen los aspectos más importantes para entender el fundamento de este estudio:

1.1. Factores de riesgo

La edad es un factor de riesgo (FR) en la aparición de gran parte de enfermedades oncológicas. En el CMV se han evidenciado tasas de incidencia progresivamente mayores conforme aumenta la edad. El diagnóstico es más tardío que en mujeres (67 vs. 61 años). Asimismo, en personas de raza negra es más frecuente y con peor pronóstico ^(9, 11).

En el CMV, al asociarse con síndromes de predisposición genética, son de gran interés los antecedentes personales y familiares de cánceres relacionados (mama, ovario, próstata, páncreas, gástrico, colorrectal, melanoma, ...) ^(9, 13). El 15-20% de los pacientes tiene antecedentes familiares (AF) de cáncer de mama y ovario ⁽¹¹⁾, duplicándose el riesgo ante la existencia de familiares de primer grado con la enfermedad ⁽⁹⁾. Destacan las mutaciones en genes reparadores del ADN, siendo los más conocidos los supresores tumorales BRCA 1 y 2 (90% del total), que se transmiten de manera autosómica dominante con alta penetrancia. Se encuentran mutaciones entre 5-10% en mujeres, mientras que en hombres un 0-4% en BRCA1 y un 4-16% en BRCA2. No obstante, hay que tener en cuenta que la penetrancia es menor en varones que en mujeres, por lo que tienen un menor riesgo acumulado de padecer cáncer de mama teniendo mutación ⁽⁹⁾. Además de estos, gracias a las técnicas de secuenciación genética actuales, se han identificado más genes relacionados, tales como: CHEK2, PALB2, MRE11, también polimorfismos en nucleótidos CYP17, RAD51B y mutaciones en PTEN y RA, así como en PIK3CA y TP53, entre otros ^(9, 11, 13).

El estrógeno interviene en la génesis del cáncer de mama: Se une a su receptor y el complejo actúa en el núcleo de la célula, en la transcripción del ADN. En este proceso se puede producir algún error en la replicación, dando lugar a mutaciones que favorezcan la aparición del cáncer. Además, esta hormona es capaz de aumentar la proliferación de

las células mutadas, expresando el fenotipo neoplásico. Por lo tanto, las causas de hiperestrogenización se relacionan con un mayor riesgo del cáncer de mama. Asimismo, los receptores de estrógeno (RE) se encuentran sobreexpresados en el tumor en un 95% en varones frente a un 73% en mujeres, por lo que son especialmente importantes como FR para el CMV ⁽¹⁴⁾.

Debido a esto, los principales FR en el varón son:

- **Obesidad.** El tejido graso es una de las principales fuentes de estrógenos (con índice de masa corporal (IMC) $\geq 30,0$ kg/m² tienen un riesgo casi 5 veces mayor).
- **Hepatopatías.** El hígado es uno de los principales órganos que participa en la metabolización estrogénica (países con alta tasa de enfermedad hepática, tienen mayor incidencia de CMV).
- **Disfunción testicular.** La disminución de testosterona favorece el desequilibrio andrógenos-estrógenos (orquitis, epididimitis, criptorquidia y otras lesiones).
- **Alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario,** como el **síndrome de Klinefelter** (incrementa el riesgo de CMV 50 veces en comparación con varones XY).
- Causas de **hiperestrogenización exógena** como terapias hormonales (en cáncer de próstata previo y mujeres transgénero) y consumo de alcohol, principalmente por la disminución del metabolismo hepático.

Todo lo anterior puede producir **ginecomastia** (6-38% de los pacientes con CMV la presentan), pero esta no constituye un FR per sé para su desarrollo ^(4, 9, 10, 14).

Además, cabe tener en cuenta que, aunque la relación entre el **tabaquismo** y el riesgo de cáncer de mama es controvertida, existen evidencias que demuestran que fumar, sobre todo en edad temprana, supone mayor riesgo para la aparición de este tumor ⁽¹⁵⁾.

1.2. Características clínico-patológicas

El CMV suele presentarse como una masa retroareolar indolora. Otras manifestaciones al diagnóstico pueden ser: retracción del pezón, telorragia, ulceración, adenopatías palpables. Diversos estudios confirman que el estadio al diagnóstico es más avanzado que en la mujer. En caso de haber metástasis, las localizaciones habituales son, en orden de frecuencia: hueso, pulmón y ganglios a distancia ^(4, 9, 11).

El subtipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante, encontrándose en mayor proporción que en mujeres. Otros más raros son: papilar, mixto, lobulillar, mucinoso, cribiforme, entre otros ^(11, 16).

Por otra parte, el grado histológico de Nottingham más frecuente es el dos. En cuanto a su asociación con el pronóstico, en unos artículos no se evidencia, en otros de gran alcance se relaciona con menor tiempo libre de enfermedad y supervivencia, y otros señalan su implicación en la decisión sobre el uso o no de quimioterapia en enfermedad sin afectación ganglionar ^(4, 11).

El subtipo molecular más frecuente es el luminal B HER2 negativo. Como ya se ha comentado, los RE son más frecuentes que en mujeres, mientras que la presencia de HER2 es menor (aunque similares al CMM en la postmenopausia). Los siguientes en frecuencia son: luminal A, luminal B HER2 positivo, triple negativo y no luminal HER2 positivo ^(5, 9, 11).

1.3. Tratamiento

1.3.1. Local

Cirugía. En el CMV la intervención quirúrgica de elección es la mastectomía con linfadenectomía o ganglio centinela. Esto se sustenta en las características anatómicas de la mama del hombre, que generalmente no presentan glándula mamaria suficiente como para dejar unos márgenes libres tras la resección del tumor. Además, es común la afectación de la piel y del complejo areola-pezones, por lo que la posibilidad de realizar una cirugía conservadora -aún en estadios precoces- es limitada. En referencia a las adenopatías axilares, cabe decir que no se observan en aproximadamente la mitad de los casos y a pesar de esto, solo en el 18-25% se realiza ganglio centinela, aunque su tendencia está en aumento. En algunos casos donde el tumor es irresecable, hay estudios que plantean la neoadyuvancia para facilitar la cirugía y disminuir la morbilidad postquirúrgica. Sin embargo, no hay evidencia para el uso de quimioterapia (QT) y hormonoterapia (HT) para este fin ^(5, 11, 17).

RT adyuvante. Está indicada tras la cirugía conservadora. Otras recomendaciones son: más de 4 ganglios axilares o con afectación de la cadena ganglionar mamaria interna, infra o supraclavicular, así como la piel, pared torácica y en los

carcinomas inflamatorios. Si hay 1-3 ganglios positivos, o negativos con $T > 5$ cm, se recomienda individualizar la decisión terapéutica, teniendo en cuenta: pacientes jóvenes, grado tumoral alto, invasión linfovascular, múltiples ganglios involucrados, extensión extraganglionar y márgenes positivos. No obstante, hay que tener en cuenta que los datos son limitados y que hay estudios en los que no se evidencian diferencias significativas en la SG post-radioterapia, aunque estos resultados podrían estar relacionados con un sesgo de selección por mayor morbilidad en estos pacientes ^(2, 6, 11).

1.3.2. Sistémico

- **Estadios iniciales**

HT: Tiene especial importancia por la gran proporción de RE positivos, mejorando el tiempo libre de enfermedad, recaídas y SG (principalmente en ganglios afectos). Es de elección el tamoxifeno, durante un periodo de tiempo entre 5 y 10 años. Otras terapias son los análogos de la GnRH y los inhibidores de la aromatasa. Estos últimos no se recomiendan en monoterapia, ya que no bloquean el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y el 20% de los estrógenos son de origen testicular ^(9, 11, 18).

QT: Se recomienda especialmente en receptores hormonales (RH) negativos, tumores grandes, ganglios afectos y/o pacientes jóvenes. Disminuye el riesgo de recidiva y mortalidad, y aumenta la SG (aunque se ha estudiado en pacientes con enfermedad menos grave). Son de elección los mismos esquemas que en el CMM, basados en antraciclinas y taxanos. Destaca el AC-paclitaxel, compuesto por doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel.

Para orientar sobre su beneficio y determinar el pronóstico hay pruebas genómicas como EndoPredict[®], Oncotype DX[®] o MammaPrint[®]. En varones hay mayor expresión genética relacionada con los estrógenos, la proliferación y la invasión. Sin embargo, el riesgo de recidiva es similar en ambos sexos, aunque con peor pronóstico en varones. Por esta razón, deberían tomarse con cautela los resultados de estas plataformas ^(6, 9, 11).

Terapias dirigidas HER2: Dada la infrecuencia del CMV HER2 positivo, su eficacia se extrapola de los resultados en CMM, puesto que no hay ninguna razón fisiopatología relacionada que justifique una diferencia por sexos. Destaca, en adición a la quimioterapia, el uso de trastuzumab y, en algunos casos, pertuzumab ^(9, 11).

- **Enfermedad avanzada**

En el manejo del cáncer metastásico es fundamental la **HT**. Es de elección, como en estadios precoces, el tamoxifeno. Otras terapias son los inhibidores de la aromatasas en combinación con análogos de la GnRH o con inhibidores de la CDK 4/6, antiandrógenos como el fulvestrant e inhibidores mTOR^(9, 11, 18). En estudios recientes, se ha valorado el uso de antagonistas androgénicos en pacientes cuyo tumor expresa receptores de andrógenos (87%). Se ha planteado la posibilidad del acetato de ciproterona junto con análogos de la GnRH, pero no se ha demostrado su eficacia^(6, 11, 12). En caso de RH negativos, resistencia a la HT o si la enfermedad compromete la función de órganos vitales, se recurre a la **QT**. No hay estudios que demuestren la superioridad de un agente sobre otro. Se prefieren los regímenes secuenciales de un solo quimioterápico, ya que ha demostrado una SG a los 5 años similar, pero con menor toxicidad y morbilidad⁽¹¹⁾. Se recomienda el mismo protocolo que en el CMM: en líneas iniciales antraciclinas o taxanos con antiangiogénicos, y en líneas sucesivas capecitabina, vinorelbina, eribulina o gemcitabina. Como **terapias dirigidas**, en casos de HER2 positivo: taxano con trastuzumab-pertuzumab, en segunda línea trastuzumab-emtansina y en líneas posteriores, otros anti-HER2 o repetir trastuzumab con otra QT^(11, 12, 18). Otras terapias que han demostrado eficacia son los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (IPARP) en cáncer con BRCA mutado, destacando olaparib y talazoparib. En estos casos también se valora el uso de platinos, como el carboplatino^(8, 11).

1.4. Factores pronósticos, seguimiento y supervivencia

Diversos estudios han demostrado la existencia de factores que pueden influir o determinar la evolución de la enfermedad: mayor edad al diagnóstico, comorbilidades, raza negra, enfermedad más avanzada al diagnóstico, mayor grado tumoral, triple negativo, entre otros^(2, 9, 12).

En cuanto al seguimiento, al haber falta de recomendaciones específicas, se propone extrapolar el protocolo en mujeres. Sin embargo, no se ha generalizado el uso de mamografías u otras pruebas de imagen, debido a la poca incidencia de cáncer de mama contralateral⁽⁹⁾. Tienen un riesgo relativo 30 veces mayor que la población general, pero el riesgo absoluto sigue siendo pequeño (0,1%/año)⁽¹¹⁾. Asimismo, en estos pacientes se ha visto un mayor riesgo de padecer otro cáncer primario (melanoma, intestinal, páncreas,

colorrectal, próstata y linfo-hematopoyético)^(2,9), aunque esto puede relacionarse con una mayor atención médica. En el seguimiento, además de tener en cuenta la aparición de otros tumores, es necesario considerar los efectos secundarios por HT o QT para intentar minimizarlos y realizar un manejo adecuado (como criopreservación por esterilidad)⁽¹¹⁾, favoreciendo así la adherencia al tratamiento^(8,9,11,14). En cuanto a esto último, el incumplimiento se ve potenciado por el estigma social de esta patología^(5,11,12). Así, en la literatura se aconseja contactar con grupos de apoyo conformado por otros pacientes con cáncer de mama^(5,11).

Por último, cabe decir que la supervivencia ha aumentado, en probable relación a un mejor manejo en mujeres y, con ello, en hombres. También hay que considerar que la presentación al diagnóstico es más avanzada debido a la falta de programas de detección precoz y de concienciación en la población general^(8,10,16,19).

2. Objetivos

2.1. General

- Llevar a cabo un estudio descriptivo sobre el CMV en nuestro medio, para conocer el comportamiento de esta enfermedad rara y su manejo en la práctica clínica.

2.2. Específicos

- Exponer la incidencia de mutaciones y síndromes genéticos del CMV en nuestro medio.
- Describir los factores de riesgo y características clínico-patológicas: presentación, subtipo histológico y molecular, grado y estadificación.
- Plasmar el manejo del paciente varón con cáncer de mama: tratamiento local y sistémico, factores pronósticos, seguimiento y supervivencia.
- Comparar el comportamiento del tumor con datos expuestos en otras publicaciones sobre el CMV y el CMM.
- Reflejar los cambios en los algoritmos diagnósticos y esquemas terapéuticos llevados a cabo en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC) en las últimas dos décadas.

3. Material y métodos

El presente estudio es de intervención observacional con finalidad descriptiva. El seguimiento de los pacientes es longitudinal y retrospectivo, con variables tanto cuantitativas como cualitativas. Se trata de una serie de casos sin uso de medicamentos.

Las fuentes de datos han sido codificadas del Registro de Tumores del CHUC, así como de la recopilación de las 51 Historias Clínicas (HC) anonimizadas de varones con sospecha o diagnóstico de cáncer de mama. Se han revisado todos los casos identificados, descartando los que no cumplen los criterios de inclusión nombrados a continuación y quedando un tamaño muestral final de 42 pacientes. Debido al largo periodo de tiempo de estudio, las HC más antiguas no están digitalizadas y fueron revisadas manualmente, en concreto 10 de ellas. Las restantes se examinaron desde el programa informático del Hospital: *Systems, Applications, Products in Data Processing* (SAP).

Como criterios de inclusión, es sujeto del ensayo el varón diagnosticado o tratado de cáncer de mama en el CHUC en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2000 y el 31 diciembre de 2020. Se excluyeron aquellos no diagnosticados y tratados en el centro hospitalario, pues algunos acudieron sólo para la realización del estudio genético.

La herramienta principal utilizada para la recogida de variables y el análisis de datos es el programa informático *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 25.

Las **variables** del estudio son las siguientes:

- **Datos de filiación.** Fecha de nacimiento, lugar de residencia y raza.
- **Factores de riesgo.** Edad al diagnóstico, historia personal y familiar de cánceres relacionados, genes de predisposición (BRCA y otros), antecedentes personales de hiperestrogenización endógena (IMC, hepatopatías), consumo de tóxicos (alcohol, tabaco) y ginecomastia.
- **Presentación.** Primer síntoma, tiempo hasta la primera consulta, manifestaciones locales (lateralidad, localización), regionales (adenopatías) y sistémicas (metástasis, síndromes paraneoplásicos), sistema TNM (clínico y patológico) y estadificación.

- **Anatomía patológica.** Tipo histológico, grado tumoral y marcadores patológicos (receptores de estrógeno, progesterona, HER2, Ki67) y subtipo molecular.
- **Tratamiento.** Intención (curativa o paliativa), fecha (inicio, final y su motivo), tipo de cirugía y la afectación de los márgenes (libres-R0, afectos-R1), radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, terapias sinérgicas a la hormonoterapia, terapia dirigida combinada con quimioterapia. Tratamiento específico de las metástasis. Se recogen hasta la quinta línea de tratamiento (máximo número observado en la muestra).
- **Seguimiento.** Los marcadores tumorales antígeno carbohidrato 15.3 (Ca 15.3) y antígeno carcinoembrionario (CEA) -máximo valor y fecha del hallazgo-, otras neoplasias sincrónicas o metacrónicas, y la fecha de: última visita al Servicio de Oncología Médica (motivo), progresión (tipo), recidiva y exitus (causa).
- **Supervivencia.** Global, libre de progresión (SLP) y libre de enfermedad (SLE).

El análisis se basa en los siguientes **estadísticos**:

- **Medidas de frecuencia.** Prevalencia, incidencia, proporciones.
- **Medidas de tendencia central y posición.** Media, mediana y moda.
- **Medidas de dispersión.** Rango, varianza, desviación estándar.
- **Curvas de supervivencia.** Método Kaplan-Meier.
- **Representaciones gráficas.** Diagrama de barras y de árbol y gráfico de sectores.

4. Resultados

Se han incluido 42 pacientes varones diagnosticados o tratados de cáncer de mama entre los años 2000 y 2020 en el CHUC. La mediana de diagnósticos anuales es de 2 casos. Desde el año 2000, en términos generales, se ha visto una tendencia creciente en el número de diagnósticos por año. Hasta 2012 se diagnostican entre 1 y 2 pacientes/año y de 2013 hacia delante aumenta el número, siendo 5 anuales en los últimos años (a excepción del 2019 y 2020). Una proporción importante de pacientes son diagnosticados a partir de 2015 (45,2%). No hay ningún caso en los años 2000, 2005 y 2011 (*Figura 1*). La incidencia acumulada en el año 2020 es de 0,85:100.000 habitantes-año.

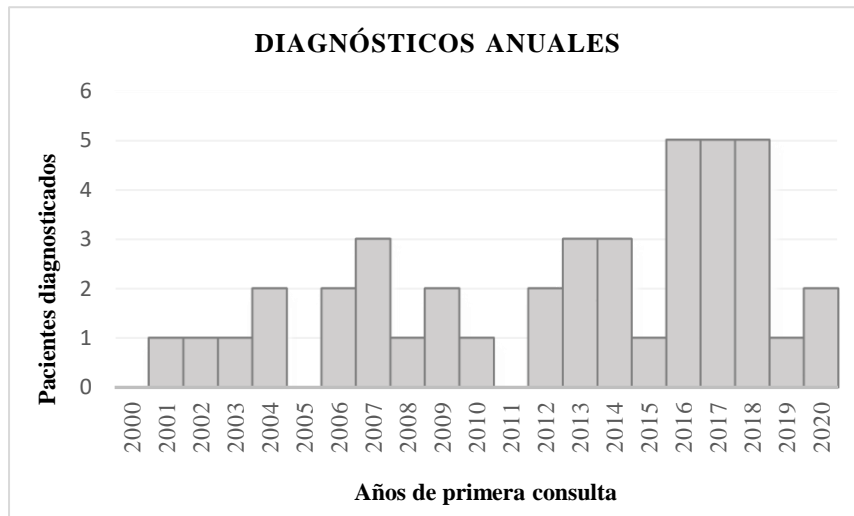


Figura 1. Diagrama de barras de diagnósticos-año en nuestro medio.

La edad media al diagnóstico es 66,7 años, con una desviación típica (σ) de 11,9 y un rango de 61 años (83-22). La mediana (Me) es 69 años. Calculando la frecuencia en intervalos de 5 años, el más frecuente al diagnóstico es el comprendido entre 75 y 80 años (19% del total). Los pacientes con más de 55 años corresponden a un 85,7% del total (Figura 2).

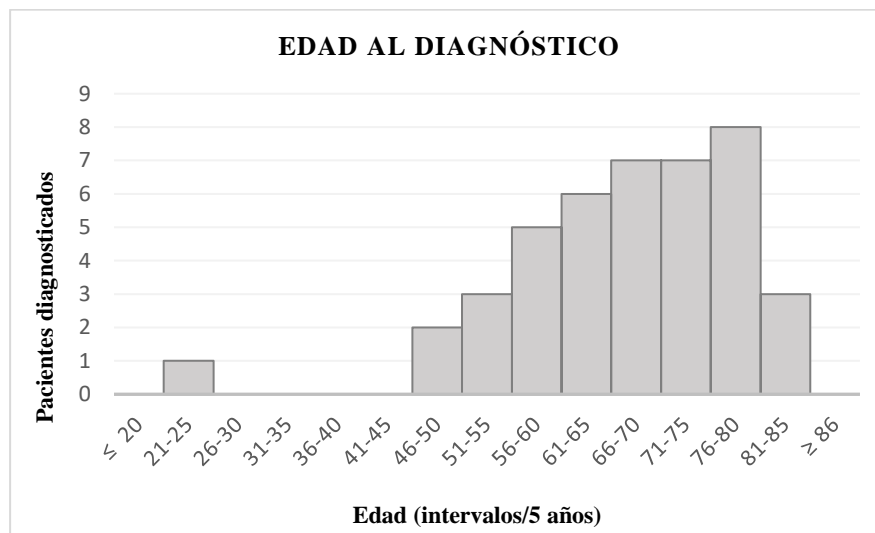


Figura 2. Diagrama de barras de diagnósticos por edad (intervalos/5 años).

Al cruzar la edad al diagnóstico con el estadio clínico, se observa que no hay una tendencia a que la severidad de la presentación aumente o disminuya con la edad. Tampoco parece que haya relación con el subtipo histológico ni con el grado tumoral.

Se determinó la variable “raza”, pero no se recoge el dato en las historias clínicas revisadas, así que se desestima.

4.1. Genética y cánceres relacionados

Se lleva a cabo el estudio de genes predisponentes al cáncer en 25 de los 42 pacientes (59,5%). Un 80% se realizan a partir del año 2012. Sólo un paciente rechaza hacerse el estudio.

Del total de pacientes estudiados, presenta mutaciones patológicas un 20% (n=5): un 16% en el gen BRCA2 (n=4), una de ellas concomitante con GATA3, y un 4% en el gen MRE11 (n=1). Los estadios al diagnóstico son: I (n=2), II (n=2) y IV (n=1, concomitante BRCA2-GATA3). Todos son luminal B HER2 negativo, a excepción de un luminal B HER2 positivo, y presentan grado 2, a excepción de un grado 3. Por otro lado, un 8% presenta mutaciones de significado incierto (n=2), en BRCA1 y BRCA2.

Presentan o han presentado **tumores relacionados** con síndromes de predisposición genética un 26,2% de los pacientes del total (n=11). Entre los distintos tipos de tumores, se encuentran en orden de frecuencia: próstata (n=4), colorrectal (n=2), meningioma (n=2), ampuloma, cistoadenoma de páncreas, renal de células cromóforas, vejiga y melanoma (todos ellos n=1). Existe concomitancia con más de 2 tumores (n=3), siendo las combinaciones: mama, próstata y melanoma; mama, próstata y meningiomas; mama, colon y meningiomas. Se realiza estudio genético a un 72,7 % de este subgrupo de pacientes (n=8), detectándose mutación en un 25% de ellos (n=2): BRCA1 (significado incierto) y MRE11 (patológica).

Presenta **antecedentes familiares** de cáncer relacionado un 40,5% de los pacientes (n=17). El cáncer de mama supone un 70,6% de los AF (n=12) y un 28,6% del total. Otros cánceres son: ovario, útero, riñón, vejiga, próstata y estómago. Se realiza estudio genético a un 88,2% de los pacientes (n=15), detectándose mutación patológica en 26,7% (n=4): MRE11 (n=1) y BRCA2 (n=3, una de ellas es la concomitante con GATA3) (*Tabla 1*).

Tabla 1. Tabla resumen de genética, antecedentes personales y familiares oncológicos.

GENÉTICA Y NEOPLASIAS RELACIONADAS					
MUTACIONES GENÉTICAS	(%)	HISTORIA ONCOLÓGICA	(%)	HISTORIA FAMILIAR	(%)
PATOLÓGICAS	20	TUMOR ASOCIADO <i>Síndrome de cáncer hereditario</i>	26,2	TUMORES <i>Síndrome de cáncer hereditario</i>	40,5
BRCA2 <i>una concomitante GATA3</i>	16	Próstata (n=4)		Mama	28,6
MRE11	4	Colorrectal (n=2)		Ovario, útero, riñón, vejiga, próstata y estómago	
SIGNIFICADO INCIERTO	8	Meningioma (n=2)			
BRCA 1	4	Ampuloma, páncreas, renal vejiga y melanoma			
BRCA 2	4	3 pacientes presentaron 3 neoplasias			

4.2. Factores de riesgo

La mediana de **IMC** es de 29 kg/m², con un rango de 17,2 (34,8-17,6): con infrapeso un 5,1%, normopeso un 15,4%, sobrepeso un 43,6% y obesidad tipo 1 un 35,9%. No se pudo recoger el IMC de 3 pacientes. Un 40,5% de los pacientes tiene alguna **hepatopatía**: esteatosis hepática no alcohólica (n=10), cirrosis alcohólica (n=5), vírica (n=1), autoinmune (n=1). Son o han sido consumidores de **alcohol** un 64,3% de los pacientes (n=27): alcoholismo leve (n=12), moderado (n=14), grave (n=1). Son o han sido consumidores de **tabaco** un 66,7% del total: fumadores activos en el momento del diagnóstico (n=9) y exfumadores (n=19). Presenta **ginecomastia** al diagnóstico un 45,2% del total (n=19) (*Tabla 2*).

Tabla 2. Tabla resumen factores de riesgo.

FACTORES DE RIESGO							
PESO Mediana de IMC 29 kg/m ²	(%)	HEPATOPATÍA 45,5%	(n)	ALCOHOL 64,3%	(n)	TABACO 66,7%	(n)
Sobrepeso	43,6	Esteatosis hepática no alcohólica	10	Leve	12	Fumadores activos	9
Obesidad	35,9	Cirrosis alcohólica	5	Moderado	14	Exfumadores	19
		Vírica	1	Grave	1		
		Autoinmune	1				

4.3. Presentación

En cuanto a la **lateralidad**, todos son unilaterales, a excepción de 1 caso bilateral. La zona retroareolar es la más frecuente (81%). El **primer síntoma mamario** es una masa en el 66,7% de los casos, otros por orden de frecuencia: retracción o induración del pezón, telorrea, dolor, prurito, hallazgo incidental en prueba complementaria, eritema, lesión ulcerada y enfermedad de Paget del pezón. Presentan al diagnóstico **adenopatías** palpables un 23,8% (n=10) y enfermedad **metastásica** un 14,3% (n=6), siendo las localizaciones: cutánea (n=2), ósea (n=4) y pulmonar (concomitante a una ósea). Presentan **síndromes paraneoplásicos** 2 pacientes: polimialgia reumática y síndrome de caquexia-anorexia.

El tiempo desde la aparición del primer síntoma hasta la fecha del diagnóstico es heterogéneo. Este dato no consta en 9 de las historias clínicas. Lo más frecuente es consultar entre 1 y 4 meses, con una mediana de 3 y rango de 42 meses (42-0). Se observa relación entre el **tiempo que tardan los pacientes en consultar** y el estadio clínico al diagnóstico: I (Me = 2,5 meses), II (Me = 2 meses), III (Me = 3 meses, con una media de 6,46) y IV (Me = 18 meses).

En cuanto al **estadiaje** al diagnóstico: estadio 0 un 2,4% (n=1), estadio I un 24,4% (n=10), estadio II un 36,6% (n=15), estadio III un 22% (n=9) y estadio IV un 14,6% (n=6). En un paciente no se lleva a cabo el estudio de extensión por rechazo y pérdida de seguimiento (*Tabla 3*).

Tabla 3. Tabla resumen presentación clínica (locorregional y sistémica) y estadiaje al diagnóstico.

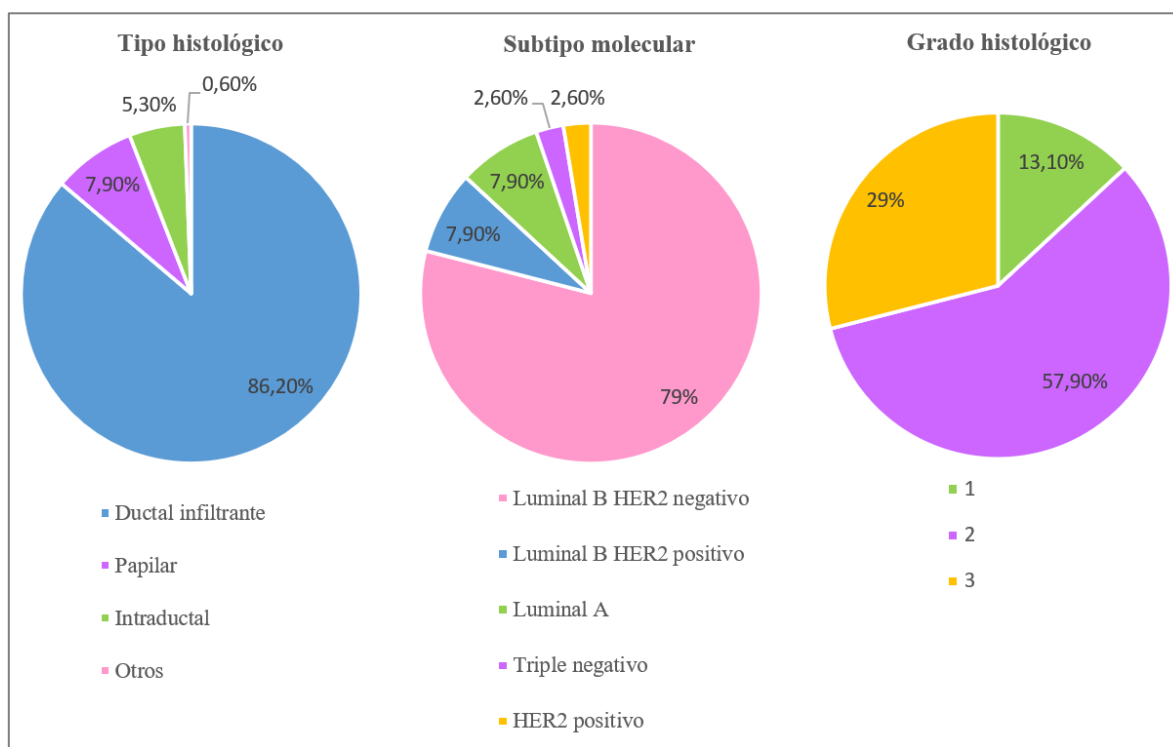
PRESENTACIÓN							
Lateralidad		Adenopatías	Metástasis	Síndromes paraneoplásicos (n=2)		Estadiaje	
Uni- 97,6%	Bi- 2,4%					0	2,4%
Primer síntoma		No (76,2%)	No (85,7%)	Polimialgia reumática	Síndrome caquexia-anorexia	I	24,4%
						Sí (14,3%)	II
Masa indolora 66,7%		Sí (23,8%)	Cutáneas			III	22%
			Óseas			IV	14,6%
			Pulmonar				

4.4. Anatomía patológica

El **tipo histológico** más frecuente es el ductal infiltrante (86,2%), a continuación, el papilar (7,9%), seguido del intraductal (5,3%) y otros menos incidentes (0,6%).

El subtipo molecular y el grado no se pueden recoger en 3 pacientes (2 por estadio IV y 1 por realización en otro centro hospitalario). El **subtipo molecular** por orden de frecuencia: luminal B HER negativo (79%), luminal B HER2 positivo y luminal A (ambos 7,9%) y triple negativo y no luminal HER2 positivo (ambos 2,6%). El **grado histológico** más frecuente es el 2 (57,9%), seguido del grado 3 (29%) y grado 1 (13,1%) (*Figura 3*).

Figura 3. Gráfico de sectores resumen de características anatomopatológicas.



4.5. Tratamiento

4.5.1. Primer tratamiento

Se someten a **cirugía** 36 pacientes (100% de los no metastásicos). La técnica más frecuentemente empleada es la mastectomía simple (91,7%), seguida de la tumorectomía (5,6%) y mastectomía subcutánea (2,7%). Se asocia cirugía ganglionar axilar en un 80,6% de los pacientes (n=29): un 48,3% con linfadenectomía (n=14) y un 51,7% con ganglio

centinela (n=15, un 86,7% son posteriores al año 2013). Se determina márgenes afectos (R1) tras la resección del tumor en 4 pacientes (1 con mastectomía simple, 2 tumorectomía y 1 mastectomía subcutánea). De estos, 3 se someten a una segunda cirugía (con márgenes R0) y 1 recibe RT local por no poderse ampliar bordes. Ninguno tiene recidiva local posterior.

De los 36 pacientes, un 86,1% recibe tratamiento adyuvante (n=31). Se somete a QT un 47,2% de los pacientes (n=17). Los esquemas empleados por orden de frecuencia: AC-paclitaxel (64,6%), AC y FAC -añadiendo 5-fluorouracilo- (cada uno 11,8%) y docetaxel-C (5,9%). El esquema de uno de los pacientes se desconoce (5,9%). Se terminan los ciclos propuestos adecuadamente a excepción de 1 caso donde se decide suspender por presentar un ampuloma, y 1 paciente con reciente diagnóstico que sigue en tratamiento al cierre del estudio. Se emplean terapias dirigidas con trastuzumab en 2 de los 3 tumores HER2 positivos (el paciente restante presenta un cáncer colorrectal metastásico sincrónico y no recibe tratamiento para el cáncer de mama). Se somete a RT local un 30,6% (n=11). Se pauta HT a un 75% de los pacientes (n=27), representando un 73% de los casos con tumores con RH positivos (n=37). Se emplea tamoxifeno en un 92,6% (n=25, uno en combinación con goserelina), inhibidores de la aromatasas (anastrozol y letrozol) en un 7,4% (n=2). Finalizan el tratamiento correctamente un 33,3%, siguen en tratamiento 25,9%, fallecen en el proceso 25,9% y se suspende tratamiento en 14,8% de los casos (por recidiva, cirrosis, cambio postquirúrgico y rechazo de seguimiento).

No reciben adyuvancia 13,9% de los pacientes (n=5) debido a: estadio 0 (n=1) y comorbilidades (n=4).

Presenta recidiva local un 8,3% de los pacientes (n=3). Los tratamientos son cirugía (n=3) y HT adyuvante (n=2), 1 con tamoxifeno (no termina tratamiento por fallecimiento 2 años después) y otro con letrozol-goserelina (sigue en tratamiento al cierre del estudio sin evidencia de recidiva).

4.5.2. Primera línea

De los 6 pacientes metastásicos al debut, no se inicia tratamiento en 1 paciente por cáncer de próstata metastásico sincrónico; 5 reciben tratamiento. Se realiza cirugía

(n=3): 2 mastectomía simple y linfadenectomía y 1 tumorectomía sin resección de ganglios. Se pauta QT (n=3): 1 AC-paclitaxel y 2 paclitaxel-bevacizumab (1 junto con trastuzumab, que posteriormente se suspende por toxicidad y se cambia por lapatinib). Se somete a HT (n=2): 1 tamoxifeno y 1 letrozol. Se suspende el tratamiento sistémico en 3 pacientes por progresión.

Presentan recidiva metastásica desde estadio local un 8,3% (n=3): 1 paciente se trata con QT (paclitaxel-bevacizumab) y el resto fallece sin iniciar tratamiento.

El tratamiento local de las metástasis (n=2), 1 cutánea xifoidea y 1 ósea femoral, se lleva a cabo con cirugía y cirugía con RT de consolidación, respectivamente.

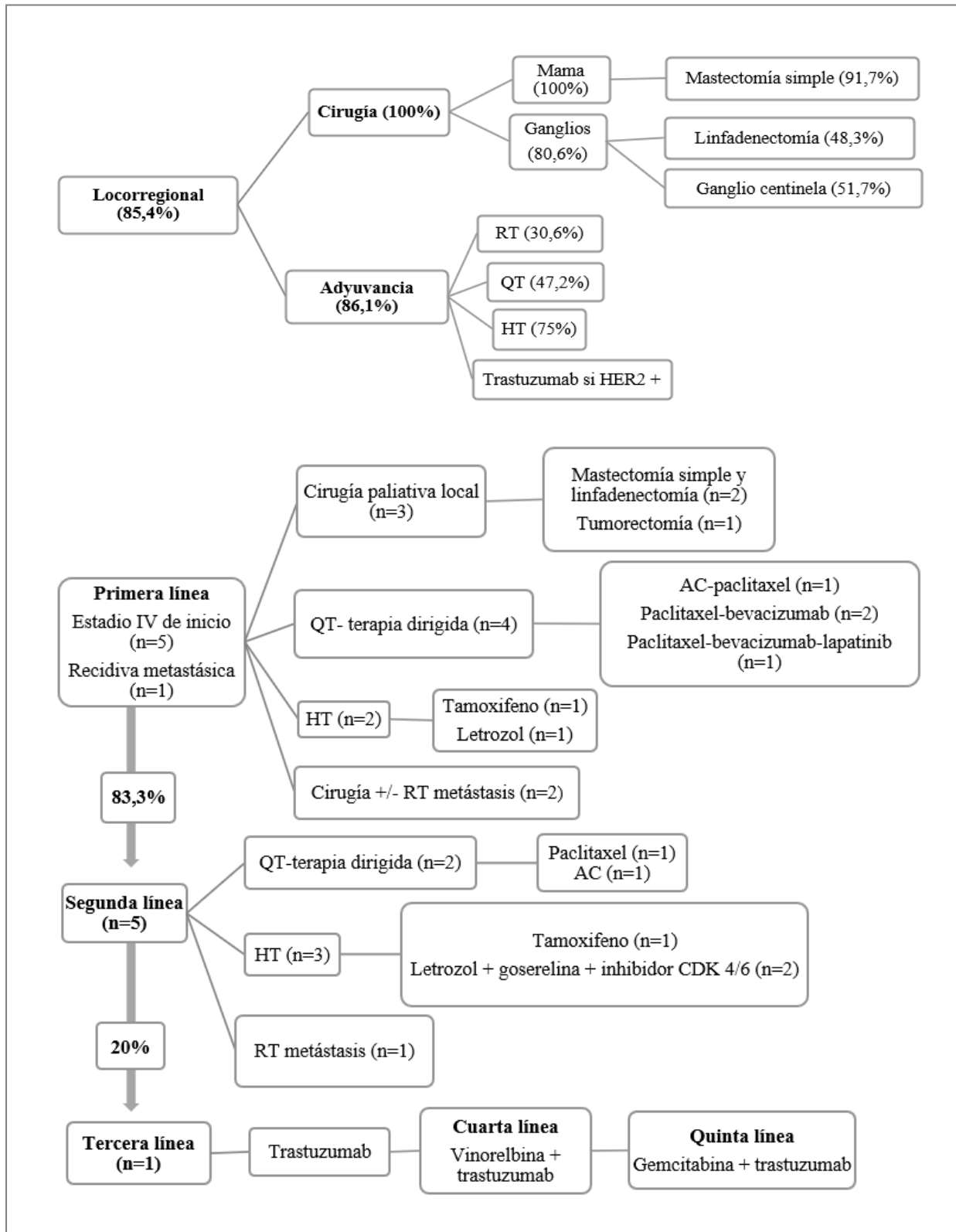
4.5.2. Segunda línea

De los 6 pacientes que reciben primera línea, 1 presenta enfermedad estable al cierre del estudio y 5 progresan y reciben tratamiento de segunda línea (83,3%). Se pauta QT (n=2): 1 con paclitaxel (se suspende por infección respiratoria) y 1 con AC. Se lleva a cabo tratamiento local de las metástasis con RT 1 paciente (vértebras y cadera). Se plantea HT (n=3): 1 con tamoxifeno en monoterapia y 2 con letrozol en combinación con goserelina y un inhibidor de la CDK 4/6. De los anteriores, en uno se pauta palbociclib (presenta mutación BRCA2-GATA3) y en otro abemaciclib (se suspende por tromboembolismo pulmonar y al ofrecerle continuar con palbociclib, lo rechaza).

4.5.2. Tercera, cuarta y quinta línea

De los 5 pacientes que reciben segunda línea: 1 sigue en tratamiento al cese del estudio, 3 fallecen a causa del tumor y 1 progresa. Este último inicia tratamiento de tercera línea (20% de los que reciben segunda línea): terapia dirigida con trastuzumab (termina el tratamiento y vuelve a progresar). En cuarta línea: QT con vinorelbina y trastuzumab (progresa). En quinta línea: se sustituye vinorelbina por gemcitabina (se pierde seguimiento). Posteriormente acude de nuevo al servicio por progresión y fallece a causa del tumor (*Figura 4*).

Figura 4. Diagrama de árbol resumen de primer tratamiento, primera línea y sucesivas.



4.6. Seguimiento

La mediana de duración del seguimiento por el Servicio de Oncología Médica es de 3,7 años, con un rango de 16,8 años (16,8-0). Los pacientes diagnosticados entre 2016 y 2020 presentan un seguimiento menor (Me=2,7 años), frente a los diagnosticados antes del año 2015 (Me=5,8 años). Rechazan el seguimiento 2 pacientes y 1 nunca fue valorado por este Servicio.

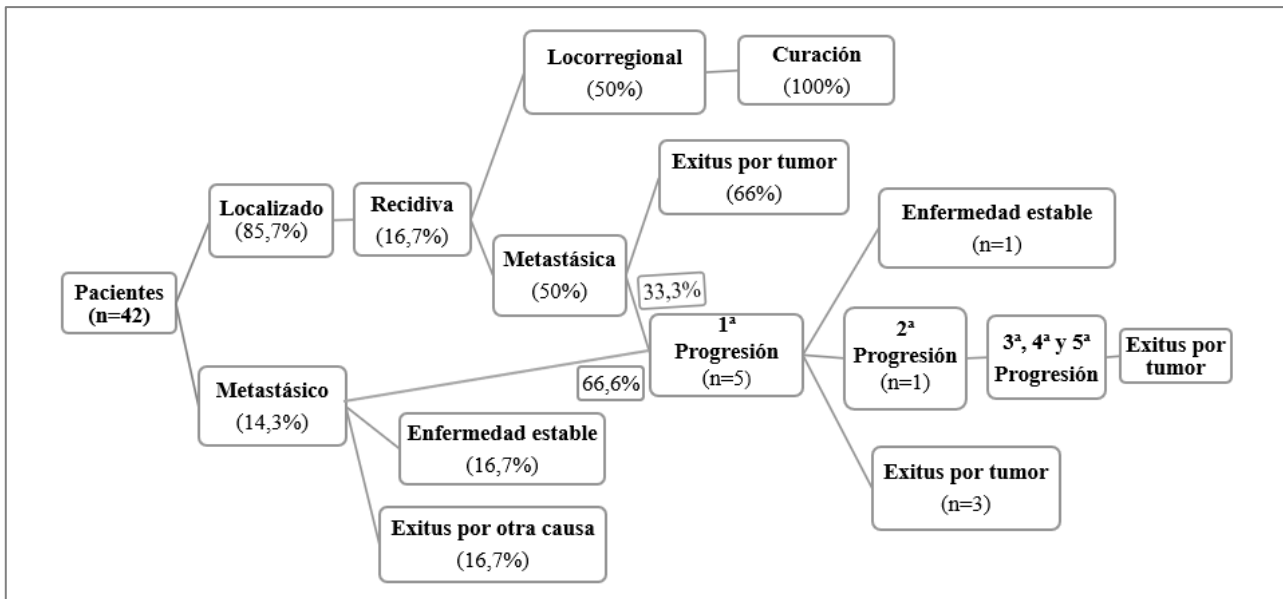
4.7. Recidiva y progresión

Tienen recidiva un 16,7% de los 36 pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico (n=6). La mitad son recidivas **locorregionales**, con una mediana de edad al diagnóstico de 70 años. La mediana del tiempo libre de enfermedad es de 4,8 años. En el 100% de los casos se reseca el tumor y en 2 se añade HT adyuvante. En cuanto a las recidivas **metastásicas**, las localizaciones son: pulmón y pleura (n=1), cerebral (n=1), y hepáticas, óseas y pulmonares (n=1). Las edades al diagnóstico son bastante dispares: 83, 74 y 54 años. La mediana del tiempo libre de enfermedad es de 2,8 años. Todos fallecen a causa del tumor. En cuanto a las 6 recidivas, a excepción de 1 triple negativo (posteriormente progresa), todos son luminal B HER2 negativo. La estadificación al diagnóstico es: IIA (16,7%), IIB (33,3%) y IIIB (50%). Se realiza estudio genético 1 paciente, sin hallazgo de mutaciones.

Progresan un 55,6% de los pacientes metastásicos (n=5), 1 con enfermedad localizada al diagnóstico y 4 con enfermedad avanzada. La mediana de edad al diagnóstico es de 62 años. La mediana del tiempo libre de progresión es de 5,6 meses. Fallecen a causa del tumor 3 pacientes, 1 sigue en tratamiento al cese del estudio (letrozol-goserelina) y 1 presenta 3 progresiones posteriores, llegando a quinta línea. En cuanto al subtipo molecular: luminal B HER2 negativo (60%), no luminal HER2 positivo (20%) y triple negativo (20%). La estadificación al diagnóstico es estadio IV (80%) y estadio IIB (20%). Se realiza el estudio genético 1 paciente, detectándose la mutación patológica en BRCA2-GATA3 (*Figura 5*).

Hay 2 casos con dudas de recidiva o progresión, con evidencia de aumento de marcadores tumorales. Uno rechaza seguimiento y el otro presenta deterioro cognitivo y se opta por el no ensañamiento terapéutico. Ambos fallecen poco después.

Figura 5. Diagrama de árbol resumen sobre el avance de la enfermedad.



4.8. Exitus

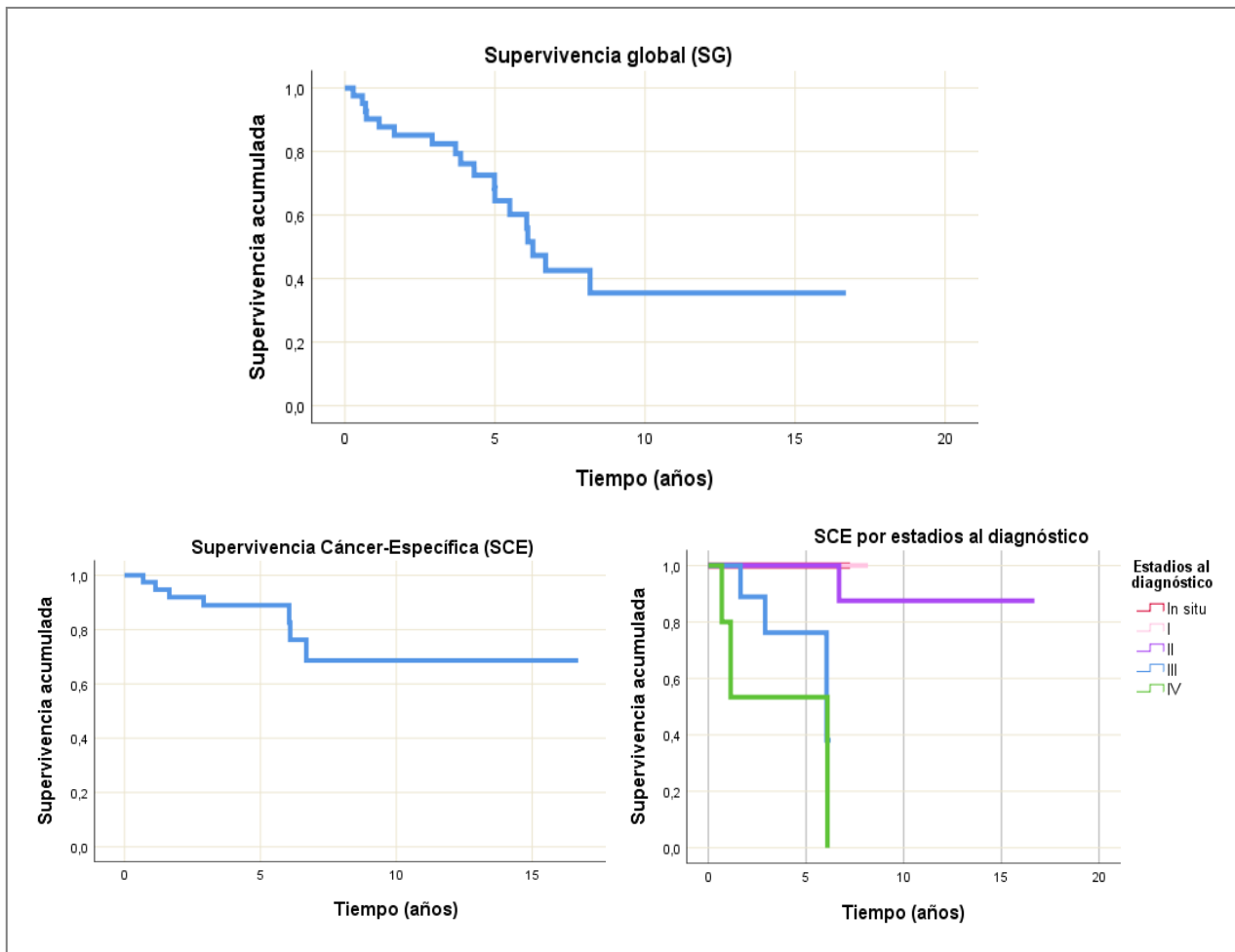
Durante el estudio fallecen un 42,9% de los pacientes (n=18). La causa de la muerte es desconocida en 11,1% de los pacientes (n=2), el propio tumor en un 38,9% de los casos (n=7, lo que supone un 16,7% del total) y otras causas en un 50% (n=9). Entre estas últimas, 3 son por una neoplasia que podría estar relacionada con el síndrome de predisposición genética (2 cáncer colorrectal, 1 melanoma), aunque no se encuentran mutaciones. El resto de motivos de exitus son en relación al deterioro general de los pacientes por su edad y comorbilidad.

4.9. Supervivencia

- **Supervivencia global.** La mediana de la SG es de 6,3 años (IC 95% 5,4 - 7,2). La SG a los 2 años es del 85%, mientras que a los 5 años es del 65%.
- **Supervivencia cáncer-específica (SCE).** No se alcanza el valor de la mediana. Destaca una media de 12,9 con $\sigma=1,3$ (IC 95% 10,4-15,4). La SCE a los 2 años es del 92% y a los 5 años es del 89%.
 - **SCE por estadios al diagnóstico.** El 100% de los pacientes en estadio 0 (in situ) y I están vivos en el momento del análisis. En el estadio II, la supervivencia es del 100% a los 2 y 5 años; en el estadio III, es de 88,9% a

los 2 años y 76,2% a los 5 años; y en el estadio IV es del 53,3% tanto a los 2 como a los 5 años. Se encuentra una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Se ve una tendencia descendente de la supervivencia a medida que avanza el estadio (*Figura 6*).

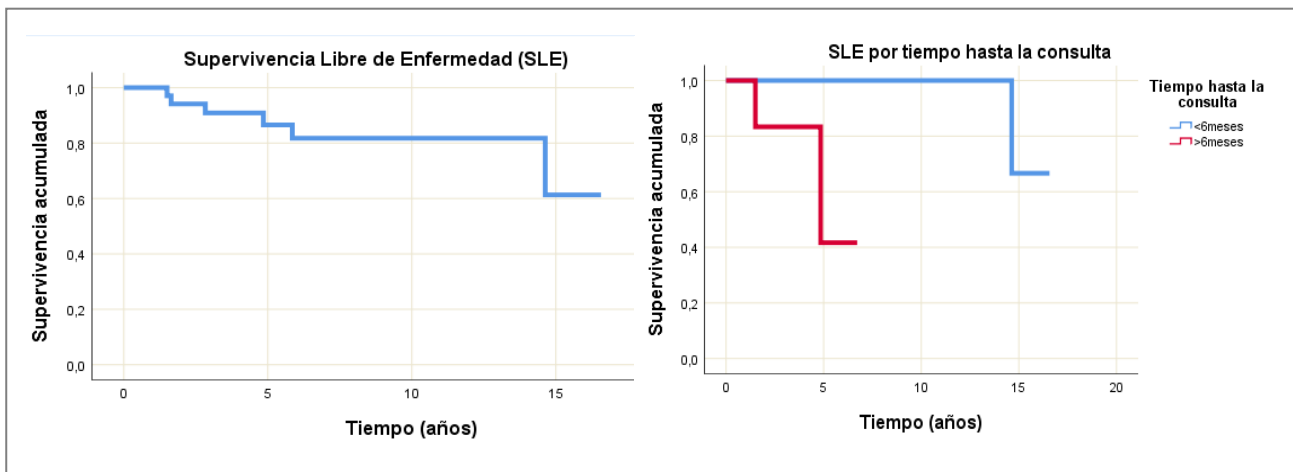
Figura 6. Curvas Kaplan Meier de SG, SCE y SCE por estadios al diagnóstico.



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de la supervivencia global o cáncer-específica en relación al estudio genético, la edad, el tiempo hasta la consulta, ni al subtipo molecular. Al valorar la SCE según la evolución de la enfermedad: No se hallan diferencias con significación entre los pacientes con metástasis de debut y los pacientes con recidivas metastásicas; sin embargo, se observa un valor próximo a la significación ($p = 0,06$) al comparar pacientes con recidiva local (1 sigue vivo al cese del estudio, 2 mueren por otras causas) vs. metastásica (todos mueren por tumor).

- **Supervivencia libre de enfermedad (SLE):** No se alcanza el valor de la mediana, mientras que presenta una media de 13,8 años ($\sigma=1$). La SLE a los 2 años es del 94% y a los 5 años es del 87%.
 - SLE en relación el tiempo hasta la consulta. Se observan diferencias significativas ($p=0,01$) entre los pacientes que consultan antes de los 6 meses y los que consultan después. En el grupo de los que consultan precozmente, no se alcanza la mediana de SLE, mientras que la media es de 15,9 años ($\sigma=0,5$). La mediana de SLE en los pacientes que consultan más tardíamente es de 4,8 años (IC 95% 0 - 9,9) (*Figura 7*).

Figura 7. Curva Kaplan Meier SLE y SLE en función del tiempo que tardan en consultar.



No se ven diferencias estadísticamente significativas de la SLE en relación al estudio genético, a los grupos por edad, al estadio al diagnóstico, ni al subtipo molecular.

- **Supervivencia libre de progresión (SLP):** Me=5,6 meses (IC 95% 1,8 - 9,5) (*Figura 8*).

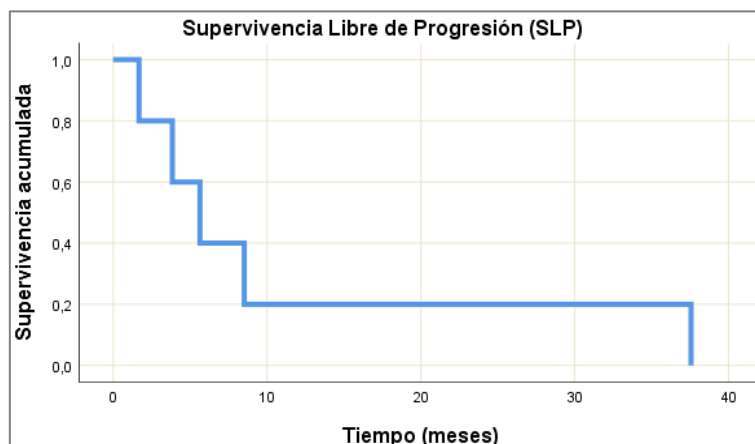


Figura 8. Curva Kaplan Meier de SLP.

No se halla significación estadística ($p > 0,05$) de la SLP en relación a los factores comparados. Sin embargo, se observan ciertas tendencias numéricas: en cuanto a la edad (grupo de la década de los 50 Me=8,5 meses vs. grupo de la década de los 60 Me=1,6 meses), en el tiempo que se tarda hasta la consulta (menos de 6 meses Me=5,6 meses vs. más de 6 meses Me=1,7 meses) y en el estadio al diagnóstico (paciente con enfermedad localizada Me=8,5 meses vs. metastásicos al debut Me=3,8 meses).

5. Discusión

El presente estudio, que en nuestro conocimiento es uno de los primeros sobre esta enfermedad rara en Las Islas Canarias, describe el comportamiento y el manejo del CMV. Mientras que en Las Islas la IA en mujeres es de 135:100.000 habitantes-año, la hallada en varones en el área norte de Tenerife y La Palma en el año 2020 es de 0,85:100.000 habitantes-año. Hemos observado una tendencia creciente en el número de diagnósticos en los últimos años, sobre todo a partir de 2013, y a excepción de 2019 y 2020. Por un lado, el incremento podría relacionarse con un aumento de la incidencia del CMV -que se estima de un 1,1% anual a nivel nacional-⁽²⁰⁾, con la realización de cada vez más estudios y una mayor atención por parte de los profesionales de la salud. El GEICAM en combinación con INVI, una Asociación de Cáncer de Mama Masculino, pretenden lanzar una campaña para visibilizar el CMV, haciendo uso del primer Registro Cáncer de Mama en el Varón que analiza retrospectivamente 1.000 casos diagnosticados en España entre 2000-2019. Por otro lado, cabría tener en cuenta que la extensión global de la enfermedad infecciosa causada por la SARS-CoV-2, y que motivó la declaración de pandemia en 2020 por parte de la Organización Mundial de la Salud, puede estar relacionada con el menor número de diagnósticos en este año. La mediana de edad al diagnóstico en este trabajo es de 69 años, asemejándose a otras series de casos de CMV, que recogen una mediana de 67 años^(5, 9, 11). Así, se confirma que la edad al diagnóstico es mayor que en el CMM, con una mediana en torno a 60 años^(9, 11, 21). Esto posiblemente se deba al cribado poblacional que ofrece el Sistema Nacional de Salud en España y a la mayor visibilización y concienciación en mujeres.

Se encontraron un 16% de mutaciones patológicas en BRCA2 en los pacientes que llevaron a cabo el estudio de genes predisponentes al cáncer. Este dato se encuentra en el límite superior del proporcionado en la mayoría de estudios poblacionales: 4-16%^(9, 20).

El porcentaje en mujeres, incluyendo BRCA1 y 2, es de aproximadamente un 5% ⁽²²⁾. Cabe decir que sólo el 25% de los cánceres de mama hereditarios se han relacionado con mutaciones de la línea germinal en genes específicos ⁽²³⁾. Por un lado, esto está en probable relación con el tipo de estudio genético, que ha ido modificándose a lo largo del tiempo según las recomendaciones de guías internacionales: de determinación de genes concretos (BRCA) a secuenciación masiva y análisis de paneles genéticos. Por otro lado, este dato también podría indicar que muchas de las mutaciones aún se desconocen, por lo que durante su evaluación a lo largo del tiempo puede cambiar la condición de variantes de significado incierto, pasando a considerarse patológicas. En nuestra muestra, la mayor parte de los estudios genéticos se realizan a partir del año 2003-2004. Sin embargo, no se llevan a cabo sistemáticamente hasta aproximadamente el año 2012 (80% del total realizados son a partir de ese año).

Con respecto a los tumores asociados con el síndrome de cáncer de mama hereditario, por una parte, cabe señalar que un 26,2% de los pacientes de nuestra muestra ha presentado o presenta otra neoplasia relacionada. Los cánceres más prevalentes son: próstata (36,4%), colorrectal (18,2%) y meningiomas (18,2%); frente a próstata (26,7%) y colorrectal (11,6%) en el estudio de EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG, uno de los más grandes de CMV. Se encuentra mutación en el 25% de los mismos (BRCA1 de significado incierto y MRE11 patológica). Por otra parte, un 40,5 % de los pacientes presenta AF de neoplasias relacionadas, siendo el de mama el tipo más frecuente con un 70,6% y representando un 28,8% del total de la muestra (con uno o más familiares). Otros son: ovario, útero, riñón, vejiga, próstata y estómago. En la literatura se señala que, aproximadamente, el 20% de los varones y el 25% de las mujeres con cáncer de mama presentan AF ^(5, 8, 10, 15). Se encuentra mutación patológica en un 26,7% de los pacientes con AF que se realiza estudio genético en nuestra serie (BRCA2, GATA3 y MRE11). Es preciso destacar que, en los pacientes expuestos en este párrafo, aunque no se encuentren mutaciones en línea germinal, algunos podrían encuadrarse en familias con alto riesgo de cáncer sin mutación conocida.

Por lo que se refiere a los **factores de riesgo** no modificables, nuestro estudio avala que la **edad avanzada** se relaciona con el CMV ⁽⁹⁾; al diagnóstico el intervalo de edad más frecuente es el comprendido entre 75-80 años y el 85,7% del total tienen más de 55 años. Por otro lado, se ha intentado recoger la **raza** como posible factor de riesgo

y/o pronóstico, pues en otros artículos apuntan que ciertos grupos raciales y étnicos, como la raza negra o los judíos askenazí, tienen mayores tasas de incidencia de CMV ^(4, 5). No obstante, este dato no se encontró en ninguna de las HC de los pacientes de nuestra muestra. En cuanto a los factores de riesgo asociados a la hiperestrogenización, el 79,5% de la totalidad de los pacientes padecen **sobrepeso u obesidad** (43,6% y 35,9%, respectivamente). Considerando que, según datos del Ministerio de Sanidad en 2017, en Las Islas Canarias el 37% de los varones tienen sobrepeso y el 17,2% obesidad, sugiere que es un importante FR. Datos sobre el CMM también apuntan en esta dirección, encontrando mayores tasas de incidencia y mortalidad en mujeres con obesidad ^(15, 21). Por otra parte, hay pocos hallazgos que relacionan el riesgo de padecer CMV con el **daño hepático** ^(5, 18), no obstante, la elevada incidencia de CMV en África se asocia con enfermedades endémicas como hepatitis B y C ⁽¹⁰⁾. Como resultado, en nuestro estudio el 40,5% de los pacientes presenta alguna hepatopatía. En relación con el **alcohol**, la ingesta de 10 gramos/día puede aumentar el riesgo de CMV un 16%, ligeramente mayor que en CMM ^(24, 15). El 64,3% de los pacientes de nuestra muestra consumen alcohol, pero en las HC fueron clasificados según ingesta leve-moderada-severa, no se recogieron gramos/día. Por último, acerca del **tabaquismo**, se observa que un 66,7% de los pacientes son fumadores o exfumadores.

El principal diagnóstico diferencial de un tumor de mama en el varón es con la **ginecomastia** (proliferación benigna de tejido mamario “rudimentario”), que puede imitar una masa retroareolar ^(5, 9). Su asociación con el riesgo de padecer CMV es conflictiva, estudios estiman que el 40-55% de los varones tienen ginecomastia y puede presentarse por múltiples causas (no es siempre sinónimo de hiperestrogenización) ^(5, 11). No obstante, es un FR estadísticamente significativo en numerosas series de casos ⁽⁵⁾. En nuestro trabajo, se observa que el 45,2% presenta ginecomastia al diagnóstico, frente a un 50% que se determina en la literatura ⁽⁶⁾.

En cuanto a la forma de **presentación**, destaca la afectación de la zona retroareolar (81% de los casos) y la presencia de una masa indolora como primer síntoma (66,7%), sinónimo a como se describe en la literatura ^(9, 11). En el caso del CMM, muchas veces el tumor es diagnosticado como hallazgo en la mamografía de cribado y en menor proporción por la presencia de un nódulo palpable, siendo el cuadrante superoexterno la zona más frecuente. Esta diferencia en las localizaciones se debe a la existencia de mayor

cantidad de tejido en cada zona dependiendo del sexo ⁽²⁵⁾. Otros síntomas en varones se deben sobre todo a la afectación del pezón ^(9, 11), mientras que las mujeres muestran más variedad: eritema, piel de naranja, asimetría mamaria, entre otros ⁽²²⁾. Observamos que el tiempo que tardan los pacientes en consultar desde la aparición del primer síntoma, suele ser entre 1 y 4 meses (con un rango de 42 meses). Esto se ve favorecido por el estigma social, el impacto psicológico que puede causar al considerarse una patología “propia de mujeres” y por el desconocimiento de que este cáncer puede presentarse en el sexo masculino ^(5, 11). Todo lo anterior se refleja en el **estadiaje al diagnóstico**: en varones los estadios precoces representan aproximadamente un 37% y los tardíos un 9% ⁽¹⁸⁾, frente a un 64% y 6% en mujeres. En nuestro estudio los porcentajes son 26,8% y 14,6%, respectivamente. Presentan **adenopatías** axilares palpables un 23,8%, siendo inferior a lo expuesto en diversos artículos, que además muestran un porcentaje en varones superior a mujeres: 40-55% ^(6, 17) frente a 32% ⁽²⁵⁾. Del mismo modo, la existencia de **metástasis** en varones es más frecuente que en mujeres ⁽⁸⁾, siendo en nuestra muestra de 14,3%. En el estudio de EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG, se expone un porcentaje notablemente menor (5,1%) y añade que las localizaciones más frecuentes al diagnóstico son hueso (17,5%), pulmón (10,5%), adenopatías a distancia (5,3%) y piel (3,5%). En nuestro estudio, se hallaron óseas (9,5%), pulmonares (2,4%) y cutáneas (4,8%). Con todo lo anterior, se ponen de manifiesto las diferencias entre sexos en cuanto a la presentación de este cáncer. Esto se entiende en el contexto, expuesto previamente, de ausencia de protocolos de cribado y concienciación del cáncer de mama en el varón, lo que retrasa el diagnóstico y favorece una presentación más avanzada ⁽¹⁰⁾. Además, el distinto patrón metastásico se debe probablemente a diferencias moleculares.

Acerca de las características anatomopatológicas, el **tipo histológico** más frecuente es el ductal infiltrante (86,2%) seguido del papilar (7,9%). Estos hallazgos concuerdan con numerosas publicaciones, que estiman que el ductal constituye el tipo más prevalente (87%) y que existe una pequeña preponderancia de los papilares en comparación con el CMM ^(5, 11, 16, 18, 19). En el sexo femenino, el carcinoma ductal infiltrante se presenta en el 75% de los casos y el segundo en frecuencia es el lobulillar (5-15%) ^(16, 22). En el CMV este último es raro (< 0,5%), ya que la mama masculina carece intrínsecamente de lobulillos ⁽⁵⁾. En cuanto al **subtipo molecular**, en nuestra muestra destaca el luminal B HER2 negativo (79%), seguido de luminal B HER2 positivo y

luminal A (7,9% cada uno), HER2 positivo no luminal y triple negativo (2,6% cada uno). En la publicación EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG, se hallan: luminal B HER2 negativo (49%), luminal A (42%), luminal B HER2 positivo (8%), triple negativo (1%) y HER2 positivo no luminal (0,1%)^(5, 11). En el CMV la positividad a RH es mayor (95%), en comparación con el CMM (70%-75%)^(14, 22). El **grado histológico** más común en nuestro estudio es el grado 2 (57,9%), en consonancia con la literatura (51,5%)⁽⁴⁾. El segundo más frecuente es el grado 3 (29%) seguido del grado 1 (13,1%). Si bien hay artículos que describen datos similares en el CMM⁽¹¹⁾, existen otros que, en comparación, hablan de una menor proporción del grado 3⁽¹⁶⁾.

En relación al **tratamiento** del CMV en pacientes **no-metastásicos**, el objetivo principal es erradicar el tumor de la mama y ganglios regionales, y prevenir la recidiva metastásica. En nuestra muestra el 100% se someten a una **intervención quirúrgica**, siendo las más frecuentes la mastectomía simple (91,7%) y la tumorectomía (5,6%). En el EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG exponen un 96 y 4% respectivamente; mientras que en múltiples artículos del CMM señalan la tendencia a realizar cada vez más cirugías conservadoras^(21, 22). Sin embargo, existen pocos datos sobre la seguridad de esta cirugía en CMV, debido a que los tumores afectan al complejo areola-pezones y a una menor diferencia entre el volumen de la mama y el tumor⁽¹¹⁾. En cuanto a la cirugía de la cadena ganglionar axilar, en nuestra muestra se realiza en un 80,6%: linfadenectomía (48,3%) vs. ganglio centinela (51,7%). En nuestra serie de casos se observa que esta última comienza a realizarse con mayor frecuencia a partir del año 2013 (86,7% del total de ganglios centinelas). Esto se puede explicar por la publicación del “Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama” ese mismo año por la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Datos del año 2015 en CMM estiman que en un 93% de los casos se realiza ganglio centinela y en un 6% linfadenectomía⁽²⁶⁾. Estas observaciones concuerdan con los datos de mayor afectación ganglionar al diagnóstico en varones, ya que en caso de haber adenopatías palpables o en prueba de imagen, la técnica de ganglio centinela no está indicada. En nuestro trabajo se someten a **RT local adyuvante** un 30,6%, y en la bibliografía se exponen porcentajes desde 39,4%⁽²⁾ hasta 67,5%⁽⁷⁾. La diferencia puede estar en relación a la menor afectación ganglionar que se encuentra en nuestra serie. En artículos de CMM destacan la importancia de la RT postquirúrgica en cirugía conservadora para reducir el riesgo de recidiva⁽²¹⁾.

En lo que refiere al **tratamiento sistémico adyuvante**, el protocolo seguido es el extrapolado del CMM ⁽⁶⁾. En cuanto a la **QT**, los esquemas predominantes son el AC-paclitaxel, AC y docetaxel-C, empleándose en nuestra serie en un 64,6%, 11,8% y 5,9% respectivamente. Además, en un 11,8% se utilizó el esquema FAC (5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida). Este régimen no se refleja en la literatura consultada debido a que está desactualizado a día de hoy (en nuestra muestra sólo se pautó en 2 casos, el último en 2007). También se emplean terapias dirigidas con trastuzumab en pacientes HER2 positivo. Respecto a las pautas de **HT**, lo más empleado es el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol) ^(21, 22). En este estudio reciben HT un 73% de los pacientes con tumores RH positivos: tamoxifeno (92,6% -uno en combinación con goserelina-), anastrozol y letrozol (7,4% cada uno). En otros de gran relevancia como el EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG recalcan la infrautilización de la HT a pesar de la gran proporción de luminales (70,8%, dato ligeramente inferior al de nuestra muestra). Los inhibidores de la aromatasa están indicados cuando el eje hipotálamo-hipófisis-gónada está suprimido, como en mujeres en la postmenopausia. Por lo tanto, en varones se debe utilizar en combinación con fármacos que simulan esa supresión. Además, produce mayor toxicidad que el tamoxifeno en monoterapia, por lo que se prefiere este último ⁽⁵⁾. El 13,9% de los pacientes no recibe ningún tratamiento adyuvante, debido a: diagnóstico reciente, estadio precoz, edad, comorbilidad y fallecimiento.

Sobre el **tratamiento** en los pacientes **metastásicos**, el propósito es prolongar la supervivencia y paliar los síntomas. Se someten a **cirugía paliativa** local un 50% de los pacientes estadio IV al debut. Los esquemas **QT** empleados fueron AC-paclitaxel, paclitaxel en monoterapia o en combinación con bevacizumab, AC, vinorelbina, gemcitabina y **terapias dirigidas** para el HER2 como lapatinib y trastuzumab. El paciente con mutación BRCA2-GATA3 era susceptible de tratamiento dirigido con IPARP, sin embargo, falleció el mismo año en el que se comenzaron a usar estas terapias en España. La **HT** pautada se basó en tamoxifeno y letrozol en monoterapia o en combinación con goserelina y 1 inhibidor de la CDK 4/6 (abemaciclib o palbociclib). En la literatura, el tamoxifeno es la HT de elección, aunque su eficacia no está demostrada. Los inhibidores de la aromatasa se reservan para resistencias al mismo. En cuanto a la QT, no hay datos que demuestren la superioridad de unos agentes sobre otros ^(8, 11), y respecto al trastuzumab, la información se limita a reportes de casos, pero no hay ninguna

justificación biológica para que haya una diferencia entre sexos ⁽¹¹⁾. Todo lo anterior se basa en las guías clínicas en mujeres, que consideran la HT de primera elección en pacientes metastásicos RH positivos y reservan la QT para hormonorresistencia, enfermedad agresiva y RH negativos ⁽²²⁾.

El **seguimiento** de los pacientes en el Servicio de Oncología Médica se refleja con una mediana de 3,7 años incluyendo a todos los pacientes de la muestra. Sin embargo, dado que casi la mitad de los diagnósticos se realizaron en los últimos 5 años (45,2%), se decidió calcular en los pacientes diagnosticados antes y después del 2015 de forma separada. La mediana de seguimiento en los primeros (2000-2015) resultó de 5,8 años, mientras que la de los segundos (2016-2020) resultó de 2,7 años. De este grupo todos siguen en seguimiento a excepción de un 22,2% que fallecen (4 pacientes de 18). El seguimiento en el CHUC se lleva a cabo trimestral hasta los 2 años, semestral hasta los 5 años y anual hasta los 10 años (se realiza mamografía anual y estudio de extensión si se sospecha progresión clínica o analítica). No obstante, no está claro el beneficio de la mamografía dada la baja incidencia de una segunda neoplasia primaria en la mama contralateral ^(9, 11).

En el tiempo que dura el estudio tienen **recidiva** 16,7% pacientes (50% locorregionales y 50% metastásicas). En diversos estudios se recoge un riesgo de recidiva de 14,4% frente a un 7,4% en mujeres ^(9, 16, 19). Se observa una tendencia creciente con el estadio al diagnóstico, de manera que en orden de frecuencia: estadio IIA (16,7%), IIB (33,3%), IIIB (50%).

En cuanto al **exitus**, fallecen 42,9% de los pacientes de la muestra, siendo la causa el propio tumor en un 16,7% del total. En el estudio de Ayca Gualp et al., realizado en 2018 en EE. UU, fallecen un total de 18,8% por CMV y 15,4% por CMM.

La **supervivencia** global a los 5 años es del 65%, frente a la literatura: aproximadamente un 80-83% en CMV y un 88,5% en CMM ^(9, 27, 28). El porcentaje tan bajo obtenido está en probable relación a: 1) El CMV se presenta a una edad más avanzada, siendo en nuestra muestra el diagnóstico más frecuente entre los 75 y los 80 años. Según datos del Instituto Nacional de Estadística, la esperanza de vida en los hombres desde el año 1999 al 2019 ha variado desde 75,4 a 80,9 años, mientras que en mujeres desde 83,3 a 86,2 años. 2) Nuestra muestra está conformada por una proporción

importante de pacientes con comorbilidades asociadas (otros cánceres, deterioro cognitivo, hepatopatías, múltiples factores de riesgo cardiovascular, entre otros). El primer punto, se ve reflejado cuando se calcula la SG a los 2 años, que da un resultado de 85%. El segundo punto, se constata cuando se calcula la SCE, teniendo en cuenta aquellos pacientes cuyo motivo del exitus es el tumor: a los 5 años del 89% y a los 2 años del 92%.

De manera semejante a estudios sobre el CMV, al comparar la SG a los 5 años por estadios se obtiene que hay una tendencia a la disminución de la supervivencia conforme éste avanza: estadio I 75%, estadio II 71%, estadio III 61% y estadio IV 44% ($p=0,02$). En la publicación de Giordano, et al. en 2018, se observa esta progresión descendente de forma más acentuada, tanto en varones como en mujeres: estadio I 87% y 90% respectivamente, estadio II 74% y 82%, estadio III 57% en ambos, estadio IV 16% y 19%. En cuanto al avance de la enfermedad, por un lado, la SLE es de 94% a los 2 años y de 87% a los 5 años. Analizando en relación al tiempo que tardaron los pacientes en consultar desde la aparición del primer síntoma, observamos que aquellos que lo hacían antes de los 6 meses, tenían una SLE mayor que los que lo hacían después: media de 15,9 años (no se alcanza la mediana, probabilidad de supervivencia $> 0,5$) vs. mediana de 4,8 años ($p=0,01$). Por otro lado, la mediana de SLP es de 5,6 meses (IC95% 1,8-9,5). Con todo ello, se observa una disminución de la supervivencia a medida que tardan más en consultar y se retrasa el diagnóstico, lo que nos sugiere que impacta en la presentación y en la probabilidad de avance de la enfermedad.

En definitiva, todo lo anterior pone de manifiesto la necesidad de incluir a los varones en los estudios de cáncer de mama, que, aunque presenta una baja incidencia, es una enfermedad real en este sexo y, como tal, ha de tenerse en cuenta. Un mejor conocimiento de su comportamiento, pondría de manifiesto sus diferencias con el CMM y los resultados subóptimos que se obtienen por la extrapolación de sus guías de práctica clínica. Es por ello, que la recomendación principal que esta serie de casos plantea, es la búsqueda de protocolos diagnósticos y terapéuticos dirigidos a una enfermedad con características propias. Asimismo, cabe mencionar que nuestro propósito al escribir esta memoria es sensibilizar en primera instancia a los profesionales de la salud y que estos trasladen la concienciación a la población general, en un intento de reducir el estigma social que la acompaña.

6. Limitaciones

- El tamaño muestral incluido en este estudio es de 42 pacientes, un número que parece considerable teniendo en cuenta la baja incidencia del CMV. No obstante, es una serie pequeña que puede dar lugar a que nuestro estudio tenga una potencia insuficiente que imposibilite encontrar diferencias o asociaciones estadísticamente significativas y, por lo tanto, que concluyamos de manera errónea que no existen.
- El estudio se realiza en un periodo de tiempo que incluye desde el 2000 hasta el 2020. Las historias clínicas más antiguas no estaban digitalizadas, por lo recogimos los datos a partir de HC escritas a mano, con las implicaciones que esto supone: omisión de datos, pérdida de informes, apuntes equívocos.
- De las variables a estudio, no encontramos los datos de todos los pacientes. En algunos casos por no recogerse en las HC revisadas (variable “raza”), en otros por la no transferencia de datos de centros sanitarios ajenos al área de salud (realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos), también por seguimiento por otros servicios o pérdida del mismo debido a la falta de adherencia.
- La literatura existente sobre el CMV es limitada, lo que nos ha supuesto dificultades: escaso sustento para elaborar una base de datos que fundamente nuestro estudio y poder establecer comparaciones precisas con otras publicaciones. Además, los principales artículos realizados son en otros países (EE.UU, Francia, Singapur) donde la población no presenta características biológicas, socioculturales y sanitarias equivalentes a la nuestra, resultando compleja la extrapolación de los distintos datos.

7. Conclusión

Aunque el CMV es una enfermedad rara y poco estudiada, se está evidenciando cada vez más la diferencia biológica entre hombres y mujeres. Este estudio indaga sobre las características del cáncer de mama en el sexo masculino en nuestro medio y las compara con las expuestas en publicaciones de CMV y CMM.

- Se contempla una incidencia en el año 2020 de 0,85:100.000 habitantes-año. La mediana del número de diagnósticos anuales es de 2, con una tendencia ascendente desde 2013.
- Se han observado mutaciones patológicas predisponentes al CMV (20%), destacando el gen BRCA2 (16%). La posible base genética se pone de manifiesto, por un lado, por el diagnóstico de otros tumores relacionados con síndrome de predisposición genética en un 26,2% de los pacientes de la muestra (predomina cáncer de próstata). Por otro lado, por la alta carga familiar (40,5%), destacando el cáncer de mama en uno o más familiares con un porcentaje sobre el total de neoplasias de un 70,6%.
- Los factores de riesgo se presentaron de forma similar a otras series, en gran número de pacientes: edad avanzada al diagnóstico (Me=69 años), sobrepeso u obesidad (79,5%), hepatopatía (40,5%), consumo de alcohol (64,3%) y consumo de tabaco (66,7%).
- Los varones que conforman la muestra tardan en consultar una mediana de 3 meses desde la aparición del primer síntoma, aunque con un rango de 42 meses. Esto podría explicarse por el desconocimiento generalizado sobre la posibilidad en el sexo masculino de padecer esta enfermedad y el posible estigma ocasionado por la percepción de un detrimento de la masculinidad.
- El 63,4% se diagnosticaron en estadios localizados, aunque el porcentaje de estadios metastásicos es importante (14,6%). La presentación más frecuente es una masa (67,7%), destacando la zona retroareolar (81%), y en la anatomía patológica predomina el subtipo histológico carcinoma ductal infiltrante (86,2%), el molecular luminal B HER2 negativo (79%) y grado histológico 2 (57,9%).
- Se siguen los protocolos establecidos en las guías clínicas del cáncer de mama en mujeres: cirugía en el 100% de los no metastásicos (mastectomía con linfadenectomía antiguamente y ganglio centinela en la actualidad), adyuvancia con QT y dirigidas, RT y HT (73% de los pacientes con RH positivos).

- En el intervalo de estudio, que comprende un periodo de 21 años, los esquemas terapéuticos empleados han sufrido ciertas modificaciones como evolución del tratamiento.
- En el tratamiento local se distingue un mayor uso de la técnica quirúrgica de resección del ganglio centinela sobre la linfadenectomía a partir del año 2013 (86,7% de las cirugías de la cadena ganglionar), como evolución y adaptación al estándar en la mujer en ese momento.
- Se halla una SG de 85% a los 2 años y 65% a los 5 años, con una SCE de 92% a los 2 años y 89% a los 5 años. La SLE es de 94% a los 2 años y 87% a los 5 años. La mediana de SLP es de 5,6 meses (IC95% 1,8-9,5).
- Como factores pronósticos se encuentran: en la SCE el estadio al diagnóstico ($p < 0,01$) y avance de la enfermedad ($p < 0,05$); y en la SLE el tiempo que se tarda en consultar ($p = 0,01$).
- Al comparar los hallazgos obtenidos con los expuestos en los distintos artículos sobre el CMV y CMM, se reflejan las diferencias y similitudes con los mismos.
 - Las **desigualdades** entre sexos: Edad al diagnóstico y hallazgo de mutación en BRCA2 mayor en varones. Factores de riesgo relacionados con particularidades gineco-obstétricas en mujeres. Mayor número de diagnósticos con estadios avanzados en varones. En la anatomía patológica: mayor proporción de subtipo luminal (expresión de RH) y carcinoma ductal infiltrante y papilar en varones. Tratamiento más agresivo, con un riesgo de recidiva de aproximadamente el doble (probablemente por mayor estadio al diagnóstico y por las diferencias moleculares).
 - Las **semejanzas**: Incremento de la incidencia en las últimas décadas (en nuestra muestra sobre todo a partir de 2013), mismo manejo en la práctica clínica, exitus por tumor (ligeramente superior en el CMV) y patrón de supervivencia, observándose en todos los casos una tendencia descendente a medida que avanza el estadio.

¿Qué hemos aprendido de este TFG?

La realización del TFG es una experiencia que aúna los conocimientos, habilidades y valores que hemos adquirido durante el Grado en Medicina y los proyecta hacia el mundo profesional. Por un lado, en cuanto a **competencias teóricas y prácticas**, hemos:

1) Revisado bibliografía científica de forma crítica, distinguiendo información adecuada y fiable.

2) Planteado objetivos, seleccionado casos y variables, buscado y recogido datos de historias clínicas en papel y digitalizadas a partir de un sistema informático hospitalario, con las barreras y obstáculos que ha supuesto vivir la Pandemia por SARS-CoV-2.

3) Aprendido desde cero el proceso de elaboración de un artículo científico, exposición de la información y análisis estadístico.

Por otro lado, en el **ámbito personal**, hemos:

1) Trabajado en equipo, enfocándonos a una futura profesión que coopera en un entorno multidisciplinar.

2) Afrontado nuestras limitaciones y dificultades que han surgido, buscando soluciones y aprendiendo cómo manejar situaciones de incertidumbre, circunstancia que caracteriza el día a día del mundo laboral que nos espera.

3) Reflexionado sobre lo que supone padecer una enfermedad poco frecuente, tanto en la escasez de recursos óptimos en la investigación y práctica clínica, como en el impacto que genera en las personas que la viven.

Bibliografía

1. 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(4):538–49.
2. Yadav S, Karam D, Bin Riaz I, Xie H, Durani U, Duma N, et al. Male breast cancer in the United States: Treatment patterns and prognostic factors in the 21st century. *Cancer*. 2020;126(1):26–36.
3. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades raras: Concepto, epidemiología y situación actual en España. *An Sist Sanit Navar*. 2008; 31:9–20.
4. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(1):37–48.
5. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol*. 2018;29(2):405–17.
6. Gao Y, Heller SL, Moy L. Male breast cancer in the age of genetic testing: An opportunity for early detection, tailored therapy, and surveillance. *Radiographics*. 2018;38(5):1289–311.
7. Massarweh SA, Choi GL. Special considerations in the evaluation and management of breast cancer in men. *Curr Probl Cancer*. 2016;40(2–4):163–71.
8. Elbachiri M, Fatima S, Bouchbika Z, Benchekroun N, Jouhadi H, Tawfiq N, et al. Breast cancer in men: about 40 cases and literature review. *Pan Afr Med J*. 2017; 28:287.
9. Giordano SH. Breast cancer in men. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2311–20.
10. Abdelwahab Yousef AJ. Male breast cancer: Epidemiology and risk factors. *Semin Oncol*. 2017;44(4):267–72.
11. Leon-Ferre RA, Giridhar KV, Hieken TJ, Mutter RW, Couch FJ, Jimenez RE, et al. A contemporary review of male breast cancer: current evidence and unanswered questions. *Cancer Metastasis Rev*. 2018;37(4):599–614.
12. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1434–43.

13. Sistema. II Edición - Libro SEOM de Cáncer Hereditario [Internet]. *Seom.org*. 2011 [citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/publicaciones/publicaciones-seom/cancer-hereditario/103484-ii-ediccion-libro-seom-de-cancer-hereditario>
14. Fentiman IS. The endocrinology of male breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(6): R365–73.
15. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387–97.
16. Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP, McCullough D, Petkov VI, Shak S. Molecular characterization and mortality from breast cancer in men. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1396–404.
17. Fentiman IS. Surgical options for male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;172(3):539–44.
18. Khan MH, Allerton R, Pettit L. Hormone therapy for breast cancer in men. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(4):245–50.
19. Wang Y, Chen K, Yang Y, Tan L, Chen L, Zhu L, et al. Incidence and survival outcomes of early male breast cancer: a population-based comparison with early female breast cancer. *Ann Transl Med*. 2019;7(20):536.
20. Cáncer en el varón [Internet]. *Geicam.org*. 2019 [consultado el 11 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.geicam.org/cancer-de-mama/tengo-cancer-de-mama/cancer-de-mama-en-el-varon>
21. Breast Cancer Facts & Figures [Internet]. *Cancer.org*. [consultado el 11 de diciembre de 2020]. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>
22. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: A review: A review. *JAMA*. 2019;321(3):288–300.
23. Baretta, Z., Mocellin, S., Goldin, E., Olopade, O. I., & Huo, D. (2016). Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 95(40).

24. Guénel P, Cyr D, Sabroe S, Lyng E, Merletti F, Ahrens W, et al. Alcohol drinking may increase risk of breast cancer in men: a European population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 2004;15(6):571–80.
25. Lee AHS. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *Breast*. 2005;14(2):151–2.
26. Poodt IGM, Spronk PER, Vugts G, van Dalen T, Peeters MTFDV, Rots ML, et al. Trends on axillary surgery in nondistant metastatic breast cancer patients treated between 2011 and 2015: A Dutch population-based study in the ACOSOG-Z0011 and AMAROS era. *Ann Surg*. 2018;268(6):1084–90.
27. Liu N, Johnson KJ, Ma CX. Male breast cancer: An updated Surveillance, Epidemiology, and End Results data analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5): e997–1002.
28. Methamem M, Ghadhab I, Hidar S, Briki R. Breast cancer in men: a serie of 45 cases and literature review. *Pan Afr Med J*. 2020; 36:18.

“Uno nunca se da cuenta de lo que se ha hecho; uno sólo puede ver lo que queda por hacer”.

- Marie Curie -