UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA

CANCER DE MAMA EN EL HOMBRE, 10 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE REFERENCIA ONCOLÓGICA REGIONAL

Por

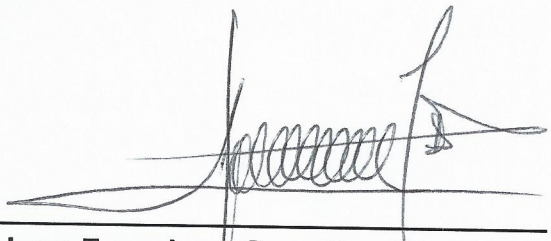
DR. CARLOS EDUARDO SALAZAR MEJÍA

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

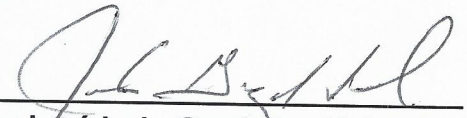
Marzo, 2021

CANCER DE MAMA EN EL HOMBRE, 10 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE REFERENCIA ONCOLÓGICA REGIONAL

Aprobación de la tesis:



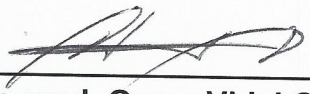
Dr. Juan Francisco González Guerrero
Director de la tesis



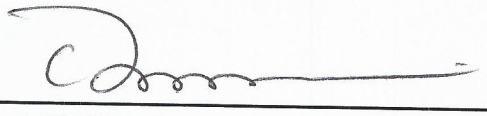
Dr. José Luis González Vela
Coordinador de Enseñanza



Dr. José Luis González Vela
Coordinador de Investigación



Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios, mi fuerza y sustento.

A mi esposa Blanca, por estar siempre a mi lado en las buenas y en las malas, ser mi compañía y mi mejor amiga. A mis padres Silvano y Alma, por ser mi apoyo en cada paso de este largo camino. A mis hermanos Sergio, Diego y Azaria; porque de ellos aprendí desde niño lecciones que aún llevo conmigo.

A mis profesores por darme cada día una razón más para seguir desarrollándome como médico y persona. A mis compañeros residentes, aliados en esta difícil batalla.

A todas y cada una de las personas que de una forma u otra participaron en este proyecto de investigación, sin su valiosa colaboración esto no hubiera sido posible.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I

Página

1. RESUMEN 1

Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN 3

Capítulo III

3. HIPÓTESIS 5

Capítulo IV

4. OBJETIVOS 6

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS 7

Capítulo VI

6. RESULTADOS. 10

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN 18

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN 25

Capítulo IX

9. BIBLIOGRAFÍA 26

Capítulo X

10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla **Página**

1. Características de los pacientes..... 13

2. Características de la enfermedad..... 14

3. Sobrevida en el grupo de estudio..... 16

LISTA DE ABREVIATURAS
(Por orden alfabético)

BGC: Biopsia de ganglio centinela

BRCA: Breast Cancer <<*Cáncer de Mama*>>

CCM: Cirugía conservadora de mama

CDI: Carcinoma ductal invasivo

CMH: Cáncer de mama en el hombre

CUCC: *Centro Universitario Contra el Cáncer*

DE: Desviación estándar

DM: Diabetes mellitus

EC: Etapa Clínica

ECOG: *Eastern Cooperative. Oncology Group*

EORTC: *The European Organization for Research and Treatment of Cancer*

HAS: Hipertensión arterial

HER2: Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2

IHQ: Inmunohistoquímica

IMC: Índice de masa corporal

Ki67: Marcador de proliferación Ki-67

RA: Receptores de andrógenos

RE: Receptores estrogénicos

RIC: Rango intercuartil

RP: Receptores de progesterona

SEER: *The Surveillance, Epidemiology, and End Results*

CAPÍTULO I:

RESUMEN.

Introducción

El cáncer de mama en el hombre (CMH) constituye aproximadamente el 1% de todos los casos de cáncer de mama a nivel mundial. Nuestro estudio tiene como objetivo describir las características clínicas y patológicas del CMH en población mexicana.

Material y Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de todos los hombres con diagnóstico de cáncer de mama tratados en un centro mexicano de referencia oncológica de 2007 a 2017.

Resultados

Se incluyeron 15 pacientes en el análisis, correspondiendo al 0.5% de los casos de cáncer de mama diagnosticados en nuestro centro en este lapso. La edad media al diagnóstico fue de 60.7 años, con un tiempo medio desde el diagnóstico hasta el tratamiento de 2 meses. Setenta y tres porciento de los pacientes se presentaron con enfermedad locorregional (EC I-III) y 26.7% fueron clasificados como EC IV en su primera evaluación. Todos los casos fueron carcinoma ductal infiltrante y 60% fueron clasificados como grado II. Doce casos fueron positivos para expresión de receptores hormonales y ninguno mostró sobreexpresión de HER2. Debido a limitaciones económicas, ninguno de los pacientes fue evaluado para determinación de BRCA. Respecto al tratamiento primario, solo 2 pacientes fueron sometidos a cirugía conservadora de mama. El tamoxifeno fue el fármaco de elección en todos los casos considerados como candidatos a terapia hormonal.

Conclusión

Este es el primer estudio que analizó las características clínicas del CMH en México. A pesar de que la mayoría de los datos presentados coinciden con lo reportado por otros autores, algunas diferencias, tal vez únicas para nuestra población, fueron observadas.

CAPÍTULO II:

INTRODUCCIÓN.

El cáncer de mama en el hombre (CMH) es una entidad infrecuente. Se sabe que representa aproximadamente el 1% de todos los casos de cancer de mama, con un riesgo a lo largo de la vida para un hombre de desarrollarlo de 1:1,000 [1]. En los Estados Unidos de América, según datos obtenidos del SEER, se estimó que 2,670 hombres serán diagnosticados con esta enfermedad durante el año 2019, con 500 muertes contabilizables asociadas a esta enfermedad [2].

Existen varianciones geográficas importantes concernientes a la incidencia de CMH. Un estudio retrospectivo comparó la incidencia de cáncer de mama en varones entre diferentes países de cinco continentes [3]. Israel reportó la incidencia más alta de CMH, con 1.24 casos por cada 100,000 hombres, mientras que las Filipinas y Japón, reportaron las tasas más bajas, con 0.16 y 0.18 casos, respectivamente. Para países pertenecientes a la Unión Europea, la incidencia de CMH varió de 0.45 en Austria a 0.93 casos por cada 100,000 hombres en Islandia. En los Estados Unidos de América, la incidencia fue de 0.79 casos por cada 100,000 hombres.

En los paises latinoamericanos, la incidencia de CMH fue menor a la consignada en países con mayoría poblacional de raza blanca, como la Unión Europea y los Estados Unidos. Entre estos paises, Colombia reportó las tasas más bajas de incidencia con 0.23 casos, mientras que Brazil presentó las cifras más elevadas, con 0.48 casos por cada 100,000 hombres. En México, la última incidencia reportada para cáncer de mama en población masculina fue de 0.64 casos por cada 100,000 hombres durante el año 2014 [4].

A fecha de hoy, grandes series retrospectivas analizando las carácterísticas clínicas y patológicas del cáncer de mama en la mujer mexicana se han publicado, trayendo luz sobre la evolución clínica y tratamiento de estas pacientes [5-7]. Sin embargo, existe aún evidencia limitada a este respecto para el cáncer de mama que se presenta en los varones de México [8].

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y demográficas de los hombres con cáncer de mama tratados en un centro de referencia oncológica regional del noreste de México durante un periodo de 10 años.

CAPÍTULO III:

HIPÓTESIS.

Hipótesis Alternativa

Los pacientes mexicanos con CMH se diagnostican en etapas más tardías de la enfermedad y tienen peores desenlaces terapéuticos que lo reportado en la literatura mundial.

Hipótesis Nula

Los pacientes mexicanos con CMH no se diagnostican en etapas más tardías de la enfermedad ni tienen peores desenlaces terapéuticos que lo reportado en la literatura mundial.

CAPÍTULO IV:

OBJETIVOS.

Objetivo Primario

Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con CMH en nuestra población.

Objetivos Secundarios

Comparar variables como la edad al diagnóstico, grado tumoral, expresión de receptores hormonales, estatus HER2, etapa clínica y sobrevida con los desenlaces terapéuticos reportados en la literatura mundial.

CAPÍTULO V:

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño Metodológico del Estudio

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo en el cual los sujetos de estudio fueron obtenidos de la población de pacientes que asistieron a la consulta del Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" entre los años 2007 a 2017.

Ubicación Geográfica

La ciudad de Monterrey se ubica a una altura de 534 metros sobre el nivel del mar, latitud 25.6714, longitud -100.309, coordenadas geográficas 25°40'17" norte, 100°18'32" oeste, clasificación climática Köppen BSh.

Criterios de Inclusión

Hombres mayores de 18 años edad con diagnóstico inicial de cáncer de mama.

Criterios de Eliminación

Llenado incompleto o incorrecto de los formatos requeridos para el presente protocolo.

Tamaño de Muestra

Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión antes mencionados dentro de la base de datos de pacientes de nuestro centro, en el periodo de tiempo establecido, muestreo a conveniencia.

Variables de Estudio

Edad, nivel de capacidad funcional determinado mediante escala del Eastern Cooperative Oncology Grupo (ECOG), grado tumoral evalua[redacted]

de mama en el periodo de tiempo comprendido de enero de 2007 a diciembre de 2017, estratificando la información obtenida para seleccionar únicamente los pacientes de sexo masculino con dicho diagnóstico.

Confidencialidad

Solamente el equipo de investigación tuvo acceso a la información obtenida del expediente clínico de los sujetos de estudio. Se identificó a los pacientes solo con su número de registro, no se incluyeron sus nombres en las bases de datos.

Plan de Análisis Estadístico

Se determinó la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas mediante la prueba de Shapiro Wilk. Variables con distribución normal fueron descritas utilizando media ± desviación estándar (DE); las variables con distribución no normal se describieron con mediana y rango intercuartil (RIC) de percentil 25 y 75. Las variables categóricas fueron expresadas en números absolutos y porcentajes.

Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 20 (IBM, Nueva York, Estados Unidos).

CAPÍTULO VI:

RESULTADOS.

Un total de 15 casos de CMH fueron obtenidos e incluídos en el análisis, esto correspondió al 0.5% de todos los casos de cáncer de mama diagnosticados y tratados en nuestro centro durante el periodo de diez años de estudio. La edad media al diagnóstico fue de 60.7 ± 13.0 años.

Las caraceterísticas socio-económicas del grupo estudiado fueron las siguientes: Ocho pacientes reportaron ser empleados al momento de su primera evaluación, y dos contaban con un nivel educativo equivalente a licenciatura. Doce pacientes (80.0%) contaban con cobertura médica prepagada proveída por el Seguro Popular.

Setenta y tres porciento (73.3%) de los pacientes contaban con un estatus performance evaluado mediante la escala de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-1, mientras que el 26.7% fueron clasificados como ECOG 2-3 al momento de su primera visita a la oficina médica.

Factores de riesgo para desarrollar CMH como tabaquismo, consumo de alcohol, diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial sistémica (HAS) estuvieron presentes en el 60.0, 73.3, 40.0 y 53.3% de los pacientes, respectivamente.

Un total de seis pacientes (40%) reportaron haber tenido historia familiar de cáncer. Ninguno de los pacientes fue evaluado para determinación de mutaciones germinales o somáticas.

Las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes

Pacientes	**n = 15**
Edad al diagnóstico (años); media ± DE	60.7 ± 13.0
IMC (kg/m^2); mediana (RIC)	26.5 (25.0 – 30.4)
Estatus performance; n (%)	
ECOG 0 – 1	11 (73.3)
ECOG 2 – 3	4 (26.7)
Factores de Riesgo; n (%)	
Tabaquismo	9 (60.0)
Consumo de alcohol	11 (73.3)
Diabetes mellitus	6 (40.0)
HAS	8 (53.3)
Dislipidemia	1 (6.7)
Hepatopatía	1 (6.7)
Historia familiar	6 (40.0)

DE, desviación estándar; RIC, rango intercuartil; IMC, índice de masa corporal; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HAS, hipertensión arterial sistémica.

Ochenta y siete porciento (86.7%) de los pacientes se presentaron con una tumoración retroareolar como su síntoma inicial. La mediana de tiempo desde el diagnóstico histopatológico al tratamiento oncológico fue de 2.0 meses (RIC 1.75 – 7.5).

Se identificó enfermedad locoregional (etapa clínica I-III) al diagnóstico en el 73.3% de los casos, mientras que el 26.7% de los pacientes fueron considerados en fase metastásica como presentación inicial. Entre aquellos pacientes clasificados como etapa clínica IV, tres se presentaron como recurrencia de la enfermedad tras haber recibido manejo primario en otra institución.

A nivel histopatológico, todos los casos fueron documentados como portadores de carcinoma ductal infiltrante, y fueron clasificados con un grado histológico tumoral I, II y III en el 13.3, 60 y 26.7% de los sujetos, respectivamente. Se identificó invasión linfovascular en 10 de los 15 pacientes.

Respecto al análisis por inmunohistoquímica, se observó expresión de receptores estrogénicos (RE) y/o receptores de progesterona (RP) en 12 de los 15 casos evaluados. Ninguno de los tumores demostró sobreexpresión de HER2 por inmunohistoquímica. Tres pacientes fueron considerados como portadores de cáncer de mama triple negativo. Solo dos casos fueron evaluados para expresión de receptores de andrógeno (RA), los cuales resultaron positivos para este marcador. El índice de proliferación cuantificado mediante la técnica de tinción nuclear Ki67 se pudo determinar solo en un caso, siendo del 40%.

La mayoría de los pacientes (80%) fueron sometidos a mastectomía radical modificada como manejo del primario, y solo dos sujetos fueron candidatos a cirugía conservadora de mama (CCM) con abordaje axilar mediante biopsia de ganglio centinela (BGC). Los casos anteriormente mencionados fueron clasificados como etapa clínica II y ninguno presentó recurrencia de la enfermedad durante el seguimiento.

Solo a un paciente no se le ofreció cirugía como manejo del primario, debido a que se presentó con enfermedad metastásica de novo. Los dos pacientes que debutaron con enfermedad en EC I no fueron candidatos a un abordaje conservador de la mama (no se especificó la causa).

Ochenta y siete porciento (86.6%) y setenta y tres (73.3%) de los pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia en el escenario adyuvante, respectivamente. Mientras que el 60% de los pacientes recibieron tratamiento hormonal a base de tamoxifeno.

Se documentó recurrencia de la enfermedad en el 26.7% de los pacientes, con solo uno desarrollando recurrencia tras haber sido tratado en nuestra institución. Entre los pacientes con enfermedad recurrente, los sitios más comúnmente afectados fueron hueso (2 pacientes), pulmón (2 pacientes), y cerebro (1 paciente). Las características de la enfermedad se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de la enfermedad

Pacientes	**n = 15**
Primario de localización retroareolar; n (%)	13 (86.7)
TDDT (meses); mediana (RIC)	2.0 (1.0 – 7.0)
Características histopatológicas, n (%)	
Carcinoma ductal infiltrante	15 (100)
Grado tumoral, n (%)	
I	2 (13.3)
II	9 (60.0)
III	4 (26.7)
Inmunohistoquímica, n (%)	
Receptor de estrógeno positivo	10 (66.7)
Receptor de progesterona positivo	10 (66.7)
HER2 sobreexpresado	0 (0)
RH-negativo, HER2-negativo	3 (20.0)
Etapa clínica, n (%)	
I	2 (13.3)
II	7 (46.7)
III	2 (13.3)
IV	4 (26.7)
Tratamiento primario, n (%)	
Mastectomía radical modificada	12 (80.0)
Cirugía conservadora de mama + BGC	2 (13.3)
No cirugía	1 (6.7)
Tratamiento adyuvante, n (%)	
Quimioterapia	13 (86.6)
Radioterapia	11 (73.3)
Hormonoterapia (tamoxifeno)	9 (60.0)
Recurrencia tras manejo primario, n (%)	4 (26.7)

TDDT, tiempo desde el diagnóstico al tratamiento; RCI, rango intercuartil; RH, receptores hormonales; BGC, biopsia de ganglio centinela.

La mediana de sobrevida en el grupo de estudio fue de 16 meses (RIC 2.0-42.0). Durante el seguimiento, dos pacientes murieron debido a complicaciones de enfermedad renal crónica y cardiopatía isquémica, respectivamente. No se documentó alguna muerte asociada a cáncer de mama en el grupo estudiado. La sobrevida total en meses de los pacientes, desde el momento del diagnóstico histopatológico, se describe en la Tabla 3.

Tabla 3. Sobrevida en el grupo de estudio.

Etapa al diagnóstico (CUCC)	Sobrevida desde diagnóstico (meses)	Muerte
IV (R)	4	NO
IV (R)	111	NO
II	105	SI, ERC
II	90	NO
III	2	NO
II	13	SI, IAM
IV	2	NO
II	1	NO
II	6	NO
I	38	NO
IV (R)	42	NO
III	22	NO
II	1	NO
II	18	NO
I	16	NO

CAPÍTULO VII:

DISCUSIÓN.

La rareza del cancer de mama en hombres (0.5 – 1% de los casos), y por ende, la ausencia de programas de screening para esta población, causan significativos retrasos en el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, lo cual impacta directamente en el pronóstico y sobrevida de estos pacientes.

Epidemiología

En el presente análisis la edad al diagnóstico fue considerablemente más baja que la descrita en otros reportes realizados en países con población de mayoría blanca (68.4 años) [4,9].

Estudios han documentado que un elevado tiempo desde el diagnóstico al tratamiento por un oncólogo impacta significativamente en los resultados terapéuticos [10]. La mediana de tiempo desde el diagnóstico al tratamiento reportada en nuestro análisis fue de 60 días, concordante con lo publicado por otros autores.

La etapa clínica al momento del diagnóstico es un factor pronóstico mayor para sobrevida en cáncer de mama, tanto en mujeres como hombres. Las tasas de sobrevida a 5 años rondan cifras de 75-100%, 50-80% y 30-60% para pacientes con etapas I, II y III, respectivamente [11].

El estudio titulado "The EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program" analizó de manera retrospectiva las características clínicas y resultados terapéuticos de 1,822 casos de CMH en un periodo de 20 años, este estudio fue llevado a cabo en múltiples países de la Unión Europea. En este análisis, 94.9% de los pacientes fueron diagnosticados en etapas tempranas de la enfermedad (56.2% pN0), y solo 5.1% de los casos fueron clasificados incialmente en enfermedad metastástica [9].

Contrastando con lo anterior mencionado, en nuestra población la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en su consulta inicial como portadores de enfermedad localmente avanzada o metastásica. Los resultados obtenidos en nuestro análisis podrían en parte ser explicados por la falta de conciencia acerca de esta entidad en nuestra población específica, así como su pobre acceso a la atención sanitaria.

Mutaciones en BRCA-1 y BRCA-2

En series retrospectivas, una historia familiar para cáncer de mama u ovario se ha reportado en cerca del 15-20% de los casos de CMH, siendo esto traducido

en una razón de riesgo para cáncer de mama en esta población de 2.5 [9].

En el estudio realizado por Basham et al, solo cinco de 94 hombres con diagnóstico de cáncer de mama fueron portadores de mutaciones en BRCA-2, calculando un riesgo acumulado de desarrollar cancer de mama del 7% a los 80 años de edad. No se encontró ningún portador de mutaciones en BRCA-1 [12]. Otras series han descrito mutaciones en BRCA-2 y BRCA-1 en 4-16% y 0-4% de los hombres con cáncer de mama, respectivamente [13].

Lo anteriormente mencionado, en conjunto con la presencia de otras mutaciones genéticas específicas, ha llevado a la recomendación generalizada de realizar un perfil genético completo a los pacientes con CMH [14]. Desafortunadamente, las pruebas de secuenciación genómica no son accesibles para la mayoría de los hombres con cáncer de mama en nuestro país, principalmente ligado al alto costo de estas determinaciones. Debido a esto, las estrategias de prevención basadas en riesgo son también difíciles de adoptar a nuestro medio.

Características Histopatológicas

En todos los sujetos de nuestro estudio se evidenció la presencia de carcinoma ductal invasivo (CDI) como estirpe histológica del tumor primario; esto fue mayor a lo previamente descrito en otras series, donde el CDI correspondió a cerca del 84% de los casos de CMH [10].

La baja incidencia de carcinoma lobular invasivo en esta población pudiera ser explicada por la infrecuente formación de lóbulos terminales en el tejido mamario del varón, siendo un proceso asociado a la exposición estrogénica.

Ochenta porciento de los casos revisados en nuestro estudio expresaron ya sea RE o RP mediante inmunohistoquímica, mientras que el 66.7% expresó ambos receptores. Estos números son en cierta medida menores que aquellos reportados por otros autores, donde cerca del 97% de los tumores malignos de mama en hombres fueron positivos para RE [13-15].

A pesar de que la expression de receptores androgénicos (RA) es común en hombres con cancer de mama [9], esta prueba solo pudo ser realizada en dos pacientes debido a restricciones de acceso económico. Ambos casos evaluados fueron positivos para RA.

La sobreexpresión de HER2 es un evento raro en hombres con cáncer de mama (8.6% de los casos), comparado con el 20-30% reportado en mujeres con cáncer de mama [16]. En nuestro estudio, ninguno de los casos analizados reveló sobreexpresión de HER2.

La expresión de RE/RP y RA tienen valor pronóstico en hombres con cáncer de mama, y se encuentran asociados a mejor pronóstico en términos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global. Por otro lado, ni la expresión de Ki67 ni el grado tumoral se han asociado a un claro impacto en el pronóstico

cuando nos referimos a CMH [9].

Al analizar los casos según subtipos moleculares, el Luminal B-Like/HER2 negativo y Luminal A-Like fueron los más comúnes, correspondiendo al 48.6% y 41.9% de los casos, respectivamente [9,17]. Debido a que el estatus de Ki67 no se realiza de forma rutinaria en nuestra institución hasta el momento del análisis debido a motivos de reembolso, la clasificación de los casos en no fue posible en este estudio.

Es importante señalar la alta tasa de pacientes que presentaron enfermedad clasificada como triple negativo por inmunohistoquímica en nuestro estudio, tres pacientes (20% de la muestra) fueron clasificados como tal, lo cual contrasta con el 0.3% de los casos reportados en el estudio europeo dirigido por la EORTC [9].

Tratamiento

A pesar de que la incidencia de CMH se ha incrementado significativamente a través de los últimos 25 años, la información proveniente de estudios prospectivos con respecto las opciones de manejo óptimas para este grupo de pacientes es aún escasa. Por ende, se suelen seguir los paradigmas de manejo establecidos para las mujeres con cáncer de mama.

La vasta mayoría de los hombres con cáncer de mama reciben cirugía primaria como tratamiento inicial, siendo la mastectomía radical modificada el procedimiento de elección. Solo un porcentaje menor de pacientes son candidatos a cirugía conservadora de la mama (CCM). Dentro de las razones, podemos considerar el bajo volúmen de tejido mamario en los hombres, asi como el hecho de que son tumores que se presentan comúnmente a nivel retroareolar, lo cual dificulta la conservación mamaria.

Resulta interesante mencionar que a pesar que el manejo de CMH suele extrapolarse del tratamiento de las mujeres con cáncer de mama, estudios retrospectivos muestran que solo 45% de los hombres sometidos a CCM reciben RT adyuvante [9]. En nuestro estudio, a pesar de que solo dos pacientes fueron considerados candidatos para CCM, ambos fueron tratados con RT en el escenario adyuvante.

Debido a la alta prevalencia de enfermedad RE/RP positiva entre los varones con cáncer de mama, la hormonterapia es una opción en la mayoría de elllos. Dentro de los fármacos de este grupo, el tamoxifeno es la droga de elección en el escenario adyuvante y metastásico. Evidencia retrospectiva ha mostrado beneficio en sobrevida global y sobrevida libre de progresión cuando se comparó con controles históricos [18]; sin embargo, solo un 77% de los pacientes con indicación para este tratamiento efectivamente lo reciben.

En nuestro estudio, todos los pacientes con CMH que fueron candidatos a recibir hormonoterapia fueron tratados con tamoxifeno, ya sea en el escenario adyuvante o como tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica.

A pesar de la falta de evidencia prospectiva de estudios aleatorizados para soportar su uso en varones, los pacientes con CMH HER2 positivo son comúnmente tratados con trastuzumab, debido a que los beneficios superan los potenciales riesgos.

Este es el primer estudio que evaluó las características clínicas y demográficas del CMH en población mexicana. Los hallazgos descritos proveen información que puede ayudar a entender mejor el comportamiento de esta entidad. Su diseño retrospectivo y el pequeño numero de muestra son sus principales limitantes.

CAPÍTULO VIII:

CONCLUSIÓN.

El cancer de mama en el varón se ha convertido en un tópico de interés en los últimos años. Este estudio presentó las características clínicas y patológicas de los hombres con cáncer de mama tratados en un centro de referencia del noreste de México. A pesar de que la mayoría de la información descrita coincide con lo reportado por otros autores, algunas diferencias, tal vez únicas para nuestra población, fueron observadas.

CAPÍTULO IX:

BIBLIOGRAFÍA.

1. Yalaza M, Aydın İ, Bozer M. Male Breast Cancer. *J Breast Heal.* 2016;12(4):1-8.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. 2019;69(1):7-34.
3. Ly D, Forman D, Ferlay J, Brinton LA, Cook MB. An international comparison of male and female breast cancer incidence rates. 2013;1926:1918-1926.
4. SSA, CENAVECE, CONAPO. Anuarios de Morbilidad 1984-2014 y Proyecciones de la Población 2010-2050. *Proceso INEGI.* 2014.
5. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cir Cir.* 2017;85(3):201-207.
6. Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de E, Arce-Salinas C, et al. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico : Results of the Seguro Popular. 2017;3(6):757-764.
7. Cordero MJA, Sánchez MN, López CAP, Ramírez MLP, Rillo AG. Factores de riesgo como pronóstico de padecer cáncer de mama en un estado de México. 2012;27(5):1631-1636.

8. Chávez-Hernández N, Salamanca-García M. Epidemiología del cáncer de mama en hombres atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. *Rev Esp Méd Quir*. 2014;19:267-271.

9. Cardoso F, Bartlett J, Slaets L, van Deurzen C, van Leeuwen-Stok E, Porter P. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol*. 2018;29(2):405-417.

10. Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, et al. Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;2(3):330-339.

11. Ribeiro G, Swindell R, Harris M, Baerjee S, Cramer A. A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. *Breast*. 1996;5:141-146.

12. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2002;4(1):R2.

13. Giordano SH. Breast Cancer in Men. *N Engl J Med*. 2018;378:2311-2320.

14. Korde L, Zujewski J, Kamin L, et al. Multidisciplinary Meeting on Male Breast Cancer: Summary and Research Recommendations. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2114-2122.

15. Fentiman IS. The biology of male breast cancer. *The Breast*. 2018;38:132-135.

16. Bloom K, Govil H, Gattuso P, Reddy V, Francescatti D. Status of HER-2 in male and female breast carcinoma. *Am J Surg*. 2001;182(4):389-392.

17. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast

carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS*. 2001;98(19):10869–10874.

18. Ribeiro G, Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC). *Br J Cancer*. 1992;65(2):252-254.

CAPÍTULO X:

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.

Carlos Eduardo Salazar Mejía

Candidato para el Grado de Sub-especialista en Oncología Médica

Tesis: CANCER DE MAMA EN EL HOMBRE, 10 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE REFERENCIA ONCOLÓGICA REGIONAL

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León, México el día 25 de Octubre de 1988, hijo de Silvano Salazar Nava y Alma Evangelina Mejía Lara.

Educación: Ingresó a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León en el año 2006, siendo egresado con el grado de Médico Cirujano y Partero en 2012. Servicio Social en Medicina realizado en la Unidad de Medicina Familiar Número 36 del IMSS. Especialidad en Medicina Interna realizada en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de marzo de 2014 a febrero de 2018. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Inició su entrenamiento de sub-especialidad en Oncología Médica en

marzo de 2018, con sede en el Servicio de Oncología del Centro Universitario Contra el Cáncer de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Actualmente se encuentra cursando el tercer año de formación académica, contando con el nombramiento de Jefe de Residentes en Investigación del Servicio de Oncología.

Experiencia Profesional: Autor de múltiples artículos originales y reportes de caso publicados en revistas indexadas, así como de más de veinticinco trabajos libres presentados en congresos nacionales e internacionales. A nivel editorial, tiene participación activa como revisor en 3 revistas indexadas. Su área de principal interés es la Oncología Genitourinaria.

CENTRO UNIVERSITARIO
CONTRA EL CANCER
U A N L

HOSPITAL UNIVERSITARIO
"Dr. José Eleuterio González"

Of. No. ONCO-239/20.

DR. med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ
Subdirector de Estudios de Posgrado
P r e s e n t e.-

A través de la presente certifico que la tesis del **Dr. Carlos Eduardo Salazar Mejía**, residente de la Especialidad en Oncología Médica fue sometida a análisis por medio del Programa de Originalidad Turnitin obteniendo los siguientes resultados:

TITULO DE TESIS	FECHA DEL PROCESO	IDENTIFICADOR	No. DE PALABRAS	% DEL INDICE DE SIMILITUD
Cáncer de mama en el hombre, 10 años de experiencia en un Centro de Referencia Oncológica Regional	12/Dic/2020	1473273693	3889	17%

Por tal motivo se considera que el presente documento cuenta con la suficiente originalidad para no considerar evidencia de plagio. Agradeciendo las atenciones para la presente, quedo de usted.

A t e n t a m e n t e,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, N.L. 14 de Diciembre del 2020.

CENTRO UNIVERSITARIO
CONTRA EL CANCER
U A N L

DR. JOSÉ LUIS GONZÁLEZ VELA
Jefe de Enseñanza e Investigación
Del Servicio de Oncología

Vo. Bo.

DR. med. OSCAR VIDAL GUTIÉRREZ
Jefe del Servicio de Oncología

c.c.p. Archivo.

turnitin **Informe de Originalidad Turnitin**

Revisión de Tesis 1 por Carlos Eduardo Salazar Mejía

Desde Carlos E. Salazar Mejía (Oncologia)

Procesado el 12-dic.-2020 2:49 p. m. CST
Identificador: 1473273693
Número de palabras: 3889

Índice de similitud	Similitud según fuente	
17%	Internet Sources:	16%
	Publicaciones:	9%
	Trabajos del estudiante:	2%

fuentes:

1 2% match (publicaciones)
Carlos Eduardo Salazar-Mejía, Dionicio Ángel Galarza-Delgado, Iris Jazmín Colunga-Pedraza, José Ramón Azpiri-López et al. "Relación entre productividad laboral y características clínicas de la artritis reumatoide", Reumatología Clínica, 2018

2 1% match (Internet desde 15-nov.-2020)
https://www.oncosur.org/images/guias/pdf/Guia-Oncosur-de-Cancer-de-Mama-1.pdf

3 1% match (Internet desde 07-nov.-2002)
http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/senomasculino/patient/

4 1% match (Internet desde 03-oct.-2016)
https://es.scribd.com/document/91914287/40-Suplemento-Salud-Publica-Cancer-de-Mama

5 1% match (Internet desde 23-may.-2020)
https://www.sespm.es/wp-content/uploads/2020/02/MANUAL-SESPM-2019-web-protegido.pdf

6 1% match (Internet desde 18-ene.-2008)
http://aaginonc.org.ar/print.php?artid=9

7 1% match (Internet desde 14-mar.-2020)
https://worldwidescience.org/topicpages/a/aspectos+da+gravidez.html

8 1% match (Internet desde 14-jun.-2020)
http://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/URP/1205/16-TESIS-MBatallanos.pdf?isAllowed=y&sequence=1

9 < 1% match ()
http://www.sleh.com/sleh/SectionEsp/index.cfm?pagename=C%E1ncer%20de%20Mama&PageMD=ESP

10 < 1% match (Internet desde 11-sept.-2017)
http://docplayer.es/47563114-Manual-de-practica-clinica-en-senologia-2015.html

11 < 1% match (Internet desde 26-jul.-2020)
https://pesquisa.bvsalud.org/gim/?lang=en&q=mh%3A%22Exfoliatins%22

12 < 1% match (Internet desde 12-ago.-2020)
https://www.archbronconeumol.org/es-variabilidad-seal-frecuencia-pulso-obtenida-articulo-S0300289609004529

13 < 1% match (Internet desde 03-abr.-2019)
http://eprints.uanl.mx/1044/6/1080113116.pdf

14 < 1% match (Internet desde 09-oct.-2020)
http://docplayer.es/59125019-Articulo-3-domicilio.html

15 < 1% match (Internet desde 10-jun.-2016)
http://www.scielo.org.co/pdf/rcc/v19n3/v19n3a04.pdf

16 < 1% match (Internet desde 04-dic.-2006)
http://www.neumosur.net/files/NS2005.17.3.A03.pdf

17 < 1% match (trabajos de los estudiantes desde 02-abr.-2019)
Submitted to Consorcio CIXUG on 2019-04-02

18 < 1% match (Internet desde 19-jul.-2019)
http://fenacqc.org.mx/wp-content/uploads/2017/02/MEMORIAS-XII-CONGRESO.pdf

19 < 1% match (Internet desde 02-jun.-2020)
https://docplayer.es/50380593-Wendy-cabrera-aguilar.html

20 < 1% match (Internet desde 30-nov.-2020)
https://doku.pub/documents/smith-y-tanagho-urologia-general-18-6lkvjzrjgx04

21 < 1% match (Internet desde 11-nov.-2020)
https://moam.info/table-of-contents_598241c21723dded563a4ec4.html

22 < 1% match (Internet desde 12-abr.-2020)
https://www.scribd.com/document/365246686/Cancer-y-Diabetes-Influencia-Del-Estado-Pro-Inflamatorio-Diabetico-en-Las-Caracteristicas-Del-Cancer-de-Colon

23 < 1% match (Internet desde 30-nov.-2002)
http://www.saludpublica.com/ampl/ampl10/00d27021.htm

24 < 1% match (Internet desde 27-jul.-2008)
http://www.conganat.org/7congreso/trabajo.asp?id_trabajo=124

25 < 1% match (Internet desde 31-ago.-2007)
http://www.institutoroche.org/actualidad2.php?ap=actualidad&taula=noticias&any=2005

26 < 1% match (Internet desde 02-dic.-2020)
https://www.revistadelaofil.org/efectividad-y-seguridad-de-regorafenib-y-trifluridina-tipiracilo-en-cancer-colorrectal-metastatico/

27 < 1% match ()
http://www.cefa.co.cr/cefanet/edicion_19/productos/prod_uvshade.htm

28 < 1% match (Internet desde 02-dic.-2020)
https://www.researchgate.net/publication/280036285_Evaluacion_de_conocimientos_a_los_9_meses_de_un_programa_de_formacion_onlin

29 < 1% match (Internet desde 11-nov.-2018)
https://docplayer.es/74858350-Hematologia-revista-de-rev-hematol-mex-2017-18-suplemento-1-editor.html

30 < 1% match (Internet desde 28-ago.-2017)
http://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/11280/56219_tanic_miljana.pdf?sequence=1

31 < 1% match (Internet desde 13-jul.-2020)
https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-avance-resumen-ganglio-centinela-el-cancer-mama-S0214158220300323

32 < 1% match (Internet desde 23-feb.-2019)
https://scielosp.org/article/csp/2018.v34n12/e00114117/es/

33 < 1% match (Internet desde 25-may.-2015)
http://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq

34 < 1% match ()
http://www.asarca.org.ar/archivos/Pautas/7_Tumores%20de%20mama.PDF

35 < 1% match (Internet desde 03-abr.-2019)
http://eprints.uanl.mx/3145/1/Rodrigo_Alberto_Cant%C3%BA_Guzm%C3%A1n_Perfiles_de_comportamiento_y_representaci%C3%B3n_soc Una_evaluaci%C3%B3n_psicosocial_en_C%C3%A1ncer.pdf

36 < 1% match (Internet desde 09-dic.-2018)
http://www.consensocancermamario.com/documentos/CONSENSO%202011%20Gamo%20supl%20con%20forros.pdf

37 < 1% match (Internet desde 04-dic.-2020)
http://fitomejoramiento2soya.blogspot.com/2011/08/

38 < 1% match (Internet desde 08-oct.-2016)
http://www.elsevier.es/de-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-lipodistrofias-bases-moleculares-manifestaciones-clinicas-S1575092203745136

39 < 1% match (Internet desde 24-sept.-2012)
http://www.oncored.co/component/k2/item/16-f%C3%A9-en-vida/16-f%C3%A9-en-vida?start=80

40 < 1% match (Internet desde 24-nov.-2005)
http://www.claudiosuarez.cl/metastasis.htm

41 < 1% match (publicaciones)
Javier Angel, Johanna Ibarra, Sandra Diaz, Carlos Lehmann, Mauricio Garcia, Luis Guzman, David Lopez, "Comportamiento clínico de cáncer de mama en hombres en una población latinoamericana", Revista Colombiana de Cancerología, 2015

42 < 1% match (publicaciones)
Antonio Maffuz-Aziz, Sonia Labastida-Almendaro, Aura Espejo-Fonseca, Sergio Rodríguez-Cuevas, "Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México", Cirugía y Cirujanos, 2017

43 < 1% match (Internet desde 22-nov.-2020)
http://doczz.es/doc/15576/res%C3%BAmenes-de-trabajos-libres

44 < 1% match (publicaciones)
Paola Gottschalk, Ricardo Vásquez, Persio David López, Jossiell Then, Carmen Tineo, Esthela Loyo, "Scleroderma in the Caribbean: Characteristics in a Dominican Case Series", Reumatología Clínica (English Edition), 2014

texto del trabajo:

24**RESUMEN. Introducción El cáncer de mama en el hombre**

(CMH) constituye aproximadamente el

3**1% de todos los casos de cáncer de mama**

a nivel mundial. Nuestro estudio

38**tiene como objetivo describir las características clínicas y**

patológicas del CMH en población mexicana.

6**Material y Métodos Se realizó un análisis retrospectivo de** todos los hombres **con** diagnóstico **de**

32**cáncer de mama** tratados **en un centro** mexicano **de referencia**

oncológica de 2007 a 2017.

43**Resultados Se incluyeron** 15 pacientes **en el análisis,**

correspondiendo al 0

9.5% de los casos de cáncer de mama diagnosticados en

nuestro centro en este lapso. La

17edad media al diagnóstico fue de 60.7 años, con un tiempo medio desde el diagnóstico hasta el tratamiento de

2 meses. Setenta y tres porciento de los pacientes se presentaron con enfermedad locorregional (EC I-III) y 26.7% fueron clasificados como EC IV en su primera evaluación. Todos los casos fueron carcinoma ductal infiltrante y 60% fueron clasificados como grado II. Doce casos fueron positivos para expresión de receptores hormonales y ninguno mostró sobreexpresión de HER2. Debido a limitaciones económicas, ninguno de los pacientes fue evaluado para determinación de BRCA. Respecto al tratamiento primario, solo 2 pacientes fueron sometidos a cirugía conservadora de mama.

36El tamoxifeno fue el fármaco de elección en todos los casos

considerados como candidatos a terapia hormonal. Conclusión Este es el primer estudio que analizó las características clínicas del CMH en México. A pesar de que la mayoría de los datos presentados coinciden con lo reportado por otros autores, algunas diferencias, tal vez únicas para nuestra población, fueron observadas. INTRODUCCIÓN.

2El cáncer de mama en el hombre (CMH) es una entidad infrecuente. Se sabe que representa aproximadamente el 1% de todos los casos de cancer de mama,

5con un riesgo a lo largo de la vida

para un hombre de desarrollarlo de 1:1,000 [1]. En los Estados Unidos de América, según datos obtenidos del SEER, se estimó que 2,670 hombres serán diagnosticados con esta enfermedad durante el año 2019, con 500 muertes contabilizables asociadas a esta enfermedad [2]. Existen varianciones geográficas importantes concernientes a la incidencia de CMH. Un estudio retrospectivo comparó

30la incidencia de cáncer de mama en varones entre diferentes países

de cinco continentes [3]. Israel reportó la incidencia más alta de CMH, con 1.24 casos por cada 100,000 hombres, mientras que las Filipinas y Japón, reportaron las tasas más bajas, con 0.16 y 0.18 casos, respectivamente. Para países pertenecientes a la Unión Europea, la incidencia de CMH varió de 0.45 en Austria a 0.93

20casos por cada 100,000 hombres en Islandia. En los Estados Unidos de

América, la incidencia fue de 0.79 casos por cada 100,000 hombres. En los paises latinoamericanos, la incidencia de CMH fue menor a la consignada en países con mayoría poblacional de raza blanca,

37como la Unión Europea y los Estados Unidos.

Entre estos paises, Colombia reportó las tasas más bajas de incidencia con 0.23 casos, mientras que Brazil presentó las cifras más elevadas, con 0.48 casos por cada 100,000 hombres. En México, la última incidencia reportada para cáncer de mama en población masculina fue de 0.64 casos por cada 100,000 hombres durante el año 2014 [4]. A fecha de hoy, grandes series retrospectivas analizando

23las carácterísticas clínicas y patológicas del cáncer de mama en la mujer mexicana se

han publicado, trayendo luz sobre la evolución clínica y tratamiento de estas pacientes [5-7]. Sin embargo, existe aún evidencia limitada a este respecto para

27el cáncer de mama que se presenta en los varones de

México [8].

11El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y demográficas de los hombres con cáncer de mama tratados en

18un centro de referencia oncológica regional del noreste de México durante un periodo de

10 años. HIPÓTESIS. Hipótesis Alternativa Los pacientes mexicanos con CMH se diagnostican en etapas más tardías de la enfermedad y tienen peores desenlaces terapéuticos que lo reportado en la literatura mundial. Hipótesis Nula Los pacientes mexicanos con CMH no se diagnostican en etapas más tardías de la enfermedad ni tienen peores desenlaces terapéuticos que lo reportado en la literatura mundial. OBJETIVOS. Objetivo Primario

7Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con

CMH en nuestra población. Objetivos Secundarios Comparar variables como la edad al diagnóstico, grado tumoral, expresión de receptores hormonales, estatus HER2, etapa clínica y sobrevida con los desenlaces terapéuticos reportados en la literatura mundial.

28MATERIAL Y MÉTODOS. Diseño Metodológico del Estudio Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo

en el cual los sujetos de estudio fueron obtenidos de la población de pacientes que asistieron a la consulta

13del Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

entre los años 2007 a 2017. Ubicación Geográfica La ciudad de Monterrey se ubica

21a una altura de 534 metros sobre el nivel del mar,

latitud 25.6714, longitud -100.309, coordenadas geográficas 25°40'17" norte, 100°18'32" oeste, clasificación climática Köppen BSh. Criterios de Inclusión

15Hombres mayores de 18 años edad con diagnóstico inicial de cáncer de mama.

Criterios de Eliminación Llenado incompleto o incorrecto de los formatos requeridos para el presente protocolo. Tamaño de Muestra Se incluyeron

16a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión antes mencionados dentro de la

44base de datos de pacientes de nuestro centro,

en el periodo de tiempo establecido, muestreo a conveniencia. Variables de Estudio Edad, nivel de capacidad funcional determinado mediante escala del Eastern Cooperative Oncology Grupo (ECOG), grado tumoral evaluado por patología (grado 1, 2, 3) de acuerdo al nivel de diferenciación tumoral, expresión de receptores hormonales y estatus HER2 evaluado por inmunohistoquímica (IHQ), nivel de proliferación tumoral (Ki-67) expresado en porcentajes, así como comorbilidades asociadas. Procedimiento Mediante el sistema IHS de nuestro centro, se accedió a la base de datos de pacientes de primera vez y subsecuentes que contaron

8con diagnóstico de cáncer 8 de mama en el periodo de tiempo comprendido de enero de 2007 a diciembre

de 2017, estratificando la información obtenida para seleccionar únicamente

41los pacientes de sexo masculino con dicho diagnóstico.

Confidencialidad Solamente el equipo de investigación tuvo acceso a la información obtenida del expediente clínico de los sujetos de estudio. Se identificó a los pacientes solo con su número de registro, no se incluyeron sus nombres en las bases de datos. Plan de Análisis Estadístico

1Se determinó la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas mediante la prueba de Shapiro Wilk. Variables con distribución normal fueron descritas utilizando media ± desviación estándar (DE); las variables con distribución no normal se describieron con mediana y rango intercuartil (RIC) de percentil 25 y 75.

Las variables categóricas fueron expresadas en números absolutos y porcentajes.

1Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 20 (IBM, Nueva York, Estados Unidos). RESULTADOS.

Un total de 15 casos de CMH fueron obtenidos e incluídos en el análisis, esto correspondió al 0

9.5% de todos los casos de cáncer de mama

diagnosticados y tratados en nuestro centro

19durante el periodo de diez años de estudio. La edad media al diagnóstico fue de 60 .7 ± 13.0 años.

Las caraceterísticas socio-económicas del grupo estudiado fueron las siguientes: Ocho pacientes reportaron ser empleados al momento de su primera evaluación, y dos contaban con un nivel educativo equivalente a licenciatura. Doce pacientes (80.0%) contaban con cobertura médica prepagada proveída por el Seguro Popular. Setenta y tres porciento (73.3%) de los pacientes contaban con un estatus performance evaluado mediante la escala de la

26Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-1, mientras que

el 26.7% fueron clasificados como ECOG 2-3 al momento de su primera visita a la oficina médica. Factores de riesgo para desarrollar CMH como tabaquismo, consumo de alcohol, diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial sistémica (HAS) estuvieron presentes en el 60.0, 73.3, 40.0 y 53.3% de los pacientes, respectivamente. Un total de seis pacientes (40%) reportaron haber tenido historia familiar de cáncer. Ninguno de los pacientes fue evaluado para determinación de mutaciones germinales o somáticas. Las características epidemiológicas y

12clínicas de los pacientes se describen en la Tabla 1. Tabla 1. Características de los pacientes

Pacientes n = 15 Edad al diagnóstico (años); media ± DE 60.7 ± 13.0 IMC (kg/m2); mediana (RIC) 26.5 (25.0 – 30.4) Estatus performance; n (%) ECOG 0 – 1 11 (73.3) ECOG 2 – 3 4 (26.7) Factores de Riesgo; n (%) Tabaquismo 9 (60.0) Consumo de alcohol 11 (73.3) Diabetes mellitus 6 (40.0) HAS 8 (53.3) Dislipidemia 1 (6.7) Hepatopatía 1 (6.7) Historia familiar 6 (40.0) DE, desviación estándar; RIC, rango intercuartil;

22IMC, índice de masa corporal; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group;

HAS, hipertensión arterial sistémica. Ochenta y siete porciento (86.7%) de los pacientes se presentaron con una tumoración retroareolar como su síntoma inicial. La mediana de tiempo desde el diagnóstico histopatológico al tratamiento oncológico fue de 2.0 meses (RIC 1.75 – 7.5). Se identificó enfermedad locoregional (etapa clínica I-III) al diagnóstico en el 73.3% de los casos, mientras que el 26.7% de los pacientes fueron considerados en fase metastásica como presentación inicial. Entre aquellos pacientes clasificados como etapa clínica IV, tres se presentaron como recurrencia de la enfermedad tras haber recibido manejo primario en otra institución. A nivel histopatológico, todos los casos fueron documentados como portadores de carcinoma ductal infiltrante, y fueron clasificados con un grado histológico tumoral I, II y III en el 13.3, 60 y 26.7% de los sujetos, respectivamente. Se identificó invasión linfovascular en 10 de los 15 pacientes. Respecto al análisis por inmunohistoquímica, se observó

5**expresión de receptores** estrogénicos **(RE) y/** o receptores **de progesterona (RP) en**

12 de los 15 casos evaluados. Ninguno de los tumores demostró sobreexpresión de HER2 por inmunohistoquímica. Tres pacientes fueron considerados como portadores de cáncer de mama triple negativo. Solo dos casos fueron evaluados para expresión de receptores de andrógeno (RA), los cuales resultaron positivos para este marcador. El índice de proliferación cuantificado mediante la técnica de tinción nuclear Ki67 se pudo determinar solo en un caso, siendo del 40%. 13 La mayoría de los pacientes (80%) fueron sometidos a mastectomía radical modificada como manejo del primario, y solo dos sujetos fueron candidatos a

10**cirugía conservadora de mama** (CCM) **con** abordaje **axilar** mediante biopsia de **ganglio centinela**

(BGC). Los casos anteriormente mencionados fueron clasificados como etapa clínica II y ninguno presentó recurrencia de la enfermedad durante el seguimiento. Solo a un paciente no se le ofreció cirugía como manejo del primario, debido a que se presentó con enfermedad metastásica de novo. Los dos pacientes que debutaron con enfermedad en EC I no fueron candidatos a un abordaje conservador de la mama (no se especificó la causa). Ochenta y siete porciento (86.6%) y setenta y tres (73.3%) de los pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia en el escenario adyuvante, respectivamente. Mientras que el 60% de los pacientes recibieron tratamiento hormonal a base de tamoxifeno. Se documentó recurrencia de la enfermedad en el 26.7% de los pacientes, con solo uno desarrollando recurrencia tras haber sido tratado en nuestra institución. Entre los pacientes con enfermedad recurrente, los sitios más comúnmente afectados fueron hueso (2 pacientes), pulmón (2 pacientes), y cerebro (1 paciente).

6**Las características de la** enfermedad **se** describen **en la Tabla 2. Tabla 2. Características de la** enfermedad Pacientes **n**

= 15 Primario de localización retroareolar; n (%) 13 (86.7) TDDT (meses); mediana (RIC) 2.0 (1.0 – 7.0) Características histopatológicas, n (%) Carcinoma ductal infiltrante 15 (100) Grado tumoral, n (%) I 2 (13.3) II 9 (60.0) III 4 (26.7) Inmunohistoquímica, n (%) Receptor de estrógeno positivo 10 (66.7) Receptor de progesterona positivo 10 (66.7) HER2 sobreexpresado 0 (0) RH-negativo, HER2-negativo 3 (20.0) Etapa clínica, n (%) I 2 (13.3) II 7 (46.7) III 2 (13.3) IV 4 (26.7) Tratamiento primario, n (%) Mastectomía radical modificada 12 (80.0) Cirugía conservadora de mama + BGC 2 (13.3) No cirugía 1 (6.7) Tratamiento adyuvante, n (%) Quimioterapia 13 (86.6) Radioterapia 11 (73.3) Hormonoterapia (tamoxifeno) 9 (60.0) Recurrencia tras manejo primario, n (%) 4 (26.7) TDDT, tiempo desde el diagnóstico al tratamiento; RCI, rango intercuartil; RH, receptores hormonales; BGC, biopsia de ganglio centinela. La mediana de sobrevida en el grupo de estudio fue de 16 meses (RIC 2.0- 42.0). Durante el seguimiento, dos pacientes murieron debido a complicaciones de enfermedad renal crónica y cardiopatía isquémica, respectivamente. No se documentó alguna muerte asociada a cáncer de mama en el grupo estudiado. La sobrevida total en meses de los pacientes, desde

35**el momento del diagnóstico** histopatológico, **se** describe en **la Tabla** 3. **Tabla**

3. Sobrevida en el grupo de estudio. Etapa al diagnóstico Sobrevida desde diagnóstico (CUCC) (meses) IV 4 IV 111 II 105 II 90 III 2 II 13 IV 2 II 1 II 6 I 38 IV 42 III 22 II 1 II 18 I 16 Muerte NO NO SI, ERC NO NO SI, IAM NO NO NO NO NO NO NO NO NO CAPÍTULO VII: DISCUSIÓN. La rareza

2**del cancer de mama** en hombres **(0.5 – 1% de los casos),**

y por ende, la ausencia de programas de screening para esta población, causan significativos retrasos

39en el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad,

lo cual impacta directamente

40en el pronóstico y sobrevida de estos pacientes.

Epidemiología En el presente análisis la edad al diagnóstico fue considerablemente más baja que la descrita en otros reportes realizados en países con población de mayoría blanca (68.4 años) [4,9]. Estudios han documentado que un elevado tiempo desde el diagnóstico al tratamiento por un oncólogo impacta significativamente en los resultados terapéuticos [10]. La mediana de tiempo desde el diagnóstico al tratamiento reportada en nuestro análisis fue de 60 días, concordante con lo publicado por otros autores.

42La etapa clínica al momento del diagnóstico

10es un factor pronóstico mayor para sobrevida en cáncer de mama,

tanto en mujeres como hombres. Las tasas de sobrevida a 5 años rondan cifras de 75-100%, 50-80% y 30-60% para pacientes con etapas I, II y III, respectivamente [11]. El estudio titulado

2"The EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program"

analizó de manera retrospectiva las características clínicas y resultados terapéuticos de 1,822 casos de CMH en un periodo de 20 años, este estudio fue llevado a cabo en múltiples países de la Unión Europea. En este análisis, 94.9% de los pacientes fueron diagnosticados en etapas tempranas de la enfermedad (56.2% pN0), y solo 5.1% de los casos fueron clasificados incialmente en enfermedad metastástica [9]. Contrastando con lo anterior mencionado, en nuestra población la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en su consulta inicial como portadores de enfermedad localmente avanzada o metastásica. Los resultados obtenidos en nuestro análisis podrían en parte ser explicados por la falta de conciencia acerca de esta entidad en nuestra población específica, así como su pobre acceso a la atención sanitaria.

4Mutaciones en BRCA-1 y BRCA-2 En series retrospectivas, una

historia familiar para cáncer de mama u ovario se ha reportado en cerca del 15-20% de los casos de CMH, siendo esto traducido 19 en una razón de

8riesgo para cáncer de mama en esta población de

2.5 [9]. En el estudio realizado por Basham et al, solo cinco de 94 hombres

4con diagnóstico de cáncer de mama fueron portadores de mutaciones en

BRCA-2, calculando un riesgo acumulado de desarrollar

4cancer de mama del 7% a los 80 años de edad. No se

encontró ningún portador de mutaciones en BRCA-1 [12]. Otras series han descrito mutaciones en BRCA-2 y BRCA-1 en 4-16% y 0

31-4% de los hombres con cáncer de mama,

respectivamente [13]. Lo anteriormente mencionado, en conjunto con la presencia de otras mutaciones genéticas específicas, ha llevado a la recomendación generalizada de realizar un perfil genético completo a los pacientes con CMH [14]. Desafortunadamente, las pruebas de secuenciación genómica no son accesibles para

3la mayoría de los hombres con cáncer de mama

en nuestro país, principalmente ligado al alto costo de estas determinaciones. Debido a esto, las estrategias de prevención basadas en riesgo son también difíciles de adoptar a nuestro medio. Características Histopatológicas En todos los sujetos de nuestro estudio se evidenció la presencia de carcinoma ductal invasivo (CDI) como estirpe histológica del tumor primario; esto fue mayor a lo previamente descrito en otras series, donde el CDI correspondió a cerca del 84% de los casos de CMH [10]. 20 La baja incidencia de carcinoma lobular invasivo en esta población pudiera ser explicada por la infrecuente formación de lóbulos terminales en el tejido mamario del varón, siendo un proceso asociado a la exposición estrogénica. Ochenta porciento de los casos revisados en nuestro estudio expresaron ya sea RE o RP mediante inmunohistoquímica, mientras que el 66.7% expresó ambos receptores. Estos números son en cierta medida menores que aquellos reportados por otros autores, donde cerca del 97% de los tumores malignos de mama en hombres fueron positivos para RE [13-15]. A pesar de que la expression de receptores androgénicos (RA) es común en hombres con cancer de mama [9], esta prueba solo pudo ser realizada en dos pacientes debido a restricciones de acceso económico. Ambos casos evaluados fueron positivos para RA. La sobreexpresión de HER2 es un evento raro en hombres con cáncer de mama (8.6% de los casos), comparado con el 20-30% reportado

5en mujeres con cáncer de mama [16]. En nuestro estudio, ninguno de

los casos analizados reveló sobreexpresión de HER2. La expresión de RE/RP y RA tienen valor pronóstico en hombres con cáncer de mama, y se encuentran asociados a mejor pronóstico

34en términos de sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

Por otro lado, ni la expresión de Ki67 ni el grado tumoral se han asociado a un claro impacto en el pronóstico 21 cuando nos referimos a CMH [9]. Al analizar los casos según subtipos moleculares, el Luminal B-Like/HER2 negativo y Luminal A-Like fueron los más comúnes, correspondiendo al 48.6% y 41.9% de los casos, respectivamente [9,17]. Debido a que el estatus de Ki67 no se realiza de forma rutinaria en nuestra institución hasta el momento del análisis debido a motivos de reembolso, la clasificación de los casos en no fue posible en este estudio. Es importante señalar la alta tasa de pacientes que presentaron enfermedad clasificada como triple negativo por inmunohistoquímica en nuestro estudio, tres pacientes (20% de la muestra) fueron clasificados como tal, lo cual contrasta con el 0.3% de los casos reportados en el estudio europeo dirigido por la EORTC [9]. Tratamiento A pesar de que la incidencia de CMH se ha incrementado significativamente a través de los últimos 25 años, la información proveniente de estudios prospectivos con respecto las opciones de manejo óptimas para este grupo de pacientes es aún escasa. Por ende, se suelen seguir los paradigmas de manejo establecidos para las mujeres

3con cáncer de mama. La vasta mayoría de los hombres con cáncer de mama

reciben cirugía primaria como tratamiento inicial, siendo la mastectomía radical modificada el procedimiento de elección. Solo un porcentaje menor de pacientes son candidatos a cirugía conservadora de la mama (CCM). Dentro de las razones, podemos considerar el bajo volúmen de tejido mamario en los hombres, asi como el hecho de que son tumores que se presentan comúnmente a nivel retroareolar, lo cual dificulta la conservación mamaria. Resulta interesante mencionar que a pesar que el manejo de CMH suele extrapolarse

25del tratamiento de las mujeres con cáncer de mama,

estudios retrospectivos muestran que solo 45% de los hombres sometidos a CCM reciben RT adyuvante [9]. En nuestro estudio, a pesar de que solo dos pacientes fueron considerados candidatos para CCM, ambos fueron tratados con RT en el escenario adyuvante. Debido a la alta prevalencia de enfermedad RE/RP positiva entre

3los varones con cáncer de mama, la hormonterapia es una opción en la

mayoría de elllos. Dentro de los fármacos de este grupo, el tamoxifeno es la droga de elección en el escenario adyuvante y metastásico. Evidencia retrospectiva ha mostrado beneficio en

29sobrevida global y sobrevida libre de progresión cuando se comparó con

controles históricos [18]; sin embargo, solo un 77% de los pacientes con indicación para este tratamiento efectivamente lo reciben. En nuestro estudio, todos los pacientes con CMH que fueron candidatos a recibir hormonoterapia fueron tratados con tamoxifeno, ya sea en el escenario adyuvante o

33como tratamiento de primera línea en pacientes con

enfermedad recurrente o metastásica. A pesar de la falta de evidencia prospectiva de estudios aleatorizados para soportar su uso en varones, los pacientes con CMH HER2 positivo son comúnmente tratados con trastuzumab, debido a que los beneficios superan los potenciales riesgos. Este es el primer estudio que evaluó las características clínicas y demográficas del CMH en población mexicana. Los hallazgos descritos proveen información que puede ayudar a entender mejor el comportamiento de esta entidad. Su diseño retrospectivo y el pequeño numero de muestra son sus principales limitantes. CAPÍTULO VIII: CONCLUSIÓN.

4El cancer de mama en el varón se ha convertido en un tópico de

interés en los últimos años. Este estudio presentó

7las características clínicas y patológicas de los hombres con cáncer de mama tratados en un centro de referencia

del noreste de México. A pesar de que la mayoría de la información descrita coincide con lo reportado por otros autores, algunas diferencias, tal vez únicas para nuestra población, fueron observadas. CAPÍTULO IX: BIBLIOGRAFÍA. 1. Yalaza M, Aydın İ, Bozer M. Male Breast Cancer. J Breast Heal. 2016;12(4):1-8. 2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. 2019;69(1):7-34. 3. Ly D, Forman D, Ferlay J, Brinton LA, Cook MB. An international comparison 4. SSA, CENAVECE, CONAPO. Anuarios de Morbilidad 1984-2014 y Proyecciones de la Población 2010-2050. Proceso INEGI. 2014. 5. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A. Características 6. Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de E, Arce-Salinas C, et al. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico : Results of the Seguro Popular. 2017;3(6):757-764. 7. Cordero MJA, Sánchez MN, López CAP, Ramírez MLP, Rillo AG. Factores de riesgo como pronóstico de padecer cáncer de mama en un estado de México. 2012;27(5):1631-1636. 8. Chávez-Hernández N, Salamanca-García M. Epidemiología del cáncer de mama en hombres atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Rev Esp Méd Quir. 2014;19:267-271. 9. Cardoso F, Bartlett J, Slaets L, van Deurzen C, van Leeuwen-Stok E, Porter P. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. Ann Oncol. 2018;29(2):405-417. 10. Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, et al. Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States. JAMA Oncol. 2017;2(3):330-339. 11. Ribeiro G, Swindell R, Harris M, Baerjee S, Cramer A. A review of the 12. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. Breast Cancer Res. 2002;4(1):R2. 13. Giordano SH. Breast Cancer in Men. N Engl J Med. 2018;378:2311-2320. 14. Korde L, Zujewski J, Kamin L, et al. Multidisciplinary Meeting on Male Breast Cancer: Summary and Research Recommendations. J Clin Oncol. 2010;28(12):2114-2122. 15. Fentiman IS. The biology of male breast cancer. The Breast. 2018;38:132- 135. 16. Bloom K, Govil H, Gattuso P, Reddy V, Francescatti D. Status of HER-2 in 17. 27 Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. PNAS. 2001;98(19):10869–10874. 18. Ribeiro G, Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC). Br J Cancer. 1992;65(2):252-254.

14CAPÍTULO I: CAPÍTULO II: CAPÍTULO III: CAPÍTULO IV: CAPÍTULO V: CAPÍTULO VI: 1

2 3 4 5 6 7 9 10 11 12 14 15 16 17 18 22 23 24 25 26 28