

Cáncer de mama en el varón: una entidad huérfana

JESÚS CHAMORRO PÉREZ, JAIME MORENO DOVAL, CARLOS GONZÁLEZ MERINO,
NOELIA MARTÍNEZ JÁÑEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

El cáncer de mama en el varón es una enfermedad rara, representando menos del 1 % de todos los casos de cáncer de mama. A pesar de las notables diferencias clinicopatológicas con respecto a las mujeres, no existe prácticamente evidencia específica sobre intervenciones terapéuticas para esta enfermedad, y los pacientes con cáncer de mama en el varón son tratados empíricamente extrapolando la evidencia clínica disponible en mujeres con cáncer de mama. La baja prevalencia de la enfermedad impide el desarrollo de ensayos clínicos específicos para cáncer de mama en el varón, a lo que se suma el hecho de que algunos ensayos clínicos excluyen activamente a los pacientes varones para limitar posibles factores de confusión.

Existen importantes diferencias biológicas entre el cáncer de mama en la mujer y el varón. El cáncer de mama en el varón se presenta de forma casi exclusiva con receptores hormonales positivos, incluido el receptor de andrógenos (RA), y está asociado con una mayor prevalencia de mutaciones de la línea germinal BRCA2, especialmente en hombres con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama de alto riesgo. Con todo ello, existe una clara necesidad de caracterizar molecularmente el cáncer de mama en el varón y elaborar herramientas de diagnóstico que permitan a los médicos guiar el tratamiento de forma personalizada tanto en la etapa localizada como en la enfermedad avanzada.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama en el varón. Diferencias biológicas. Baja prevalencia.

ABSTRACT

Male breast cancer is a rare disease, accounting for less than 1 % of all breast cancer cases. Despite remarkable clinicopathological differences compared with women, there is little specific evidence on therapeutic interventions for this disease, and patients with male breast cancer are treated empirically by extrapolating the clinical evidence available in women with breast cancer. The low prevalence of the disease hinders the development of specific clinical trials for male breast cancer. Moreover, some clinical trials actively exclude male patients to limit possible confounding factors.

There are important biological differences between breast cancer in women and men. Male breast cancer occurs almost exclusively with positive hormone receptors, including androgen receptor, and is associated with a higher prevalence of germline BRCA2 mutations, especially in men at increased risk of developing high-risk BC. With all this, there is a clear unmet need to characterize male breast cancer molecularly and develop diagnostic tools that allow physicians to guide a personalized treatment, both in the localized stage and in advanced disease.

KEYWORDS: *Male breast cancer. Biological differences. Low prevalence.*

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama masculino (CMM) supone el 1 % de todos los cánceres de mama y a su vez representa el 1 % de las neoplasias malignas en el hombre (1). La incidencia de este tipo de tumor está aumentando, habiéndose descrito un incremento en el último cuarto de siglo de hasta un 26 % (2).

Asimismo, existen diferencias en cuanto a prevalencia e incidencia en función de la raza, siendo mayores en población africana, lo cual está probablemente relacionado con el hiperestrogenismo secundario a hepatopatías de origen infeccioso (3); y en israelíes askenazíes, en los cuales se encuentran mutaciones BRCA1 con mayor frecuencia que en la población general (4,5).

FACTORES DE RIESGO

Aunque la mayor parte de varones que desarrollan cáncer de mama (CM) carecen de factores de riesgo identificables, se han descrito algunas condiciones que aumentan el riesgo individual de desarrollar dicha neoplasia, muchas de las cuales son compartidas con el CM en mujeres posmenopáusicas (6). El hiperestrogenismo tanto exógeno (7) como endógeno, como por ejemplo en contexto de obesidad o cirrosis, aumenta el riesgo de cáncer de mama en el varón (CMV) (8). De la misma forma, no solo supone un mayor riesgo el hiperestrogenismo en sí, sino también el desequilibrio entre la producción de estrógenos y andrógenos, como ocurre en el síndrome de Klinefelter o en condiciones testiculares como la criptorquidia o la orquitis (8,9), condiciones que aumentan el riesgo de cáncer de mama hasta en un 50 % (10).

Otros factores de riesgo identificados son el consumo de alcohol, la radiación (8) y ciertas profesiones sedentarias (11).

A nivel genético, está descrito que en torno al 15-20 % de varones con cáncer de mama (CM) tienen historia familiar de la enfermedad, especialmente a expensas de mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2 (12), siendo este último el más frecuentemente implicado, aumentando el riesgo de desarrollar la enfermedad hasta en 80 veces en comparación con la población sin la mutación (13). Otros genes que parecen implicados en un aumento de riesgo de CMM son p53 (síndrome de Li-Fraumeni), PTEN (síndrome de Cowden), genes de reparación de errores del ADN (síndrome de Lynch) o mutaciones en PALB2 (14-16).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL CÁNCER DE MAMA EN EL VARÓN

El CMV se presenta a edades más avanzadas que en la mujer (mediana de 68 años en varones, 62 años

en mujeres), manteniendo una tendencia ascendente más allá de la sexta década de la vida (10). Asimismo, dada la ausencia de programas diseñados para su cribado, suele debutar en estadios más avanzados, lo que traduce en tumores más grandes, con implicación ganglionar, e incluso enfermedad a distancia al diagnóstico (17,18). De tal forma, la mitad de los CMV son localizados al diagnóstico, y la otra mitad se presenta con enfermedad localmente avanzada o diseminada, a diferencia de la mujer, donde el ratio es 2:1 (10). La forma típica de presentación es una masa unilateral subareolar, pudiendo asociar cambios cutáneos como afectación areolar hasta en un 50 % de los casos (12,19).

El tipo histológico más frecuente es el subtipo ductal infiltrante con una incidencia del 85 %-90 % en función de los estudios. A diferencia de lo que ocurre con el CM en las mujeres, la incidencia del carcinoma lobulillar es llamativamente más baja si lo comparamos (1 % vs. 15 %); esto puede explicarse por las diferencias anatómicas presentes en ambos sexos. Otro dato a destacar, es la menor incidencia de lesiones iniciales (*in situ*) respecto a la mujer (10 % vs. 30 %), ya que la sospecha clínica es menor (20).

Respecto a la expresión de receptores, prácticamente la totalidad presentan receptores de estrógenos, progesterona y receptores de andrógenos (AR) (>95 %), siendo poco frecuente la expresión de HER2 (8 %) (21,22).

CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DEL CÁNCER DE MAMA EN VARÓN

En la última década se han realizado esfuerzos para caracterizar genéticamente el CMV y encontrar diferencias a partir de las cuales identificar subgrupos de pacientes que traduzcan diferencias pronósticas y clínicas que en definitiva ayuden a tomar decisiones terapéuticas personalizadas para cada subgrupo de pacientes.

Con este objetivo, Johansson y cols. realizaron un estudio genómico de alta resolución con muestras de CMV localizado para encontrar factores genéticos diferenciales respecto al CM en mujeres (23). Jönsson describió 6 subgrupos genómicos en CM: luminal-complejo, luminal-simple, basal-complejo, 17q12, amplificador y mixto (24). Partiendo de los análisis genómicos realizados en ese estudio, Johansson describió 2 grupos estables de CMV con características genómicas diferenciales: un grupo *varón-complejo* y otro *varón-simple*.

El primer subgrupo presenta una gran similitud en el patrón de aberraciones genéticas con el subgrupo luminal-complejo en mujeres. Aun así, el *varón-complejo* presentaba por ejemplo una mayor proporción de inserciones cromosómicas de brazo completo, alteraciones en el regulador del receptor esteroideo *NCOR2* (asociado con peor pronóstico en CM), pérdidas del supresor tumoral *HIC1* (recientemente descrito como factor

necesario para la inhibición del crecimiento tumoral por antagonistas estrogénicos) e incremento del *TRIB3* (implicado en los puntos de control del ciclo celular y la tumorigénesis). Las muestras con mutaciones en *BRCA2* fueron clasificadas dentro de este subgrupo. El grupo *varón-simple*, caracterizado por una baja tasa de aberraciones genómicas, piezas tumorales de menor tamaño y baja fracción de fase-S celular, es el que presentaba diferencias más sustanciales respecto al resto de perfiles comentados y podría constituir un subgrupo de cáncer de mama nunca descrito hasta entonces y que solo se presentaría en varones.

A pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas a nivel de supervivencia libre de metástasis (SLM), debido al pequeño tamaño de la muestra, describen un 26 % de pacientes que desarrollaron metástasis en el grupo *varón-complejo* frente a un 9 % en el *varón-simple*, indicando un mejor pronóstico en este último. La SML en el grupo *varón-complejo* fue pobre y muy similar a la descrita en luminal-complejo en mujeres, lo cual podría constituir un factor a tener en cuenta a la hora de valorar administrar tratamiento adyuvante (23).

Posteriormente, analizando la expresión génica y los perfiles de microRNA, Johansson y cols. realizaron una nueva subclasificación del CMV en 2 grupos: luminal M1 y luminal M2 (25). El primero presentaba un comportamiento más agresivo con mayor capacidad de invasión tumoral y metastatización que el luminal M2. Estos subgrupos parecían también correlacionarse con la subdivisión genómica de *varón-simple* y *varón-complejo*. Los pacientes luminales M1 constituían la mayoría de tumores *varón-complejo* mientras que los luminales M2 acaparaban la mayoría de tumores *varón-simple*. Merece destacarse también que los subgrupos luminal M1 y M2 difieren a nivel de expresión génica de todos los subgrupos descritos en mujeres con cáncer de mama (26), pudiendo constituir de nuevo subgrupos tumorales no descritos hasta ahora. Asimismo, identificaron la expresión de la proteína N-acetiltransferasa-1 (NAT1) como un factor pronóstico en CMV. Aquellos pacientes con negatividad para dicha proteína asociaban un pronóstico más pobre (independientemente del estado ganglionar, grado histológico y tamaño tumoral. Se encuentra expresada de forma más frecuente en el subtipo luminal M2 que en el luminal M1.

Otros estudios han descrito diferencias genómicas importantes respecto al CMV en mujeres. Por ejemplo, en el repertorio mutacional del CMV se han descrito menor número de mutaciones en *PIK3CA* y genes implicados en la vía PI3K/AKT/mTOR. También presentan menor frecuencia de mutaciones en *TP53*, pero mayor proporción de mutaciones en genes asociados con la vía de reparación del ADN (27,28). Estos estudios nos invitan a ser cautos a la hora de extrapolar a nuestros pacientes con CMV los hallazgos clínicos y terapéuticos de los estudios realizados en mujeres.

ABORDAJE TERAPÉUTICO

Debido a la baja incidencia del cáncer de mama en el varón, así como la disparidad de esfuerzos invertidos en la investigación de su tratamiento respecto a la mujer, el abordaje terapéutico en este subgrupo de pacientes ha adolecido en las últimas décadas de una falta de evidencia sólida que lo sustente. Clásicamente, el tratamiento del cáncer de mama en el varón ha mimetizado el aplicado en mujeres (8). Aun así, teniendo en cuenta sus características diferenciales, es necesario desarrollar líneas de investigación que atiendan a las particularidades de esta entidad y permitan ofrecer alternativas terapéuticas eficaces, seguras y sustentadas en evidencia científica sólida.

A la hora de evaluar los objetivos primarios óptimos en los estudios para cáncer de mama en el varón se ha especulado que la supervivencia específica de enfermedad (SEE), especialmente la supervivencia específica por cáncer de mama (SECM), sería un mejor punto de referencia para evaluar sus resultados que la supervivencia global (SG) (29). La SG de los varones con CMV es inferior respecto al de las mujeres, lo cual esté probablemente relacionado con un diagnóstico tardío, en estadios más avanzados que es más habitual en CMV que en mujeres (29,30). Aun así, podría estar también relacionado con la mayor incidencia de comorbilidades y otros tumores que condicionan una mayor probabilidad de fallecer por otras causas en comparación con las mujeres. Existen datos que apuntan a una SECM similar o ligeramente inferior en los varones respecto a las mujeres (31,32), pero cuando se realizan análisis ajustados por tipo tumoral, edad, comorbilidades y estadio de enfermedad se objetiva que la enfermedad TN presenta resultados significativamente peores en varones que en mujeres tanto en SG como SECM (30).

ENFERMEDAD LOCALIZADA

El tratamiento de la enfermedad localizada en varones con CMV se extrapola del abordaje realizado en mujeres: cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia.

El abordaje quirúrgico más habitual en CMV localizado precoz (T1, T2, N0 y N1) es la mastectomía simple. La mastectomía radical con extirpación del músculo pectoral es actualmente un abordaje en desuso en estos pacientes (33,34). La cirugía conservadora es un procedimiento mucho menos habitual debido a diversos factores: glándula mamaria de menor tamaño, afectación frecuente de pezón y piel, así como debut con enfermedad en estadios más avanzados. Aun así, la cirugía conservadora y la conservación del complejo areola-pezón se pueden valorar en casos seleccionados (35). El Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)

ha llegado a reportar un 20 % de casos tratados con cirugía conservadora, en una serie de 1 541 pacientes (36).

En las pacientes mujeres con CM sin ganglios clínicos positivos, la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) es una técnica ampliamente implementada en su tratamiento, pero está menos explorada en varones con CM. No existen ensayos clínicos aleatorizados que avalen su sensibilidad y especificidad en varones, pero sí que se disponen de pequeños estudios retrospectivos que indican que es viable y precisa (37) y de hecho su empleo en la práctica habitual es generalizado.

El tratamiento adyuvante con radioterapia estaría indiscutiblemente indicado en aquellos pacientes en los que se optase por una cirugía conservadora. Respecto a su uso tras una mastectomía, existe evidencia que apunta a una reducción de la tasa de recurrencia local pero su beneficio en cuanto a SG sería más controvertido (38-40). En este contexto, tras una mastectomía la radioterapia generalmente se aplica en pacientes con afectación de más de 4 ganglios, enfermedad T3 o T4 (especialmente si existen ganglios afectados) y aquellos con márgenes positivos tras la cirugía (39,38).

Al igual que en el cáncer de mama en mujeres, la quimioterapia podría ser empleada tanto en el escenario neoadyuvante como adyuvante. Los pacientes que presentan una enfermedad localmente avanzada (T3 o estadios III) sería candidatos a recibir tratamiento quimioterápico neoadyuvante, así como aquellos que padeciesen un CM triple negativo o HER-2 positivo (escenarios casi anecdóticos en CMV), extrapolando su indicación de los estudios llevados a cabo principalmente en mujeres, que demostraron aumentar las tasas de respuesta, así como cirugías menos agresivas y con mejor resultado estético (41). En el escenario adyuvante, de nuevo ante la falta de evidencia prospectiva sólida, los expertos siguen las mismas indicaciones en varones que en mujeres con CM. Se utilizan factores clinicopatológicos de riesgo (tamaño tumoral, afectación ganglionar, estado de receptores hormonales, estado de HER-2 y plataformas genéticas) para seleccionar los mejores candidatos para recibir quimioterapia adyuvante. El uso del Oncotype DX[®] está también extendido en el CMV a la hora de tomar decisiones en el escenario adyuvante y existen datos de su uso, aunque de limitada aplicabilidad dada la escasa muestra del estudio (42).

Los pacientes con tumores luminales que expresan receptores hormonales también son susceptibles de recibir hormonoterapia. En este subgrupo de pacientes la terapia estándar es el tamoxifeno (43,44). A pesar de sus demostrados beneficios en CMV, sus efectos secundarios condicionan una alta tasa de discontinuación que ronda el 20-25 % (45,46), con alguna serie de pacientes en la que se llega a reportar un 82 % de discontinuación a los 5 años de tratamiento (47).

Los inhibidores de aromatasa (IA) no deberían utilizarse en este escenario (al menos en monoterapia) por dos motivos. Primero, los IA pueden incrementar la producción de andrógenos en varones con gónadas intactas, fruto de la disminución del *feed-back* negativo sobre eje gonadal que se produciría ante la menor producción de estrógenos. Dicha estimulación androgénica puede tener un efecto perjudicial en su tratamiento, dada la alta expresividad de receptores de andrógenos en varones con CM. Por último, la aromatización periférica no es la responsable exclusiva de la producción estrogénica en varones, sino que hasta un 20 % se produce a nivel gonadal (48,49). Con todo ello, la administración de IA en estos pacientes debería realizarse de forma concomitante con análogos de GnRH (aGnRH) o bien mediante castración quirúrgica. El estudio fase II Male-GBG54 randomizó a los pacientes a recibir tamoxifeno con o sin aGnRH o exemestano con aGnRH. Se midió el nivel de supresión hormonal y se objetivó que la combinación de tamoxifeno y exemestano con aGnRH consigue mayor reducción de los niveles de estradiol y gonadotropinas. Aun así, los resultados a nivel de supervivencia y recaída tumoral no fueron evaluados (50).

ENFERMEDAD METASTÁSICA

La evidencia en relación con el tratamiento de la enfermedad metastásica en varones es aún más escasa. El abordaje terapéutico habitual no difiere del de las mujeres, aunque sí hay que señalar algunas particularidades.

En los pacientes con CMV que expresan receptores hormonales, la primera línea de elección es la hormonoterapia con tamoxifeno (44), por las mismas razones expuestas en el abordaje del escenario adyuvante. En caso de progresar en el seno de un tratamiento adyuvante con tamoxifeno o progresar a una 1.^a línea con tamoxifeno, se puede valorar cambiar el tratamiento a un IA en combinación con aGnRH o bien fulvestrant. Estas alternativas terapéuticas no han sido evaluadas en estudios prospectivos y su uso solo se ha reportado en series de casos (24,51-53). Los inhibidores de ciclina se implementan en la práctica habitual puesto que, aunque se requieren estudios prospectivos que exploren en profundidad su actividad, existen datos retrospectivos y análisis de subgrupos en ensayos clínicos que los posicionan como una alternativa terapéutica eficaz en varones (54-57).

INVESTIGACIÓN EN EL CÁNCER DE MAMA EN VARONES

La baja incidencia del cáncer de mama en varones y sus particularidades clinicopatológicas y moleculares, obligan a obtener una evidencia sólida que se adapte a las necesidades clínicas de los pacientes y que responda a las preguntas que su evolución y abordaje terapéutico plantean.

A pesar de ello, los pacientes varones con CM son solo candidatos para 1/3 de los ensayos clínicos en CM, disminuyendo dicha proporción en los estudios fase III hasta un 18 %. No es infrecuente que los ensayos clínicos en CM excluyan a pacientes varones. Aquellos dedicados exclusivamente a varones con CM son excepcionales (58).

Por este motivo, se están aunando esfuerzos para llevar a cabo estudios multicéntricos que de forma sinérgica aporten luz al conocimiento y abordaje del CMV. De todos ellos, sin duda se debe destacar el International Male Breast Cancer Program (IMBCP) (28). Se trata de un consorcio en el que participan múltiples instituciones como European Organisation Research and Treatment of Cancer (EORTC), Translational Breast Cancer Research Consortium (TBCRC) y el Breast International Group (BIG), entre otros. El programa se compone de tres partes donde la primera consiste en un análisis retrospectivo de 1 822 pacientes varones con CM, del cual se puede destacar la muy baja tasa de cirugías conservadoras, así como de escasa aplicación de tratamientos hormonales adyuvantes (77 % de pacientes en una muestra con > 90 % de tumores con expresión de receptores hormonales), incluso en pacientes con ganglios afectos. Asimismo, se ha demostrado una peor calidad de cuidados en varones con CM que en mujeres (28). La segunda parte del programa consiste en un registro prospectivo que involucró a 557 pacientes. La tercera parte todavía se encuentra en marcha e implicará la realización de ensayos clínicos.

A nivel nacional, cabe destacar el registro GEICAM de CMV, que tiene como objetivo analizar de forma retrospectiva aproximadamente 1 000 casos de CMV diagnosticados en unos 60 hospitales españoles entre los años 2000 y 2017 para poder aportar a la literatura existente datos epidemiológicos, clínicos y del tratamiento y seguimiento realizados a estos pacientes. Asimismo, ante la dificultad del manejo y seguimiento de los mismos, este proyecto también busca realizar una caracterización genética y molecular de los tumores que permita obtener una clasificación del CMV y evaluar su capacidad pronóstica frente a las características clinicopatológicas clásicas y los subtipos tumorales identificados en CM en mujeres. Se busca que la información obtenida sea de gran utilidad para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del CMV proporcionando datos de interés sobre el patrón de presentación al diagnóstico y la evolución de los varones españoles con cáncer de mama y de utilidad en la estimación de los requerimientos de la enfermedad en sus diferentes etapas: neoadyuvancia, adyuvancia y metastásica. Actualmente se encuentra finalizando su reclutamiento.

Actualmente, las dos líneas de investigación con mayor interés serían la inhibición de PARP y de los receptores de andrógenos (RA). Los genes involucrados en la reparación del DNA pueden estar alterados en CMV, concretamente BRCA2 (59). En este escenario, el uso de inhibidores de poli-ADP-ribosa-polimerasa (PARP) puede ser una interesante arma terapéutica. Por otra parte, los inhibidores

de andrógenos como bicalutamida y enzalutamida han sido estudiados principalmente en pacientes mujeres con cáncer de mama TN, con resultados prometedores (60,61).

El único agente antiandrogénico que ha sido estudiado de forma dirigida en CMV es el seviteronel, un inhibidor de CPY17A1 y de los RA. A la espera de los resultados definitivos del ensayo fase II, los publicados por el momento en la cohorte de varones mostraban control de enfermedad a las 16 semanas (objetivo inicial de actividad) en 2 de 7 pacientes reclutados (62). Los resultados definitivos mostrarán la potencial actividad de la terapia dirigida contra los RA en CMV.

A pesar de todo, actualmente solo existen dos ensayos clínicos en fase de reclutamiento diseñados específicamente para pacientes varones con CM. Se encuentran activos también menos de una decena de estudios observacionales exclusivos para CMV. En cualquier caso, ninguno de estos estudios responde preguntas fundamentales respecto al tratamiento en CMV. Es necesario aunar esfuerzos para diseñar estudios que mejoren la supervivencia y la calidad de vida de nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

El CMV, fruto de su baja incidencia, adolece de una escasa evidencia clínica que permita a los profesionales clínicos tomar decisiones adaptadas a las singularidades clinicopatológicas de esta entidad. Estudios que apuntan a diferencias biológicas sustanciales respecto al CM en mujeres, obligan a clasificar el CMV como una entidad diferente. Aunque existen particularidades en su abordaje clínico, especialmente en el escenario localizado, las decisiones en CMV suelen derivarse de las aplicadas en mujeres. Un conocimiento profundo de los aspectos diferenciales moleculares en CMV puede alumbrar nuevas alternativas terapéuticas que ofrezcan mejores resultados a nuestros pacientes. Los inhibidores de PARP son un arma terapéutica interesante en un determinado subgrupo de pacientes, así como también las terapias dirigidas contra los receptores de andrógenos, expresados de forma casi universal en CMV. Estudios prospectivos con estas moléculas, diseñados específicamente para pacientes varones con CM, marcarán la ruta a seguir en aras de conseguir opciones terapéuticas eficaces en una enfermedad huérfana de evidencia consistente.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Noelia Martínez Jáñez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal
M-607, 9, 100
28034 Madrid
e-mail: mjnoelia@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):20-6.
2. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004;101(1):51-7.
3. Chavez-Macgregor M, Clarke CA, Lichtensztajn D, Hortobagyi GN, Giordano SH. Male breast cancer according to tumor subtype and race: a population-based study. *Cancer* 2013;119(9):1611-7.
4. Struewing JP, Coriaty ZM, Ron E, Livoff A, Konichezky M, Cohen P, et al. Founder BRCA1/2 mutations among male patients with breast cancer in Israel. *Am J Hum Genet* 1999;65(6):1800-2.
5. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, Tavtigian SV, Calzone K, Campeau L, et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 1996;13(1):123-5.
6. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2004;83(1):77-86.
7. Symmers WS. Carcinoma of breast in trans-sexual individuals after surgical and hormonal interference with the primary and secondary sex characteristics. *Br Med J* 1968;2(5597):83-5.
8. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet Lond Engl* 2006;367(9510):595-604.
9. Hultborn R, Hanson C, Köpf I, Verbiené I, Warnhammar E, Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 1997;17(6D):4293-7.
10. 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.
11. Sritharan J, MacLeod JS, Dakouo M, Qadri M, McLeod CB, Peter A, et al. Breast cancer risk by occupation and industry in women and men: Results from the Occupational Disease Surveillance System (ODSS). *Am J Ind Med* 2019;62(3):205-11.
12. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002;137(8):678-87.
13. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004;22(4):735-42.
14. Ding YC, Steele L, Kuan CJ, Greilac S, Neuhausen SL. Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(3):771-8.
15. Silvestri V, Rizzolo P, Zanna I, Falchetti M, Masala G, Bianchi S, et al. PALB2 mutations in male breast cancer: a population-based study in Central Italy. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(1):299-301.
16. Boyd J, Rhei E, Federici MG, Borgen PI, Watson P, Franklin B, et al. Male breast cancer in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53(1):87-91.
17. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(2):193-202.
18. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2114-22.
19. Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999;85(3):629-39.
20. Zheng G, Leone JP. Male Breast Cancer: An Updated Review of Epidemiology, Clinicopathology, and Treatment. *J Oncol* 2022;2022:1734049.
21. Kornegoor R, Verschuur-Maes AHJ, Buerger H, Hogenes MCH, de Bruin PC, Oudejans JJ, et al. Molecular subtyping of male breast cancer by immunohistochemistry. *Mod Pathol* 2012;25(3):398-404.
22. Spreafico FS, Cardoso-Filho C, Cabello C, Sarian LO, Zeferrino LC, Vale DB. Breast Cancer in Men: Clinical and Pathological Analysis of 817 Cases. *Am J Mens Health* 2020;14(4):1557988320908109.
23. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, Strand C, Jönsson G, Staaf J, et al. High-resolution genomic profiling of male breast cancer reveals differences hidden behind the similarities with female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129(3):747-60.
24. Jönsson G, Staaf J, Vallon-Christersson J, Ringnér M, Holm K, Hegardt C, et al. Genomic subtypes of breast cancer identified by array-comparative genomic hybridization display distinct molecular and clinical characteristics. *Breast Cancer Res* 2010;12(3):R42.
25. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, Lauss M, Ringnér M, Olsson H, et al. Gene expression profiling of primary male breast cancers reveals two unique subgroups and identifies N-acetyltransferase-1 (NAT1) as a novel prognostic biomarker. *Breast Cancer Res* 2012;14(1):R31.
26. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(19):10869-74.
27. Piscuoglio S, Ng CKY, Murray MP, Guerini-Rocco E, Martelotto LG, Geyer FC, et al. The Genomic Landscape of Male Breast Cancers. *Clin Cancer Res* 2016;22(16):4045-56.
28. 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.
29. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT. Carcinoma of the breast in males: a multi-institutional survey. *Cancer* 1998;83(3):498-509.
30. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Li X, Liu Q, et al. Poorer breast cancer survival outcomes in males than females might be attributable to tumor subtype. *Oncotarget* 2016;7(52):87532-42.
31. Marchal F, Salou M, Marchal C, Lesur A, Desandes E. Men with breast cancer have same disease-specific and event-free survival as women. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):972-8.
32. El-Tamer MB, Komenaka IK, Troxel A, Li H, Joseph KA, Ditkoff BA, et al. Men with breast cancer have better disease-specific survival than women. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 2004;139(10):1079-82.
33. Digenis AG, Ross CB, Morrison JG, Holcomb GW, Reynolds VH. Carcinoma of the male breast: a review of 41 cases. *South Med J* 1990;83(10):1162-7.
34. Scott-Conner CE, Jochimsen PR, Menck HR, Winchester DJ. An analysis of male and female breast cancer treatment and survival among demographically identical pairs of patients. *Surgery* 1999;126(4):775-80; discussion 780-1.
35. Golshan M, Rusby J, Dominguez F, Smith BL. Breast conservation for male breast carcinoma. *Breast Edinb Scotl* 2007;16(6):653-6.
36. Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF. Is Breast Conserving Therapy a Safe Modality for Early-Stage Male Breast Cancer? *Clin Breast Cancer* 2016;16(2):101-4.
37. Gentilini O, Chagas E, Zurrida S, Intra M, De Cicco C, Gatti G, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *The Oncologist* 2007;12(5):512-5.
38. chuchardt U, Seegenschmiedt MH, Kirschner MJ, Renner H, Sauer R. Adjuvant radiotherapy for breast carcinoma in men: a 20-year clinical experience. *Am J Clin Oncol* 1996;19(4):330-6.
39. Abrams MJ, Koffer PP, Wazer DE, Hepel JT. Postmastectomy Radiation Therapy Is Associated with Improved Survival in Node-Positive Male Breast Cancer: A Population Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(2):384-91.
40. Spence RA, MacKenzie G, Anderson JR, Lyons AR, Bell M. Long-term survival following cancer of the male breast in Northern Ireland. A report of 81 cases. *Cancer* 1985;55(3):648-52.
41. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194-220.

42. Turashvili G, Gonzalez-Loperena M, Brogi E, Dickler M, Norton L, Morrow M, et al. The 21-Gene Recurrence Score in Male Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25(6):1530-5.
43. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, Garcia SG, Middleton LP, Buzdar AU, et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 2005;104(11):2359-64.
44. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwiat DC, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1849-63.
45. Visram H, Kanji F, Dent SF. Endocrine therapy for male breast cancer: rates of toxicity and adherence. *Curr Oncol Tor Ont* 2010;17(5):17-21.
46. Anelli TF, Anelli A, Tran KN, Lebwohl DE, Borgen PI. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer* 1994;74(1):74-7.
47. Xu S, Yang Y, Tao W, Song Y, Chen Y, Ren Y, et al. Tamoxifen adherence and its relationship to mortality in 116 men with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(2):495-502.
48. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Röhl FW, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):465-70.
49. Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast cancer in men in the United States: a population-based study of diagnosis, treatment, and survival. *Cancer* 2010;116(15):3558-68.
50. Reinisch M, Seiler S, Hauenberger T, Kamischke A, Schmatloch S, Strittmatter HJ, et al. Efficacy of Endocrine Therapy for the Treatment of Breast Cancer in Men: Results from the MALE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7(4):565-72.
51. Doyen J, Italiano A, Largillier R, Ferrero JM, Fontana X, Thyss A. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Ann Oncol* 2010;21(6):1243-5.
52. Giordano SH, Hortobagyi GN. Leuprolide acetate plus aromatase inhibition for male breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(21):e42-43.
53. Lopez M, Di Lauro L, Lazzaro B, Papaldo P. Hormonal treatment of disseminated male breast cancer. *Oncology* 1985;42(6):345-9.
54. Hansra D, Jackson S, Sequeira J, Vazirani R, Alvarez R. Male patient with metastatic stage IV breast cancer achieves complete remission on second line Abemaciclib, Fulvestrant and Leuprolide: A case report. *Mol Clin Oncol* 2020;12(2):120-5.
55. Wedam S, Fashoyin-Aje L, Bloomquist E, Tang S, Sridhara R, Goldberg KB, et al. FDA Approval Summary: Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(6):1208-12.
56. Zattarin E, Ligorio F, Nichetti F, Bianchi G, Capri G, de Braud F. Prolonged benefit from palbociclib plus letrozole in heavily pretreated advanced male breast cancer: case report. *Tumori* 2021;107(6):NP15-9.
57. Campone M, De Laurentis M, Zamagni C, Kudryavcev I, Agterof M, Brown-Glaberman U, et al. Ribociclib plus letrozole in male patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: subgroup analysis of the phase IIIb ComPLEEment-1 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2022;193(1):95-103.
58. Is Male Breast Cancer Overlooked in Clinical Trials? - The ASCO Post [Internet]. [cited 2022 Dec 7]. Available from: <https://ascopost.com/issues/may-25-2016/is-male-breast-cancer-overlooked-in-clinical-trials/>
59. Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM, Neuhausen SL, Fox S, Karlan BY, et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):15.
60. Traina TA, Miller K, Yardley DA, Eakle J, Schwartzberg LS, O'Shaughnessy J, et al. Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(9):884-90.
61. Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, Ingle JN, Liu MC, Carey LA, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5505-12.
62. Elias A, Gucalp A, Bardia A, Resaul A, Eisner J, Baskin-Bey E, et al. Abstract P5-23-04: Men with advanced breast cancer (BC): Initial phase (Ph) 2 clinical activity of seviteronel, a selective CYP17-lyase and androgen receptor (AR) inhibitor. *Cancer Res* 2018;78(4_Supplement):P5-23-04.