

Universidad de Zaragoza
Trabajo fin de máster
Máster Universitario de iniciación a la investigación en medicina
2022/2023

ELLOS TAMBIÉN SUMAN
CÁNCER DE MAMA EN EL VARÓN
27 años de experiencia en Aragón

Realizado por:

Olga Dobato Portoles

Directora:

Dra. Carmen Casamayor Franco

Colaboradores:

Dra. Marta Allue Cabañuz

Dr. Daniel Aparicio Lopez

Dra. Aurora Carrasquer Puyal

Dra. María Pilar Cebollero Benito

Dra. Laura Isabel Comín Novella

Dra. Reyes Ibañez Carreras

Dr. Fernando Martinez Ubieto

Dr. Ramón Sousa Domínguez

Dr. Javier Torcal Aznar

Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza
Servicio de Cirugía General Unidad de Endocrino, Bariátrica y Mama



**Universidad
Zaragoza**

RESUMEN

Introducción: el cáncer de mama en el varón se trata de una enfermedad rara que representa 1 % de todos los cánceres en el hombre y menos del 1 % de todos los cánceres de mama. Debido a su baja frecuencia, la evidencia disponible es limitada. Los algoritmos diagnóstico-terapéuticos se extrapolan de estudios realizados en el cáncer de mama femenino, sin embargo, diferentes autores apuntan a que se trata de entidades independientes con características clínico-patológicas específicas. El retraso diagnóstico motivado por la baja concienciación poblacional, la falta de sospecha clínica y un importante componente de estigma social desemboca en una mayor tasa de diagnóstico en fases de enfermedad avanzada y por tanto, de un mal pronóstico que redonda una elevada mortalidad.

Objetivos: realizamos una revisión retrospectiva de cáncer de mama en el varón en nuestra Comunidad Autónoma para conocer la prevalencia, presentación clínica, características anatómo-patológicas y pronóstico en nuestro medio. Contrastamos la información con estudios previos para identificar posibles diferencias con la literatura.

Material y métodos: planteamos un estudio multidisciplinar y multicéntrico observacional, descriptivo y retrospectivo. Se incluyen varones mayores de 18 años con el diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama tratados en los centros asistenciales de la Comunidad Autónoma de Aragón en el periodo comprendido entre enero de 1995 a diciembre de 2022, con un total de 27 años y 148 pacientes con un diagnóstico definitivo de carcinoma de mama. Se realiza análisis descriptivo y analítico con el programa SPSS versión 25.

Resultados: la edad media de diagnóstico es de 67 años en nuestra serie y como principales factores de riesgo identificamos los antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario, así como el tabaquismo. En el 78.17% de casos el diagnóstico fue motivado por una masa palpable retroareolar que se confirmó un carcinoma ductal infiltrante en el 88.89% de los casos. Es relevante el hallazgo de un Ki67 positivo en el 71.3%. El subtipo más frecuente es el Luminal B, siendo <10% subtipos más agresivos como Her2+ (0.7%) o triple negativo (5.22%). La cirugía es el tratamiento de elección, realizando una mastectomía en el 90.34% de los casos. La linfadenectomía axilar se realizó en un 46.89% de los casos, justificado por el estadio avanzado que presentan en el diagnóstico (40.16% locorregional). Metástasis al diagnóstico se evidenciaron en un 7.38% de los casos. Respecto al pronóstico, presentan una tasa de recidiva del 24.1%, siendo la más frecuente a distancia en un 84.38%. La mortalidad atribuida al cáncer de mama en el varón es de 14.6%. Nuestros resultados son concordantes con la bibliografía consultada, siendo esta serie una de las más largas disponibles actualmente.

Conclusiones: existen diferencias en la presentación y evolución del cáncer de mama del varón respecto a la mujer que lo define como una entidad propia. En comparación, el diagnóstico es tardío y el pronóstico desfavorable. Estos aspectos son modificables con la aplicación de campañas de sensibilización poblacional y sanitaria. La investigación y los estudios centrados en el varón, como el nuestro, pueden contribuir a un mejor conocimiento de la enfermedad, así como la creación de protocolos de tratamiento adyuvante ajustado a sus características particulares.

Palabras clave: cáncer de mama varón. Luminal. Cirugía mamaria. Hormonoterapia

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer in men is a rare disease, accounting for 1% of all cancers in males and less than 1% of all breast cancers. Due to its low frequency, the available evidence is limited. Diagnostic and therapeutic algorithms are extrapolated from studies conducted on female breast cancer; however, different authors suggest that these are independent entities with specific clinical-pathological characteristics. The diagnostic delay, driven by low public awareness, lack of clinical suspicion, and a significant social stigma, leads to a higher rate of diagnosis in advanced disease stages and, consequently, a poor prognosis resulting in high mortality.

Objectives: We conducted a retrospective review of male breast cancer in our Autonomous Community to understand the prevalence, clinical presentation, anatomopathological characteristics, and prognosis in our region. We compared the information with previous studies to identify possible differences with the literature.

Material and Methods: We designed a multidisciplinary, multicenter observational, descriptive, and retrospective study. We included males over 18 years with the anatomopathological diagnosis of breast cancer treated in healthcare centers in the Autonomous Community of Aragon from January 1995 to December 2022, covering a total of 27 years and 148 patients with a definitive diagnosis of breast carcinoma. Descriptive and analytical analysis was performed using SPSS version 25.

Results: The average age of diagnosis in our series is 67 years, with family history of breast and ovarian cancer, as well as smoking, identified as the main risk factors. In 78.17% of cases, the diagnosis was prompted by a palpable retroareolar mass, confirmed as infiltrating ductal carcinoma in 88.89% of cases. A positive Ki67 was found in 71.3%. The most common subtype is Luminal B, with less than 10% being more aggressive subtypes such as Her2+ (0.7%) or triple-negative (5.22%). Surgery is the treatment of choice, with mastectomy performed in 90.34% of cases. Axillary lymph node dissection was performed in 46.89% of cases, justified by the advanced stage at diagnosis (40.16% locoregional). Metastases at diagnosis were evident in 7.38% of cases. Regarding prognosis, there is a recurrence rate of 24.1%, with distant recurrence being the most common at 84.38%. The mortality attributed to male breast cancer is 14.6%. Our results are consistent with the literature consulted, making this series one of the longest currently available.

Conclusions: There are differences in the presentation and progression of male breast cancer compared to women, defining it as a distinct entity. In comparison, diagnosis is delayed, and the prognosis is unfavorable. These aspects can be modified with the implementation of public and healthcare awareness campaigns. Research and studies focused on men, like ours, can contribute to a better understanding of the disease, as well as the creation of adjuvant treatment protocols tailored to their particular characteristics.

Keywords: male breast cancer. Luminal. Breast surgery. Hormone therapy.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. MATERIAL Y MÉTODOS	9
3. RESULTADOS	10
4. DISCUSIÓN	19
• Epidemiología e incidencia	20
• Etiología y factores de riesgo	20
• Clínica	20
• Diagnóstico	21
• Histología y biología molecular	21
• Tratamiento	22
• Pronóstico y supervivencia	23
5. CONCLUSIONES	24
6. BIBLIOGRAFÍA	25

ÍNDICE ACRÓNIMOS

RE - receptores de estrógeno y

RP - receptores de progesterona

RA - receptores androgénicos

HER-2 - receptores del factor de crecimiento epidérmico humano 2.

AP – anatomía patológica

IHQ - inmunohistoquímica

CC - cirugía conservadora

LA – linfadenectomía axilar

GnRH - un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina en combinación con un

IA- inhibidor de la aromatasa

OMS – Organización Mundial de la Salud

IMC – Índice de Masa Corporal

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo	5
Tabla 2. Diagnósticos cada 5 años en el HUMS y agrupado por provincias	10
Tabla 3. Descriptiva variable edad	10
Tabla 4. Variable edad agrupada.	11
Tabla 5. Factores de riesgo	12
Tabla 6. Características al diagnóstico	13
Tabla 7. Estudio genético	13
Tabla 8. Características inmunohistoquímicas	14
Tabla 9. Tabla cruzada receptores hormonales	15
Tabla 10. Subtipos moleculares	15
Tabla 11. Tratamiento	17
Tabla 12. Ganglios positivos tras LA	17
Tabla 13. Tratamiento según estadio al diagnóstico	17
Tabla 14. Correlaciones tamaño histológico y radiológico	18
Tabla 15. Comparativa de medias tamaño histológico y tamaño radiológico	19
Tabla 16. Pronóstico	19
Tabla 17. Mortalidad	19
Tabla 18. Comparativa epidemiología y demográficos	20
Tabla 19. Comparativa clínica y diagnóstico	21
Tabla 20. Comparativa características AP	22
Tabla 21. Comparativo tratamiento	23
Tabla 22. Comparativa pronóstico y mortalidad	23

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Distribución del estadio del cáncer de mama por sexo.	5
Figura 2. A. Subtipos moleculares B. Proporción relativa de expresión de receptores hormonales	6
Figura 3. Gráfica Kolmogorov de normalidad para la edad al diagnóstico	10
Figura 4. Gráfico de barras motivo de consulta.	12
Figura 5. Gráfico de barras subtipos moleculares	15
Figura 7. Test de normalidad tamaño histológico	18
Figura 6. Test de normalidad tamaño radiológico	18
Figura 8. Gráfico de barras localización recidiva	19

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama masculino representa menos del 1 % de todos los cánceres en hombres y menos del 1 % de todos los cánceres de mama. A pesar de los escasos datos, se ha demostrado que las tasas anuales de incidencia van en aumento, oscilando entre el 5 y 15%. Se debe tener en cuenta que, además, encontramos variaciones según área geográfica y entre diferentes grupos étnicos, siendo mayor en los varones afroamericanos (1,2).

La edad promedio en el momento del diagnóstico es entre 5 y 10 años más tardía en los varones, con una media de 67 años en comparación con los 62 años en las mujeres. Como muchos otros tipos de cáncer, la incidencia de cáncer de mama en el varón aumenta con la edad. De esta forma, la incidencia en personas menores de 50 años es del 0,2 por 100 000, mientras que aumentaba a 6,3 por 100 000 en personas mayores de 65 años (2–4).

Al tratarse de una enfermedad rara, los datos actuales sobre el tratamiento y su seguimiento óptimos son todavía limitados. La mayoría de los algoritmos son extrapolados de la gran cantidad de estudios realizados en la mujer, siendo especialmente escasos los datos acerca del seguimiento de varones supervivientes de cáncer de mama. La evidencia disponible en relación con este subgrupo de pacientes deriva de pequeñas series de casos retrospectivas o de bases de datos diseñadas para otros propósitos. Sin embargo, las características clínico-patológicas del cáncer de mama masculino difieren de las del cáncer de mama femenino. Además, los factores biológicos, como las diferencias anatómicas y la regulación hormonal, pueden contribuir a diferentes respuestas al tratamiento. Por lo tanto, se requiere un enfoque específico y multidisciplinar dedicado al tratamiento óptimo del cáncer de mama masculino (3,5,6) .

Respecto a la etiología del cáncer de mama en el varón se deben tener en cuenta la interacción de diferentes factores de riesgo (Tabla 1), siendo los más importantes las mutaciones genéticas.

Como hemos comentado anteriormente, se han identificado varios genes de alta penetrancia siendo los más estudiados las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, presente entre un 4-40% de los casos. Actualmente, las mutaciones BRCA2 se consideran el principal factor de riesgo genético del cáncer de mama masculino, con un riesgo acumulado ajustado por edad de hasta un 6,8%, con una edad más temprana en el momento del diagnóstico (mediana: 58,8 años) Debido por tanto a esta fuerte asociación entre las mutaciones BRCA2 y el cáncer de mama en el varón, las guías americanas recomiendan asesoramiento y pruebas genéticas de forma sistemática (2,3,7,8).

En segundo lugar, los antecedentes familiares positivos de cáncer de mama y ginecológicos, tanto en los varones como en las mujeres. Por último, enfermedades que predisponen a desequilibrios hormonales, se ha demostrado que la disminución a la exposición a los andrógenos o aumento a la exposición a los estrógenos está asociado a un mayor riesgo, así como el uso de antiandrógenos y estrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata o la administración de estrógenos en transexuales. El síndrome de Klinefelter aumenta el riesgo de 20 a 50 veces mayor respecto a la población general masculina. Otras causas de este desequilibrio hormonal de origen endógeno es la obesidad, la patología testicular como la orquitis o la epididimitis (1–3,9,10).

Otros genes de penetrancia moderada que se describen en literatura son CHEK2 (Riesgo Relativo de 10,3, IC del 95 % 3,5–30,0), PTEN (Sd. de Cowden), BRIP1, ATM y por último PALB2 con una incidencia acumulada del 1-2%- (3,11).

FACTORES DE RIESGO CÁNCER DE MAMA EN EL VARÓN	
Factores de riesgo generales	
Edad	
Antecedentes familiares de cáncer de mama	
Niveles de estrógeno elevados	
Obesidad	
Ginecomastia	
Orquitis/epididimitis	
Sd de Klinefelter	
Administración externa de estradiol y testosterona	
Radiación	
Factores de riesgo genéticos	
Demostrados: BRCA 2 y BRCA 1	
Posibles: PALB2, CHEK2, BRIP1 y ATM	

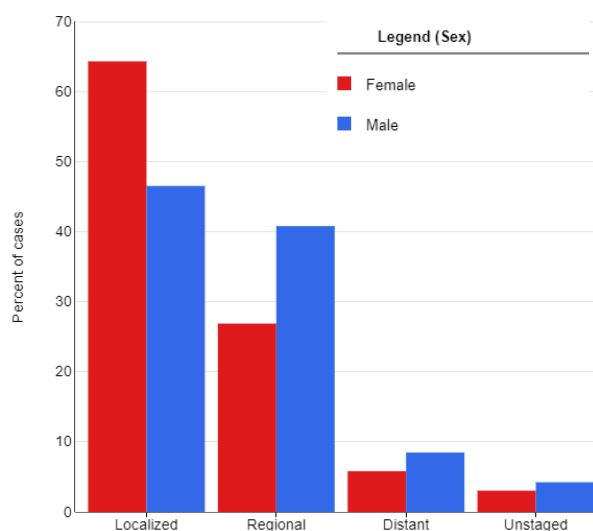
Tabla 1. Factores de riesgo

La presentación más típica del tumor de mama en varones es la aparición de masa palpable indolora unilateral de localización central retroareolar. Otras formas menos comunes incluyen secreción o sangrado del pezón, retracción de la piel, ulceración de la misma y la presentación como adenopatía axilar palpable o clínica relacionada con la afectación metastásica a distancia.

Debido al estigma que representa esta enfermedad en los varones, en estudios realizados entre 1941 y 1995 los pacientes consultaban tras 21-29 meses desde la aparición del primer síntoma. Estudios más recientes documentan una reducción actual hasta 6-10 meses, igualmente prolongada. Por ello el diagnóstico se realiza de forma tardía y en estadios avanzados que condiciona el mal pronóstico. La falta de mamografías de screening en los hombres aún con factores de riesgo, la falta de concienciación por parte de los pacientes que desconocen tener glándula mamaria según encuestas realizadas previamente y un retraso en la derivación a atención especializada por falta de sospecha justifican esta demora. Por ello insistir en la importancia de las campañas de sensibilización tanto poblacional como sanitaria y la necesidad de autoexploración también en los varones (6,7,11–14).

La afectación axilar al diagnóstico se presenta en un 43% de los casos. En los estadios avanzados con afectación a distancia las metástasis óseas son las más frecuentes, seguidas de las pulmonares (6).

Figura 1. Distribución del estadio del cáncer de mama por sexo. Generado a partir de casos de incidencia SEER entre 2010 y 2019, incluidas todas las edades y razas. SEER*Explorer: sitio web interactivo para estadísticas de cáncer SEER [Internet]. Versión beta. P Programa de Vigilancia de la Investigación, Instituto Nacional del Cáncer. [Citado el 1 de octubre de 2022]. Disponible en <https://seer.cancer.gov/explorer/>



La mamografía y la ecografía mamaria son las pruebas de imagen de elección para el diagnóstico de cáncer de mama en el varón. Las principales características de esta prueba incluyen una masa de mayor intensidad con bordes borrosos y en la mayoría de los casos incluye microcalcificaciones. A todas las lesiones sospechosas se les debe de realizar una biopsia con aguja gruesa para el estudio anatomopatológico (12,15).

Respecto a la histología, el más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante, representando entre el 86-97%, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante. La mayoría de carcinomas de mama en el varón expresan receptores de estrógeno y progesterona (RE+ y RP+) y presentan receptores del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2) negativos (3,6,7,11).

Por lo tanto, basándonos en la inmunohistoquímica, el subtipo luminal representa la mayoría, con un 42 % de tumores luminal A, 49 % de tipo luminal B/HER2 negativos, y 8% luminal B/HER2 positivo. Los subtipos HER2-positivo y triple negativo fueron extremadamente raros (6,11,16).

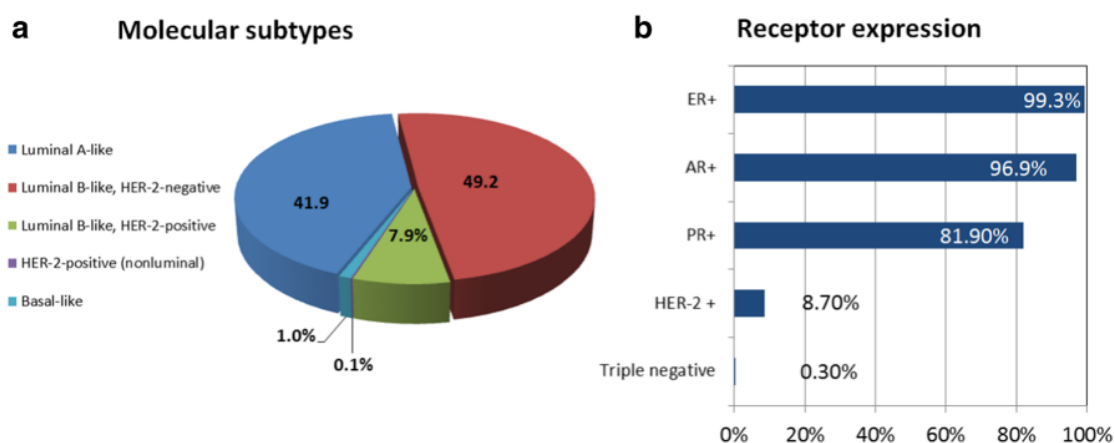


Figura 2. Subtipos moleculares de 1483 tumores de cáncer de mama masculino basados en la definición del Consenso de St. Gallen de 2013. B Proporción relativa de expresión de receptores hormonales en una cohorte de 994 cánceres de mama masculinos (6).

El manejo terapéutico actual de esta entidad se basa en protocolos derivados de múltiples estudios previos realizados en mujeres. En estadios localizados en la mama o con afectación locorregional, el tratamiento de elección es la cirugía. El tratamiento adyuvante debe de ser individualizado y adaptado al riesgo. Los resultados histológicos y el estadio al diagnóstico son algunos de los factores pronóstico que condicionaran la elección del tratamiento posterior con quimio radio u hormonoterapia. (3).

Respecto a la quimioterapia neoadyuvante no hay evidencia disponible por lo que se utilizan las mismas indicaciones que en mujeres, se puede plantear en pacientes en los que se desea reducir el tamaño del tumor de mama (p. ej., pacientes con tumores grandes no resecables de inicio para lograr márgenes negativos) o para pacientes con ganglios clínicamente positivos. La hormonoterapia en este momento no está indicada ya que la neoadyuvancia se reserva para subtipos de tumores agresivos con receptores hormonales negativos (6).

Las técnicas quirúrgicas clásicas descritas en la literatura son tres: mastectomía simple donde se realiza la escisión completa del complejo pezón-areola, la piel circundante, la glándula y la grasa subyacente sin realizar gesto sobre la axila. La mastectomía radical modificada en la que se

realiza la misma técnica que en la mastectomía simple, pero añadiendo la linfadenectomía axilar (LA) y la tumorectomía en la que la lesión se extirpa con un margen de seguridad de 1 - 2 mm (17).

La literatura reporta un mayor uso de la mastectomía radical modificada en varones, ascendiendo hasta un 70% de los casos, en lugar de cirugía conservadora (CC) aunque se trate de tumores T1N0. La realización de esta cirugía más radical puede ser debido a la localización central del tumor con mayor probabilidad de afectación del complejo areola-pezones en el momento del diagnóstico, además de menor importancia de la estética con la preservación del mismo. Sin embargo, a pesar de ser menos común, se ha demostrado con la CC (sobre todo en tumores <2cm) y radioterapia externa sobre el lecho quirúrgico una tasa de supervivencia equivalente con mejores resultados estéticos y menos impacto psicológico, por lo que se debe de tener en cuenta como una posible alternativa (5,7,17–20).

La biopsia selectiva del ganglio centinela tiene las mismas indicaciones que en el cáncer de mama femenino, por tanto, se realiza siempre que la axila sea clínica y radiológicamente negativa, evitando así los posibles efectos secundarios de la LA (3,17,20).

Sobre el tratamiento adyuvante no disponemos de estudios aleatorizados. Múltiples estudios retrospectivos muestran mejores resultados en términos de recurrencia local con radioterapia locorregional (pared torácica o ganglios) posterior a la mastectomía, en presencia de factores de mal pronóstico como son el tamaño si son tumores >5 cm o afectación axilar extensa (≥ 4 ganglios linfáticos) (15,21–23).

Dado que la mayoría de los casos son RH+, se requiere terapia hormonal adyuvante. El tratamiento de elección es el tamoxifeno durante 5 años (bloqueando los receptores estrogénicos). En pacientes con contraindicaciones para el este fármaco, se debe administrar un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina en combinación con un inhibidor de la aromatasa (GnRH/IA). La decisión de extender la duración a 10 años debe ser individualizada y deben tenerse en cuenta los factores de riesgo pronóstico (6,7,24,25).

La toxicidad de la hormonoterapia no está bien estudiada en los hombres, pero pequeños estudios sugieren que los sofocos, el aumento de peso, la disminución de la libido o la disfunción sexual son comunes en los hombres que toman tamoxifeno. Destacar que uno de cada cuatro hombres interrumpe prematuramente la terapia endocrina adyuvante debido a los efectos secundarios, por ello la importancia del estrecho seguimiento y tratamiento, así como apoyo psicológico y derivación al urólogo-andrólogo (5,6).

Múltiples estudios observacionales han sugerido menores tasas de mortalidad y menor recurrencia en hombres que recibieron quimioterapia adyuvante. Las características de alto riesgo de recurrencia similares a las de las mujeres deben usarse para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de dicho tratamiento. Estas características pueden incluir receptores hormonales negativos o resistentes a la hormonoterapia, la extensión visceral o enfermedad rápidamente progresiva. Las puntuaciones de recurrencia de genes como Oncotype y Mammaprint ha sido ampliamente aceptado para su uso en el cáncer de mama en la mujer con receptores hormonales positivos para evaluar el riesgo de recurrencia a distancia en un plazo de

10 años y el beneficio potencial de la quimioterapia adyuvante. En varones su uso está menos extendido ya que los estudios actuales disponibles son limitados (3,4,25–28).

La eficacia de las terapias adyuvantes dirigidas a HER2 es incierta en los varones. Sin embargo, dado el beneficio sustancial observado con la terapia adyuvante dirigida a HER2 en mujeres y la ausencia de una justificación biológica para las diferencias en la respuesta según el sexo, la recomendación actual es utilizarlo (6).

El cáncer de mama en el varón metastásico no hay datos prospectivos disponibles. La hormonoterapia es el tratamiento de primera línea, siendo el tamoxifeno el fármaco de elección. Otras opciones incluyen IA con o sin agonista de GnRH, mientras que se encontró que la combinación tiene mejores resultados en comparación con la IA como agente único. El fulvestrant, regulador negativo selectivo del receptor de estrógeno, también se ha utilizado. Por último, se puede valorar los inhibidores de CDK 4/6 con las mismas indicaciones que en pacientes mujeres (3,6,25).

Como se ha visto anteriormente, las metástasis óseas son las más frecuentes, y pueden ser tratadas con agentes antirresortivos o radioterapia paliativa para prevenir complicaciones y la progresión tumoral. Las metástasis pulmonares aisladas o únicas se suelen beneficiar en mayor medida de la cirugía. Las cerebrales pueden ser tratadas mediante radioterapia holocraneal o radiocirugía estereotáxica con una mediana de supervivencia según la literatura de solo 6,5 meses (28,29).

En cuanto al seguimiento, aún no se dispone de evidencia suficiente para determinar si los supervivientes se benefician de la detección contralateral con mamografías después de la mastectomía. Si bien los varones con cáncer de mama previo tienen un riesgo relativo 30 veces mayor de sufrir un cáncer primario contralateral en comparación con la población general (en caso de las mujeres, este riesgo es entre 2-4 veces mayor), el riesgo absoluto sigue siendo pequeño (0,1%/año) (6,8).

Los factores pronóstico más importantes son el estadio, con el tamaño tumoral y la afectación axilar. La edad avanzada, el alto grado del tumor y los subtipos desfavorables como el triple negativo y los tumores HER-2+ también se asocian con un peor pronóstico (30,31).

El varón con esta patología presenta un peor pronóstico y mayor mortalidad, con una supervivencia global de 5 años menor respecto a las mujeres. La presentación en pacientes de mayor edad con múltiples comorbilidades asociadas y el diagnóstico tardío pueden justificar estos datos. Sin embargo, cuando se comparan por estadio y edad, los varones parecen tener un pronóstico comparable con el de las mujeres (6,15,26).

Los resultados de la investigación en el cáncer de mama en la mujer durante las últimas 3 décadas muestran una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia libre de enfermedad, disminuyendo a lo largo de los años, tendencia no observada en los varones. De nuevo, evidenciando la necesidad de ampliar estudios en el varón que permitan aplicar tratamientos adaptados a las diferencias clínicas y anatómo-patológicas de la enfermedad y crear en el futuro protocolos específicos (32)

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio multidisciplinar y multicéntrico observacional, descriptivo y retrospectivo, llevado a cabo en la Comunidad Autónoma de Aragón, incluyendo los hospitales de la provincia de Zaragoza donde se realiza cirugía de la mama: el H. Universitario Miguel Servet, el H. Clínico Lozano Blesa, el H. Nuestra Señora de Gracia y H. Ernest Lluch en Calatayud. En Huesca el H. San Jorge y el H. de Barbastro. De la provincia de Teruel el H. Obispo Polanco y el H. de Alcañiz. Se han incluido todos los varones con el diagnóstico de cáncer de mama desde enero de 1995 hasta diciembre de 2022 (27 años).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico anatomopatológico compatible con cáncer de mama. Para el reclutamiento se ha solicitado la colaboración del Servicio de Archivos y Documentación para seleccionar los diagnósticos según CIE-9 hasta 2015 y posteriormente CIE-10 hasta diciembre de 2022 con la codificación de neoplasia de mama varón. Se completó la búsqueda revisando todos aquellos pacientes varones a los que se les había realizado una biopsia de la mama. Se obtuvieron 427 pacientes que tras un cribado inicial, descartando resultados benignos en la anatomía patológica de las biopsias, se reduce la lista definitiva a 148 pacientes entre todos los hospitales, lo cual constituye una de las series más largas disponibles.

Para el estudio estadístico se ha utilizado el programa SPSS versión 25. Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables más importantes a través de la tabla de frecuencias y gráficas correspondientes. Para las variables cuantitativas, además hemos incluido la media, mediana, moda, valor mínimo y máximo, y los cuartiles. En caso de cuantitativas continuas además hemos realizado intervalos. Las variables cualitativas han sido descritas mediante la tabla de frecuencias y la gráfica de sectores o barras.

Este estudio cumple con la Declaración de Helsinki y de bioética de investigación clínica. El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables., y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) en su reunión del día 05/04/2023, Acta No 07/2023 con la versión 2.0 28/03/2023 con número de protocolo: PI23/126.

RESULTADOS

Finalmente se incluyeron un total de 148 pacientes varones con un diagnóstico definitivo anatomopatológico de carcinoma de mama. Destacar la limitación que supone ser un estudio retrospectivo y multicéntrico, con la dificultad en la recogida de algunos datos, reflejado en las tablas como datos ausentes.

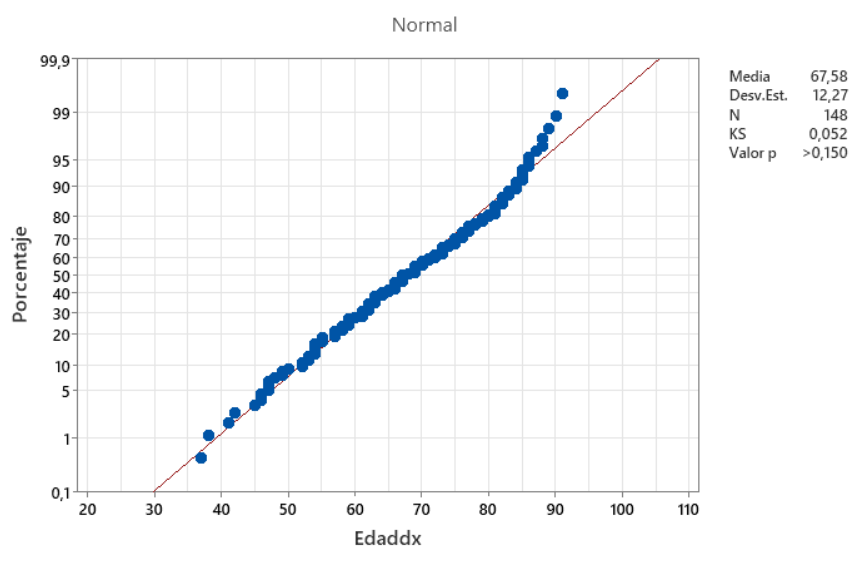
Respecto a la epidemiología, centrándonos en el Hospital Miguel Servet del que disponemos los datos, el cáncer de mama en el varón representa un 1% del total de cánceres de mama operados. Si los agrupamos según el año de diagnóstico, observamos una tendencia al alza en la última década en todas las provincias (Tabla 2).

Casos / 5 años	HUMS	Zaragoza	Huesca	Teruel
1995-2000	5	5	5	3
2001-2005	7	16	3	4
2006-2010	14	19	2	4
2011-2015	15	27	5	3
2016-2020	15	26	7	0

Tabla 2. Diagnósticos cada 5 años en el HUMS y agrupado por provincias

La primera variable a estudio y con una importante repercusión terapéutica y pronóstica es la edad al diagnóstico. Utilizamos el test y las gráficas de normalidad de Kolmogorov para la variable cuantitativa, de esta forma vemos que presenta cierta linealidad, con un p-valor superior de 0,150 superior a 0,05 (Figura 3).

Tenemos una muestra de pacientes con una edad media de 67,58 años, la edad más frecuente es de 66 años y la edad mínima es de 37 años siendo la máxima de 91 años (Tabla 3).



EDAD AL DIAGNÓSTICO		
N	Válido	148
	Perdidos	0
Media		67,58
Mediana		67,00
Moda		66
Mínimo		37
Máximo		91
Percentiles	25	59,00
	50	67,00
	75	77,00

Figura 3. Gráfica Kolmogorov de normalidad para la edad al diagnóstico

Tabla 3. Descriptiva variable edad

El 72.4% de nuestros pacientes tienen más de 61 años (43.3% entre 61-76 y 29% > de 77 años, se trata por tanto de pacientes de edad avanzada. El diagnóstico en pacientes menores de 46 años es muy poco frecuente (Tabla 4)

EDAD AL DIAGNÓSTICO AGRUPADO				
	Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
<= 37	1	,7	,7	,7
38 - 45	3	2,0	2,0	2,7
46 - 52	13	8,8	8,8	11,5
53 - 60	24	16,2	16,2	27,7
61 - 68	34	23,0	23,0	50,7
69 - 76	30	20,3	20,3	70,9
77 - 83	29	19,6	19,6	90,5
84+	14	9,5	9,5	100,0
Total	148	100,0	100,0	

Tabla 4. Variable edad agrupada.

Para la recogida de las características demográficas se han tenido en cuenta aquellos que según la bibliografía actúan como factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama en los varones. El 46.85% presentaban al menos algún factor de riesgo, siendo el más frecuente el tabaquismo y los antecedentes familiares (Tabla 5Tabla 5).

El más importante como se ha comentado en la introducción son los antecedentes familiares, se han tenido en cuenta todos aquellos tumores ginecológicos o de mama tanto en hombres como en mujeres de familiares de primer grado. Hábito tabáquico o tabaquismo consideramos según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aquella persona que fuma o ha fumado diariamente durante el último mes independientemente de la cantidad de cigarrillos. De nuevo la definición de la OMS según la cual obesidad es un Índice de Masa Corporal (IMC) >30 y sobrepeso un IMC entre 25 – 29, considerando en nuestro estudio ambos como factor de riesgo. Enfermedad hepática se consideró tanto esteatosis como cirrosis, con un caso específico de elevación de transaminasas sin origen filiado. Respecto a la enfermedad prostática se han tenido en cuenta tanto enfermedades neoplásicas como la hiperplasia benigna de próstata. Alteración estrogénica consideramos los desequilibrios hormonales como por ejemplo los debidos a tratamientos de neoplasias de próstata con antiandrógenos y estrógenos o la administración de estrógenos en transexuales. Por último, enfermedad testicular se refiere tanto la orquitis como a la epididimitis o tumores.

DEMOGRÁFICOS	Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
Antecedentes familiares				
Datos ausentes	7	4,7	-	-
No	106	71,6	75,18	75,18
Si	35	23,6	24,82	100,00
Tabaquismo				
Datos ausentes	7	4,7	-	-
No	103	69,6	73,05	73,05

Si	38	25,7	26,95	100,00
Obesidad/sobrepeso				
Datos ausentes	7	4,7	-	-
No	118	79,7	83,69	83,69
Si	23	15,5	16,31	100,00
Enfermedad hepática				
Datos ausentes	7	4,7	-	-
No	134	90,5	95,04	95,04
Si	7	4,7	4,96	100,00
Enfermedad prostática				
Datos ausentes	4	2,7	-	-
No	119	80,4	82,64	82,64
Si	25	16,9	17,36	100,00
Klinefelter				
Datos ausentes	5	3,4	-	-
No	143	96,6	100,0	100,0
Alteración estrogénica				
Datos ausentes	5	3,4	-	-
No	142	95,9	99,30	99,30
Si	1	,7	0,70	100,00
Enfermedad testicular				
Datos ausentes	8	5,4	-	-
No	138	93,2	98,57	98,57
Si	2	1,4	1,43	100,00

Tabla 5. Factores de riesgo

La presentación clínica en la mayoría de los pacientes fue la aparición de una masa palpable en mama (Figura 4). Esta tumoración es de predominio retroareolar con una lateralidad respecto a las dos mamas similar. La demora en solicitar atención médica oscila entre 6-12 meses.

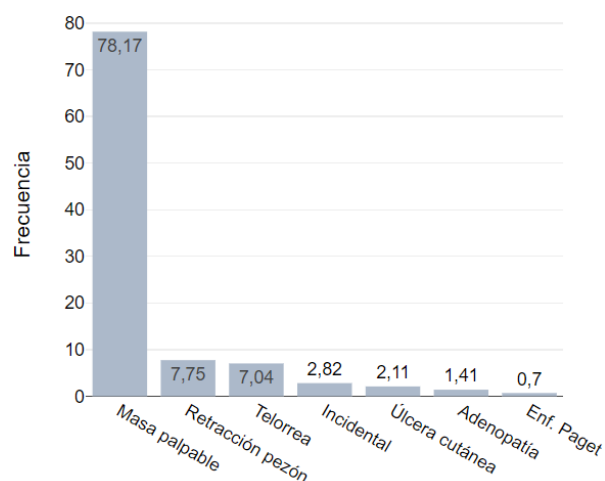


Figura 4. Gráfico de barras motivo de consulta.

El diagnóstico se confirma con la prueba de imagen, ya sea mamografía o ecografía, en forma de nódulo con un tamaño entre 11 y 30mm (74.74%). Un 40% presentaban según la clasificación TNM una T≥2. En cuanto al estadiaje, la mitad de los pacientes (52.46%) presentan una enfermedad confinada en la mama, sin embargo, un 40% presentaba afectación axilar al diagnóstico y un 7.38% se tratan de tumores metastásicos (Tabla 6)

DIAGNÓSTICO	Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
Motivo de consulta				
Datos ausentes	6	4,1	-	-
Adenopatía	2	1,4	1,41	1,41
Enf. Paget	1	,7	0,70	2,11
Hallazgo incidental	4	2,7	2,82	4,93
Masa palpable	111	75,0	78,17	83,10
Retracción pezón	11	7,4	7,75	90,85
Telorrea	10	6,8	7,04	97,89
Úlcera cutánea	3	2,0	2,11	100,00
Localización				
Datos ausentes	9	6,1	-	-
Cuadrante inferior externo	3	2,0	2,16	2,16
Cuadrante inferior interno	0	0	0	2,16
Cuadrante superior externo	11	7,4	7,91	10,07
Cuadrante superior interno	2	1,4	1,44	11,51
Retroareolar	123	83,1	88,49	100,00
Lateralidad				
Datos ausentes	2	1,4	-	-
Bilateral	4	2,7	2,74	2,74
Derecho	63	42,6	43,15	45,89
Izquierdo	79	53,4	54,11	100,00
Tamaño radiológico				
Datos ausentes	53	35,81	-	-
0-10 mm	7	4,73	7,36	7,36
11-20 mm	43	29,05	45,27	52,63
21-30 mm	28	18,92	29,47	82,1
31-40 mm	10	6,76	10,53	92,63
Estadía				
Datos ausentes	26	17,6	-	-
Local	64	43,2	52,46	52,46
Locorregional	49	33,1	40,16	92,62
Metastásico	9	6,1	7,38	100,00

Tabla 6. Características al diagnóstico

La recogida de los datos sobre la realización del estudio genético presenta la limitación del estudio descriptivo retrospectivo y multicéntrico. La respuesta “no” hace referencia tanto a estudio no realizado como estudio negativo para mutación por lo que es difícil de cuantificar en cuantos casos realmente se realizó dicha prueba (Tabla 7).

Estudio genético				
Datos ausentes	42	28,4	-	-
No	101	68,2	95,28	95,28
Si	5	3,4	4,72	100,00

Tabla 7. Estudio genético

El un carcinoma ductal infiltrante es el tipo histológico más frecuente con un 88.89% de los casos y el grado nuclear 2 representa el 64.52%. El resto representan cada uno de ellos menos del 5%. Respecto a la inmunohistoquímica, casi un 90% presentan receptores hormonales positivos (Tabla 9), siendo más frecuente el receptor de estrógenos. Factores de mal pronóstico como son el HER 2+ o el Ki 67 alto (considerándose positivo <15%) representan un 12.8% y un 71.3% respectivamente (Tabla 8).

INMUNOHISTOQUÍMICA	Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
Histología				
Datos ausentes	4	2,7	-	-
Carcinoma ductal in situ	6	4,1	4,17	4,17
Carcinoma ductal infiltrante	128	86,5	88,89	93,06
Carcinoma lobulillar infiltrante	2	1,4	1,39	94,44
Carcinoma papilar	4	2,7	2,78	97,22
Otro	4	2,7	2,77	100,00
Receptor de estrógenos				
Datos ausentes	3	2,0	-	-
Negativo	8	5,4	5,52	5,52
Positivo	137	92,6	94,48	100,00
Receptor de progesterona				
Datos ausentes	4	2,7	-	-
Negativo	19	12,8	13,19	13,19
Positivo	125	84,5	86,81	100,00
HER2				
Datos ausentes	16	10,8	-	-
Negativo	115	77,7	87,12	87,12
Positivo	17	11,5	12,88	100,00
Ki67				
Datos ausentes	40	27,0	-	-
Negativo	31	20,9	28,70	28,70
Positivo	77	52,0	71,30	100,00
Citoqueratina 19				
Datos ausentes	94	63,5	-	-
Negativo	8	5,4	14,8	14,8
Positivo	46	31,1	85,2	100,0
Grado				
Datos ausentes	24	16,2	-	-
G1	21	14,2	16,94	16,94
G2	80	54,1	64,52	81,45
G3	23	15,5	18,55	100,00
Scarff Bloom				
Datos ausentes	53	35,8	-	-
1-4	8	5,5	8,4	8,4
5-7	77	52,0	81,1	89,5
8-9	10	6,8	10,5	100

Tabla 8. Características inmunohistoquímicas

		Receptor progesterona	
Receptor estrógenos		Negativo	Positivo
	Negativo	62,5%	37,5%
	Positivo	10,2%	89,1%

Tabla 9. Tabla cruzada receptores hormonales.

El 82.09% se trata de tumores luminales. El subtipo molecular más frecuente es el Luminal B, siendo este RE+, RP +/-, HER2-, Ki67 elevado. La tabla también consta del subtipo Luminal A/B por la dificultad en la recogida de datos respecto al Ki67. Encontramos en un 11.94% los receptores hormonales positivos acompañados de un HER2+. En tercer lugar, el subtipo triple negativo con un 5.22% y por último, muy poco frecuente, con <1%, el subtipo Her2+ (Tabla 10; Figura 5).

INMUNOHISTOQUÍMICA	Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
Subtipos moleculares				
Datos ausentes	14	9,5	-	-
Luminal A	24	16,2	17,91	17,91
Luminal B	64	43,2	47,76	65,67
Luminal A/B	22	14,9	16,42	82,09
Luminal B Her2 +	16	10,8	11,94	94,03
Her2+	1	,7	,75	94,78
Triple negativo	7	4,7	5,22	100,0

Tabla 10. Subtipos moleculares

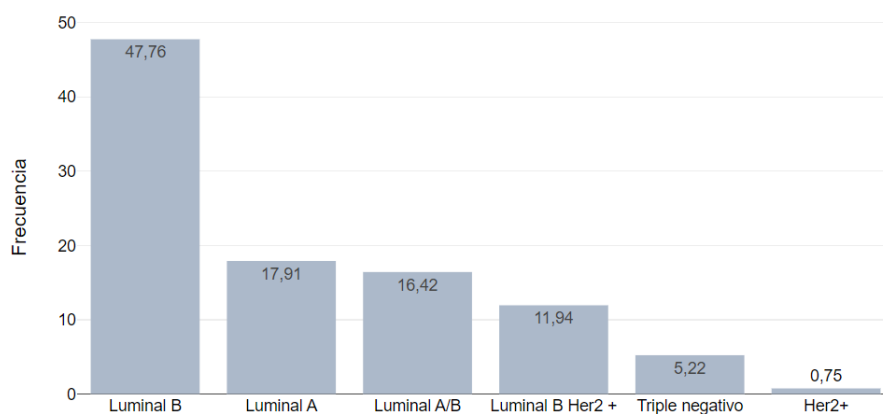


Figura 5. Gráfico de barras subtipos moleculares

En cuanto al tratamiento, 135 pacientes fueron sometidos a cirugía (91.2%), siendo la mastectomía la técnica de elección. La linfadenectomía axilar se realizó en un total del 46.89% de los casos; en un 41.38% de forma directa por la presentación clínica o por presentar pruebas radiológicas sospechosas de malignidad. En el 5.51% se completó tras biopsia selectiva del ganglio centinela. La tumorectomía o cirugía conservadora asilada se ha realizado en un 2.07% (Tabla 11).

El resultado definitivo de tamaño histológico en la pieza de anatomía patológica el 44.07% se encuentran entre 11 y 20mm.

Tras la cirugía, un 86.72% de pacientes recibieron algún tipo de tratamiento adyuvante, siendo el más frecuente la hormonoterapia en un 82.72% de los casos.

TRATAMIENTO	Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
Intervención quirúrgica				
Datos ausentes	3	2,0	-	-
No operado	10	6,8	6,90	6,90
Tumorectomía	3	2,0	2,07	8,97
Mastectomía	17	11.48	11.72	20.69
Mastectomía + BSGC	46	31.08	31.72	52.41
Mastectomía + LA	60	40.54	41.38	93.79
Mastectomía + BSGC + LA	8	5.4	5.52	99.31
Linfadenectomía axilar	1	,7	,69	100,0
Tamaño histológico				
Datos ausentes	30	20,27	-	-
0-10 mm	12	8,11	10,17	10,17
11-20 mm	52	35,14	44,07	54,24
21-30 mm	32	21,63	27,12	81,36
31-40 mm	14	9,45	11,86	93,22
> 40 mm	8	5,40	6,78	100
Quimioterapia neoadyuvante				
Datos ausentes	14	9,5	-	-
No	123	83,1	91,79	91,79
Si	11	7,4	8,21	100,00
Tratamiento adyuvante				
Datos ausentes	20	13,51	-	-
No	17	11,49	13,28	13,28
Si	111	75,0	86,72	100,0
Quimioterapia adyuvante				
Datos ausentes	15	10,1	-	-
No	82	55,4	61,65	61,65
Si	51	34,5	38,35	100,00
Hormonoterapia adyuvante				
Datos ausentes	16	10,8	-	-
No	23	15,5	17,42	17,42
Si	109	73,6	82,58	100,00
Radioterapia adyuvante				
Datos ausentes	40	27,0	-	-
No	74	50,0	68,52	68,52
Si	34	23,0	31,48	100,0
Tipo de radioterapia (incluido RT paliativa)				
Datos ausentes	110	74,3	-	-
Convencional	28	18,9	73,68	73,68
Hipofraccionado	10	6,8	26,32	100,0
AntiHER2 adyuvante				
Datos ausentes	51	34,5	-	-

No	89	60,1	91,75	91,75
Si	8	5,4	8,25	100,00

Tabla 11. Tratamiento

Tras el análisis de los ganglios de la linfadenectomía axilar un 26.87% de los pacientes no presentaron afectación de los mismos. Destacar que el 31.34% presentan 4 o más ganglios afectados condicionando por tanto la administración de radioterapia axilar (Tabla 12).

Linfadenectomía axilar	Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
Ganglios positivos				
Datos ausentes	2	2,89	-	-
0	18	26,09	26,87	26.87
1-3	28	40.57	41.79	68.66
≥4	21	30.43	31.34	100

Tabla 12. Ganglios positivos tras LA

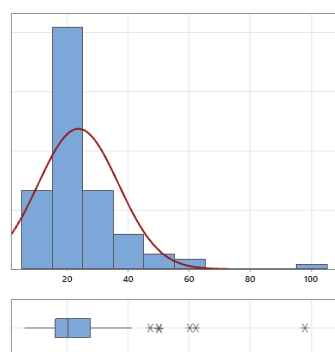
Otra perspectiva del análisis de datos respecto a tratamientos recibidos que resulta interesante es según el estadio al diagnóstico, destacando que la cirugía ha sido realizada en casi la mitad de los casos metastásicos. La hormonoterapia como ya hemos comentado es el tratamiento adyuvante más frecuente, sobre todo en los pacientes con una enfermedad local pero también con ganglios afectados. La radioterapia y la quimioterapia se reserva para estos últimos, con una enfermedad ya extendida de forma locorregional (Tabla 13).

Estadía	Local	Locorregional	Metastásico
Tratamiento			
Intervención quirúrgica	64	49	4
Quimioterapia neoadyuvante	2	5	3
Quimioterapia adyuvante	17	29	2
Hormonoterapia adyuvante	52	44	3
Radioterapia adyuvante	6	25	1
Anti Her2	2	3	1

Tabla 13. Tratamiento según estadio al diagnóstico.

Comprobamos la relación entre las variables de tamaño radiológico y tamaño histológico. Para ello comenzamos con el análisis individual de cada una de ellas, observando que ninguna de las dos presenta normalidad, ya que toman un p-valor para el test de normalidad de Kolmogorov valores inferior a 0,05 (Figura 6 ; Figura 7).

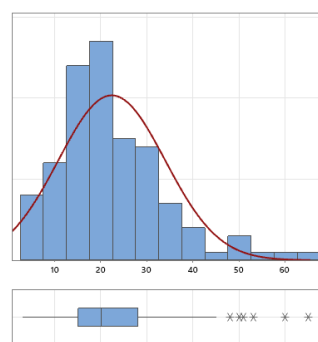
Informe de resumen de T_Rx



Prueba de normalidad de Anderson-Darling

A-cuadrado	4,53
Valor p	<0,005
Media	23,521
Desv.Est.	13,172
Varianza	173,500
Asimetría	2,6320
Curtosis	10,9627
N	94
Mínimo	6,000
1er cuartil	16,000
Mediana	20,000
3er cuartil	27,500
Máximo	98,000
Intervalo de confianza de 95% para la media	
	20,823 26,219
Intervalo de confianza de 95% para la mediana	
	19,999 22,000
Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar	
	11,521 15,380

Informe de resumen de T_Hist



Prueba de normalidad de Anderson-Darling

A-cuadrado	2,14
Valor p	<0,005
Media	22,322
Desv.Est.	11,574
Varianza	133,947
Asimetría	1,13137
Curtosis	1,88745
N	118
Mínimo	3,000
1er cuartil	15,000
Mediana	20,000
3er cuartil	28,000
Máximo	65,000
Intervalo de confianza de 95% para la media	
	20,212 24,432
Intervalo de confianza de 95% para la mediana	
	18,000 22,000
Intervalo de confianza de 95% para la desviación estándar	
	10,262 13,273

Figura 7. Test de normalidad tamaño radiológico

Figura 6. Test de normalidad tamaño histológico

A estos efectos realizamos varios análisis de significación para comprobar con más exactitud el grado de relación y significación estadística entre ambas variables para comprobar si concuerda el tamaño observado en las pruebas radiológicas, ya sea mamografía o ecografía con el tamaño posterior analizado en la pieza.

Aplicando la correlación de Pearson propio para variables cuantitativas, así como la Rho de Spearman, observamos que con un p-valor muy inferior a 0,05, declaramos que hay relación estadísticamente significativa entre ambas variables. En cuanto al grado de relación vemos que con un 0,742 en ambos casos, siendo cero nada de relación o (incorreladas) y uno relación perfecta, declaramos que las variables tamaño radiológico y tamaño histológico muestran una relación muy elevada, lo que implica que los valores que toman ambas variables se asemejan mucho la primera con los de la segunda (Tabla 14).

	T Hist	T Rx
Tamaño histológico	Correlación de Pearson	1
	Sig. (bilateral)	,742**
	N	83
Tamaño radiológico	Correlación de Pearson	,742**
	Sig. (bilateral)	,000
	N	94
Tamaño histológico	Coefficiente Rho de Spearman	1,000
	Sig. (bilateral)	,720**
	N	83
Tamaño radiológico	Coefficiente Rho de Spearman	,720**
	Sig. (bilateral)	,000
	N	94

Tabla 14. Correlaciones tamaño histológico y radiológico. **. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Este resultado traducido a la práctica clínica habitual quiere decir que las pruebas radiológicas se tratan de una buena herramienta para el estadiaje (T) y adecuar el tratamiento posterior ya que se tratan de valores similares a los histológicos.

Para terminar de comprobar la afirmación anterior, mediante la prueba de diferencia de medias, observamos igualmente, que con un nivel de significación bilateral muy inferior a 0,05,

declaramos que los valores de las medias que son para tamaño histológico 22,32 y para tamaño radiológico 23,52, son muy parecidos y además estadísticamente significativos (Tabla 15).

	N	Media	Desviación	Error promedio
Tamaño histológico	118	22,32	11,574	1,065
Tamaño radiológico	94	23,52	13,172	1,359

Tabla 15. Comparativa de medias tamaño histológico y tamaño radiológico

La tasa de recidiva es elevada, del 24.1%, y refleja el peor pronóstico que presentan los varones, siendo esta más frecuente a distancia en el 84.38%. La afectación locorregional hace referencia a recaídas a nivel ganglionar axilar o en menor medida, pectoral (Figura 8 ; Tabla 16).

La localización de las metástasis es principalmente en el hueso, seguido de pulmón/pleura, hepáticas, cerebrales y pericardio.

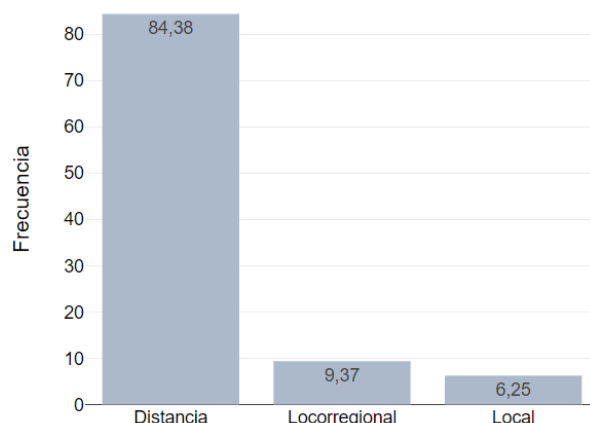


Figura 8. Gráfico de barras localización recidiva

PRONÓSTICO	Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
Recidiva				
Datos ausentes	15	10,1	-	-
No	101	68,2	75,9	75,9
Si	32	21,6	24,1	100,0
Localización recidiva				
Datos ausentes	116	78,38	-	-
Local	2	1,35	6,25	6,25
Locorregional	3	2,0	9,37	15,62
Distancia	27	18,2	84,38	100

Tabla 16. Pronóstico

En referencia a la mortalidad, el 14.6% de varones de nuestra serie han fallecido a causa del cáncer de mama (Tabla 17).

MORTALIDAD	Frecuencia	Porcentaje	% válido	% acumulado
Datos ausentes	11	7,4	-	-
No fallecido	72	48,6	52,55	52,55
Fallecido	45	30,4	32,85	84,4
Fallecido ca.mama	20	13,5	14,60	100

Tabla 17. Mortalidad

DISCUSIÓN

EPIDEMIOLOGÍA E INCIDENCIA

El cáncer de mama en el varón es una neoplasia poco frecuente que representa en nuestra serie un 1% de todos los cánceres de mama operados según los datos disponibles del Hospital Miguel Servet, una tasa superior según la literatura ya que describen menos del 1 %. Tal y como se recoge en la tabla 2 en el apartado de resultados, la incidencia de esta patología va en aumento, con un aumento la última década tanto en el HUMS como en cada una de las provincias (1,2).

Nuestros resultados concuerdan con otros autores y reflejan una edad avanzada al diagnóstico y mayor que en las series femeninas (2–4).

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

En nuestro estudio, hasta un 45.3% de pacientes varones presentaban algún factor de riesgo de cáncer de mama. Dato mayor respecto a la literatura, que describe alrededor de un 20% y sobre todo respecto a las mujeres que presentan factores de riesgo un 14.9%. Se puede justificar porque, en nuestro estudio, los antecedentes familiares (tanto los de mama como los ginecológicos) los hemos incluido como factor de riesgo personal. Analizando de forma individual esta variable, los antecedentes familiares que según la literatura es el FR más importante, en nuestra serie se observa un 23.6%, que concuerda con la literatura sobre el varón y en ambos casos mayor respecto a la mujer (Tabla 18).

El tabaquismo es el factor de riesgo más frecuente en nuestra serie justificado por la alta prevalencia de este en la población general.

	♂ nuestra serie	Ca. mama ♂	Ca. mama ♀
Epidemiología			
Frecuencia		1%	99%
Edad (años)	67	67	62
Demográficos			
Factores de riesgo (%)	45.3	20	14.9
Antecedentes familiares (%)	24.82	13-21	15
Genética (%)	4.72	10-20	5-10

Tabla 18. Comparativa epidemiología y demográficos

CLÍNICA

Una masa palpable de localización retroareolar es la presentación típica del tumor de mama en varones, tal y como se describe en la literatura, alcanzando hasta en un 78.17% de los casos de nuestra serie. La retracción del pezón y la telorrea son las siguientes en mayor frecuencia, sin embargo, no llegan al 20% en su conjunto (Tabla 19). De forma subjetiva en este estudio, en la mayoría de las historias clínicas se reflejaba varios meses de evolución, sin acudir a consulta hasta que esta masa palpable se acompañaba de otra sintomatología, llegando a transcurrir hasta un año. El retraso en el diagnóstico que esto supone es un dato ya descrito en la literatura,

siendo el principal factor pronóstico modificable con la sensibilización de la población, sobretodo masculina, de que ellos también pueden padecer cáncer de mama (6,7,11–14).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del cáncer de mama en el varón se realiza tras el hallazgo clínico, a diferencia de las mujeres, que con frecuencia se trata de un tumor no palpable y por tanto asintomático que se diagnostica como hallazgo en las pruebas de imagen que se realizan con el programa prevención de cáncer de mama

Una vez establecida la sospecha, requiere un estudio de imagen, siendo lo más habitual la mamografía o ecografía, evidenciando un nódulo en la mayoría de las ocasiones de entre 11 y 30mm en nuestra serie, mayor que el observado en mujeres (16mm).

Un 40.16 % de pacientes presentan afectación axilar y un 7.38% afectación metastásica, es decir, casi un 50% se diagnostican con un estadio avanzado, porcentajes mayores si comparamos con los datos disponibles sobre la mujer (Tabla 19). Compatible con los datos de la literatura, siendo este retraso en el diagnóstico lo que justifica en gran medida el peor pronóstico que presentan los pacientes varones (Figura 1) (6,33).

	♂ nuestra serie	Ca. mama ♂	Ca. mama ♀
Clínica			
	Masa palpable	Masa palpable	Asintomático
Diagnóstico			
Sospecha	Clínica	Clínica	Screening
Tiempo hasta dx (meses)	6-12	10.8-12	Precoz
Tamaño rx (mm)	23	20	16
Afectación axilar (%)	40.16	43	33
Afectación metastásica (%)	7.38	4-5.7	7.6-8.7

Tabla 19. Comparativa clínica y diagnóstico

HISTOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

El carcinoma ductal infiltrante en nuestra serie representa el 88.89% de los tumores, de acuerdo con el resto de las series presentes en la literatura (86-97%). Seguido del carcinoma ductal in situ y del carcinoma lobulillar infiltrante. La mayoría son receptores de estrógeno y progesterona positivos, (en mayor medida que las mujeres), HER-2 negativos y presentan un Ki67 positivo (3,6,7,11).

Hallazgo a destacar el elevado porcentaje de Ki67 reflejado en nuestra serie, de un 71.3%, en comparación con un 38% que se describe en la literatura, sin poder encontrar causa que lo justifique (11).

Por lo tanto, basándonos en la inmunohistoquímica, el subtipo luminal representa la mayoría, en nuestra serie un 94.03%, compatible con la literatura (42 % luminal A, 49 % luminal B/HER2-, y 8% luminal B/HER2+). El subtipo HER2-positivo en nuestra serie destaca su baja frecuencia, por debajo que en el resto de los estudios (0.5% vs 5-12%), pero, en cualquier caso, menor que

en las mujeres (12.8%). El triple negativo representa un 5.22%, similar a la literatura del varón y de nuevo, menos de la mitad respecto al porcentaje en mujeres (6,11,16).

El cáncer de mama en el varón comparte varias características clínicas e histológicas con el cáncer de mama en mujeres; sin embargo, como conclusión, los varones presentan receptores hormonales positivos en mayor medida con subtipos menos agresivos respecto a las mujeres (Tabla 20).

	♂ nuestra serie	Ca. mama ♂	Ca. mama ♀
Histología			
C. ductal infiltrante	88.89	88.7	88.9
C. in situ	4.17	6.36	4.22
C. lobulillar infiltrante	1.39	2.69	5.82
Otros	5.55	1	<1
Inmunohistoquímica			
Receptor estrógenos	94.48	99	77
Receptor progesterona	86.81	82	64
HER 2 +	12.88	9	11
Ki67 +	71.3	38	
Grado 2	64.52	54-59	54
Subtipo molecular			
Luminal	94.03	90-95	
HER 2 +	0.5	5-12.4	12.8
Triple negativo	5.22	1-4.7	12.7

Tabla 20. Comparativa características AP

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es la intervención quirúrgica, más agresiva en los varones, presentando una cirugía radical con mastectomía en nuestra serie en el 90.34% de los casos, mayor que en la literatura se describe en un 70% como la técnica de elección. Diferencia a tener en cuenta ya que actualmente las guías de manejo del varón recomiendan la cirugía conservadora como primera opción. En el caso de la mujer y siguiendo el axioma “menos es más” se tiende a realizar cirugías menos mutilantes y en nuestro medio el 90% de las cirugías son conservadoras.

La linfadenectomía axilar (LA) se realiza tanto en nuestra serie como en la literatura en casi un 50%, siendo mucho mayor que en las mujeres, lo que se justifica por el retraso en el diagnóstico con estadios más avanzados. En 4 casos de pacientes metastásicos al diagnóstico se escogió como primera opción igualmente la intervención quirúrgica (5,7,17–20).

Tras la cirugía, un 86.72% de pacientes recibieron algún tipo de tratamiento adyuvante. El más frecuente la hormonoterapia en un 82.58% de los casos, por encima de los datos de otras series. Se añade radioterapia y/o quimioterapia en estadios con extensión locorregional en porcentajes compatibles con la literatura. La radioterapia, en nuestra serie en un 31.48% y según la literatura se administra a un 37.7%, en ambos casos por debajo respecto a la mujer que reciben un 81.9%

de las pacientes. El auge de las cirugías conservadoras en las pacientes femeninas justifica la gran diferencia sobre la administración de radioterapia (6,7,11,24,25).

Respecto a la quimioterapia neoadyuvante en nuestra serie recibió un 8.21% de los pacientes, sin ningún caso de hormonoterapia neoadyuvante. Actualmente no está recomendada ya que la administración de tratamiento previo a la cirugía se reserva para tumores más agresivos no luminales. Este porcentaje es menor respecto a la mujer, pudiendo ser justificado porque en ellas se tiende a la conservación de la mama. La neoadyuvancia se administra para la reducción del tamaño del tumor o evitar la linfadenectomía cuando en el varón, clásicamente, se ha realizado de forma directa la mastectomía con linfadenectomía, manteniéndose en un segundo plano el resultado estético y la repercusión psicológica (Tabla 21) (6).

	♂ nuestra serie	Ca. mama ♂	Ca. mama ♀
Tratamiento			
Quimioterapia neoady	8.21	6.8-20.2	11.8
Cirugía			
Conservadora	2.07	3.1	70
Mastectomía	90.34	75.3	30
LA	46.9	36	4
Hormonoterapia ady	82.58	59.5	45.3
Radioterapia ady	31.48	37.7	81.9

Tabla 21. Comparativo tratamiento

PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA

Actualmente los datos disponibles en la bibliografía sobre pronóstico y supervivencia son todavía limitados.

La tasa de recidiva en los pacientes varones con un cáncer de mama es del 24.1%, siendo en un 84.38% a distancia, compatible la literatura. La tasa de recurrencia en la serie de 2657 casos en mujeres fue de un 7.87%, mucho menor que en el varón (34).

Respecto a la mortalidad, el 14.6% de pacientes que padecen cáncer de mama, fallecen por esta causa, menor respecto a la literatura (19.1%). Respecto a las mujeres se encuentra entorno al 17%, siendo la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres (Tabla 22) (32,34,35).

	♂ nuestra serie	Ca. mama ♂	Ca. mama ♀
Pronóstico			
Recidiva (%)	24.1	22	7.87
Mortalidad (%)			
	14.6	19.1	17.7

Tabla 22. Comparativa pronóstico y mortalidad

CONCLUSIONES

1. Existen diferencias en la presentación, las características anatómo-patológicas y en la evolución del cáncer de mama del varón respecto a la mujer que lo define como una entidad propia.
2. El diagnóstico es tardío y el pronóstico desfavorable. La falta de concienciación por parte de los pacientes que desconocen poder padecer esta patología con una falta de sospecha justifica esta demora, eliminando el estigma que puede suponerles acudir a una consulta ginecológica. Por ello insistir en la importancia de las campañas de sensibilización y concienciación tanto poblacional como sanitaria
3. La investigación y los estudios centrados en el varón, como el nuestro, pueden contribuir a un mejor conocimiento de la enfermedad, así como la creación de protocolos de tratamiento adyuvante ajustado e individualizado a sus características particulares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. Vol. 44, Seminars in Oncology. W.B. Saunders; 2017. p. 267–72.
2. Liu N, Johnson KJ, Ma CX. Male Breast Cancer: An Updated Surveillance, Epidemiology, and End Results Data Analysis. Clin Breast Cancer. 2018 Oct 1;18(5):e997–1002.
3. Khan NAJ, Tirona M. An updated review of epidemiology, risk factors, and management of male breast cancer. Vol. 38, Medical Oncology. Springer; 2021.
4. Grenader T, Yerushalmi R, Tokar M, Fried G, Kaufman B, Peretz T, et al. The 21-gene recurrence score assay (Oncotype DX™) in estrogen receptor-positive male breast cancer: Experience in an Israeli cohort. Oncology (Switzerland). 2014;87(1):1–6.
5. Lin AP, Huang TW, Tam KW. Treatment of male breast cancer: Meta-Analysis of real-world evidence. Vol. 108, British Journal of Surgery. Oxford University Press; 2021. p. 1034–42.
6. Leon-Ferre RA, Giridhar K V., Hieken TJ, Mutter RW, Couch FJ, Jimenez RE, et al. A contemporary review of male breast cancer: current evidence and unanswered questions. Vol. 37, Cancer and Metastasis Reviews. Springer New York LLC; 2018. p. 599–614.
7. Losurdo A, Rota S, Gullo G, Masci G, Torrisi R, Bottai G, et al. Controversies in clinicopathological characteristics and treatment strategies of male breast cancer: A review of the literature. Vol. 113, Critical Reviews in Oncology/Hematology. Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 283–91.
8. Ferzoco RM, Ruddy KJ. Optimal delivery of male breast cancer follow-up care: Improving outcomes. Vol. 7, Breast Cancer: Targets and Therapy. Dove Medical Press Ltd.; 2015. p. 371–9.
9. Brinton LA, Richesson DA, Gierach GL, Lacey J V., Park Y, Hollenbeck AR, et al. Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2008 Oct;100(20):1477–81.
10. Brinton LA, Carreon JD, Gierach GL, McGlynn KA, Gridley G. Etiologic factors for male breast cancer in the U.S. Veterans Affairs medical care system database. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan;119(1):185–92.
11. 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. Annals of Oncology. 2018 Feb 1;29(2):405–17.
12. Hotko YS. MALE BREAST CANCER: CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS, TREATMENT CLINICAL PRESENTATION OF MALE BREAST CANCER. Vol. 35, Experimental Oncology. 2013.

13. Co M, Lee A, Kwong A. Delayed presentation, diagnosis, and psychosocial aspects of male breast cancer. *Cancer Med*. 2020 May 1;9(10):3305–9.
14. Nemchek L. Male breast cancer: Examining gender disparity in diagnosis and treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2018 Oct 1;22(5):E127–33.
15. Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: Risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Annals of Oncology*. 2013 Jun;24(6):1434–43.
16. Hong JH, Ha KS, Jung YH, Won HS, An HJ, Lee GJ, et al. Clinical features of male breast cancer: Experiences from seven institutions over 20 years. *Cancer Res Treat*. 2016;48(4):1389–98.
17. Al Awayshih MM, Nofal MN, Yousef AJ. Modified radical mastectomy for male breast cancer. *American Journal of Case Reports*. 2019;20:1336–9.
18. Sauder CAM, Bateni SB, Davidson AJ, Nishijima DK. Breast Conserving Surgery Compared With Mastectomy in Male Breast Cancer: A Brief Systematic Review. Vol. 20, *Clinical Breast Cancer*. Elsevier Inc.; 2020. p. e309–14.
19. Fogh S, Kachnic LA, Goldberg SI, Taghian AG, Powell SN, Hirsch AE. Localized therapy for male breast cancer: Functional advantages with comparable outcomes using breast conservation. *Clin Breast Cancer*. 2013 Oct;13(5):344–9.
20. Leone JP, Leone J, Zwenger AO, Iturbe J, Leone BA, Vallejo CT. Locoregional treatment and overall survival of men with T1a,b,cN0M0 breast cancer: A population-based study. *Eur J Cancer*. 2017 Jan 1;71:7–14.
21. 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 Jun 1;98(2):384–91.
22. Wu P, He D, Zhu S, Chang H, Wang Q, Shao Q, et al. The role of postoperative radiation therapy in stage I–III male breast cancer: A population-based study from the surveillance, epidemiology, and End Results database. *Breast*. 2022 Oct 1;65:41–8.
23. Weir J, Zhao YD, Herman T, Algan Ö. Clinicopathologic Features and Radiation Therapy Utilization in Patients with Male Breast Cancer: A National Cancer Database Study. Vol. 12, *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*. SAGE Publications Ltd; 2018.
24. 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 Jan;137(2):465–70.
25. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline [Internet]. Vol. 38, *J Clin Oncol*. 2020. Available from: www.asco.org/
26. Massarweh SA, Sledge GW, Miller DP, McCullough D, Petkov VI, Shak S. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Molecular Characterization and Mortality From Breast Cancer in

- Men. J Clin Oncol [Internet]. 2018;36:1396–404. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
27. Di Lauro L, Pizzuti L, Barba M, Sergi D, Sperduti I, Mottolese M, et al. Efficacy of chemotherapy in metastatic male breast cancer patients: A retrospective study. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2015 Mar 21;34(1).
 28. Foerster R, Schroeder L, Foerster F, Wulff V, Schubotz B, Baaske D, et al. Metastatic male breast cancer: A retrospective cohort analysis. *Breast Care*. 2014 May 22;9(4):267–71.
 29. Zhang LP, Lin H, Wang AJ. Development and validation of a nomogram to predict survival for advanced male breast cancer. *Andrologia*. 2022 Sep 1;54(8).
 30. Yadav S, Karam D, Bin Riaz I, Xie H, Durani U, Duma N, et al. Male breast cancer in the United States: Treatment patterns and prognostic factors in the 21st century. *Cancer*. 2020 Jan 1;126(1):26–36.
 31. Leone J, Freedman RA, Lin NU, Tolaney SM, Vallejo CT, Leone BA, et al. Tumor subtypes and survival in male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Aug 1;188(3):695–702.
 32. Leone JP, Freedman RA, Leone J, Tolaney SM, Vallejo CT, Leone BA, et al. Survival in male breast cancer over the past 3 decades. *J Natl Cancer Inst*. 2023 Apr 11;115(4):421–8.
 33. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. Vol. 173, *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer New York LLC; 2019. p. 37–48.
 34. Kabat GC, Ginsberg M, Sparano JA, Rohan TE. Risk of Recurrence and Mortality in a Multi-Ethnic Breast Cancer Population. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2017 Dec 1;4(6):1181–8.
 35. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. Vol. 50, *Biological Research*. BioMed Central Ltd.; 2017.