



Cáncer de mama hereditario en hombres: implicaciones genéticas y avances terapéuticos. Un reporte de caso

Hereditary male breast cancer: genetic implications and therapeutic advances. A case report

»Mayra Alejandra Manrique Moreno ^{1*}

ID

»Jennifer Vargas Gómez ¹

ID

»Janna Vanessa Díaz ¹

ID

»Huber Alvarado Castell ¹

ID

»Ángel Luis Hernández ³

ID

¹ Universidad Libre de Colombia, Barranquilla, Colombia.

² Clínica Bonnadona Prevenir, Barranquilla, Colombia.

Recibido el 17 de abril de 2025. Aceptado el 08 de julio de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.765>

Resumen

Introducción: el cáncer de mama en hombres representa alrededor del 1 % de todos los cánceres de mama, y aproximadamente el 40 % de los casos se asocia a cáncer hereditario, principalmente relacionado con variantes patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2, los cuales incrementan drásticamente el riesgo de padecer esta entidad, así como otros tipos de cáncer. **Caso clínico:** hombre joven con antecedentes familiares de cáncer de mama y una variante patogénica en BRCA2, diagnosticado con carcinoma ductal infiltrante luminal A, tratado con mastectomía y hormonoterapia con tamoxifeno. **Conclusión:** a pesar de la baja incidencia de esta entidad, se destaca la relevancia de la medicina de precisión y las terapias dirigidas en pacientes con cáncer de mama hereditario, así como la importancia del asesoramiento genético en familiares de primer grado para la detección temprana y la prevención de otras neoplasias.

Palabras clave: neoplasias de la mama; masculino; genes BRCA2; inhibidores de poli(ADP-Ribosa) polimerasa; neoplasias.

* Autor para correspondencia: Alejandra Manrique. Universidad Libre de Colombia

Correo electrónico: mayraa-manriquem@unilibre.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.765>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Introduction: Male breast cancer accounts for approximately 1% of all breast cancer cases, with nearly 40% of cases associated with hereditary cancer, primarily linked to pathogenic variants in the BRCA1 and BRCA2 genes. These pathogenic variants significantly increase the risk of developing this malignancy, as well as other types of cancer. **Clinical case:** We present the case of a young male patient with a family history of breast cancer and a pathogenic BRCA2 variant, diagnosed with luminal A invasive ductal carcinoma, and treated with mastectomy and endocrine therapy with tamoxifen. **Conclusion:** Despite the low incidence of this disease, this case underscores the importance of precision medicine and targeted therapies in patients with hereditary breast cancer, as well as the need for genetic counseling for first-degree relatives to enable early detection and prevention of other malignancies.

Keywords: breast neoplasms; male; genes BRCA2; poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors; neoplasms.

Introducción

El cáncer de mama en hombres representa aproximadamente el 1 % de todos los casos de cáncer de mama a nivel mundial.¹ Sin embargo, una proporción significativa de estos casos se asocia con una predisposición genética hereditaria, particularmente con variantes patogénicas (VP) en los genes BRCA1 y BRCA2; estos participan activamente en la supresión tumoral al desempeñar un papel importante en la síntesis de proteínas relevantes en la reparación del ADN.² Las VP en el BRCA2 se han identificado como el principal factor de riesgo genético en hombres con cáncer de mama, con una incidencia reportada entre el 4 % y el 33 % en diversas poblaciones.³ Los hombres portadores de mutaciones BRCA2 no solo tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama (hasta 7 % a lo largo de su vida), sino que también presentan un mayor riesgo de otros cánceres, como próstata, páncreas y melanoma.^{1,4} Además de las VP en los genes BRCA1 y BRCA2 que tienen una alta penetrancia, se han identificado mutaciones en los genes PALB2, CHEK2 y BAP1, de menor penetrancia, como factores de riesgo de cáncer hereditario.⁵ El riesgo en los hombres con mutación PALB2 es de 4 a 6 veces mayor en

comparación con aquellos que no portan esta mutación.¹ Otros factores de riesgo generales incluyen: la edad, la raza, antecedentes familiares de cáncer de mama en hombres, niveles elevados de estrógeno, ginecomastia, síndrome de Klinefelter, exposición a radiación, obesidad, orquiepididimitis y terapia hormonal.⁵

Aproximadamente un 75 % de los casos de cáncer de mama en hombres se presentan como masas palpables, no dolorosas, con predominio en región retroareolar¹ y, con menor frecuencia, puede ocurrir secreción por el pezón, retracción de la piel o ulceración.⁵ Algunos pacientes pueden cursar con ginecomastia, lo que dificulta la valoración, y por ello se sugiere el uso de imágenes como parte de la evaluación. La presentación bilateral en el momento del diagnóstico es infrecuente.^{1,2} A diferencia del cáncer de mama en mujeres, el diagnóstico en hombres suele realizarse en estadios más avanzados, debido a la falta de programas de detección temprana y al bajo índice de sospecha clínica. Cerca del 85 % de los casos corresponden a carcinoma ductal infiltrante, con una alta expresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona positivos) y una baja incidencia de sobreexpresión del receptor 2 del factor de

crecimiento epidérmico humano (HER-2).⁵

Dado el impacto de las VP del gen BRCA en el desarrollo del cáncer de mama masculino, se recomienda la realización de pruebas genéticas a todos los hombres diagnosticados con esta enfermedad, así como el seguimiento y la evaluación de riesgo en familiares directos.¹⁵ En la actualidad, el desarrollo de terapias dirigidas, como los inhibidores de la enzima PARP (poli ADP ribosa polimerasa), ha abierto nuevas oportunidades para el tratamiento personalizado de estos pacientes, mejorando la supervivencia y reduciendo el riesgo de recaída.⁶

Se presenta el caso de un hombre con historia familiar en primer y segundo grado de cáncer de mama, a quien se le realiza estudios genéticos y se confirma la presencia de VP del gen BRCA2. Este caso revela los desafíos diagnósticos y terapéuticos de pacientes con cáncer de mama hereditario en hombres, y resalta la importancia de identificar el perfil genético con el fin de ofrecer de forma temprana terapias dirigidas y mejorar sobrevida libre de enfermedad.

Caso Clínico

Hombre de 47 años sin antecedentes personales patológicos, consultó por sensación de masa y dolor en mama izquierda. Tenía antecedentes familiares de cáncer de mama en su madre a la edad de 70 años y abuela materna a la edad de 53 años. Además, en la línea materna, una tía con cáncer de mama a los 56 años y una tía con cáncer digestivo a los 59 años y, en la línea paterna, abuelo con cáncer testicular a los

68 años. Se le realizó una ecografía mamaria con reporte de ginecomastia bilateral e imagen quística compleja retroareolar izquierda de 1.6 cm en mama izquierda, por lo que se indicó biopsia con aguja Trucut. La histopatología de la biopsia reportó carcinoma de mama infiltrante de patrón lobulillar con componente ductal *in situ* asociado, sin invasión linfovascular evidente. La inmunohistoquímica reveló que las células neoplásicas eran positivas para receptor de estrógeno (RE) y progesterona (RP) en el 100 % de ellas, negativa para HER-2, con un índice de proliferación bajo (Ki67: 10-12 %), considerándose un subtipo luminal A. Los estudios de extensión, tomografía de tórax, ecografía de abdomen, gammagrafía ósea, fueron negativos para lesiones metastásicas.

Se realizó mastectomía con vaciamiento axilar (Figura 1). La muestra quirúrgica tenía un tamaño de 1.6x1.4 cm y la patología reportó carcinoma ductal infiltrante, con márgenes quirúrgicos macroscópica y microscópicamente libres de tumor y 16/16 ganglios linfáticos negativos para malignidad. Se estadificó como un carcinoma ductal infiltrante luminal A, pT1NoMo Estadio IA, según la American Joint Committee on Cancer (AJCC), octava edición. Es importante resaltar que la biopsia inicial reportó un patrón mixto lobulillar y ductal *in situ*, mientras que la muestra quirúrgica identificó únicamente un carcinoma ductal infiltrante. Se revisó el resultado histológico inicial a la luz de la pieza quirúrgica, concluyendo que el componente lobulillar era focal y no fue confirmado en la muestra definitiva. El paciente recibió tratamiento adyuvante con hormonoterapia (tamoxifeno) y radioterapia dirigida a la región torácica, de acuerdo con la recomendación del comité multidisciplinario.

Figura 1.

Mastectomía izquierda durante el seguimiento.



Teniendo en cuenta los antecedentes familiares, se solicitó panel de secuenciación de nueva generación (NGS) (mediante el kit Sureselect XT HS2 DNA Reagent - Agilent, Gencell Pharma). El resultado identificó una variante heterocigota patogénica en el gen BRCA2 (c.632-3C>G). Se realizó evaluación del riesgo de recurrencia mediante la prueba *Mammaprint* - *Blueprint* (Gencell Pharma) con resultado de bajo riesgo.

Otros miembros de la familia se sometieron a pruebas genéticas, y en dos familiares de cuarto grado de consanguinidad por línea materna el resultado fue positivo para la mutación del gen BRCA2.

La decisión de mastectomía contralateral y prostatectomía profiláctica fue discutida por el comité oncológico multidisciplinario, optando por seguimiento clínico con hormonoterapia.

Discusión

El cáncer de mama en hombres representa un desafío clínico significativo debido a su baja incidencia, diagnóstico tardío y la ausencia de guías

específicas basadas en estudios a gran escala.¹ Aunque la biología tumoral es similar a la del cáncer de mama en mujeres, las diferencias en sus bases genéticas y presentación clínica justifican un enfoque diferenciado en su diagnóstico y tratamiento.^{2,7} Esto se puede evidenciar en las variaciones raciales al momento de su presentación; por ejemplo, es más probable que los hombres de raza negra sean más jóvenes al momento del diagnóstico y presenten peores tasas de supervivencia que sus homólogos blancos.² También llama la atención que la incidencia de cáncer de mama en hombres de China sea mayor que en la población general;⁸ esto hace pensar que, aunque hay que tener en cuenta los datos epidemiológicos generales, la variación en las características poblacionales en países asiáticos, genera un cambio relevante a considerar en la presentación de esta entidad, en comparación con países occidentales. Se considera que se necesita mayor conocimiento poblacional sobre la incidencia y pronóstico del cáncer de mama en hombres, considerando su subregistro en algunas regiones.

Tener un familiar de primer grado con cáncer de mama le confiere a un hombre un riesgo dos a tres veces mayor, de padecer esta neoplasia.

En el caso presentado, la historia de cáncer de mama en familiares de primer y segundo grado, asociado a la detección de una neoplasia de mama en un hombre, refuerza la recomendación de realizar pruebas genéticas en este grupo poblacional. Se espera que los hombres con un diagnóstico previo de cáncer de mama tengan un riesgo elevado de recurrencia o de afectación de la mama contralateral, independientemente de si se identifica un factor de riesgo genético o ambiental conocido. Además, del riesgo elevado de segundas neoplasias malignas en otras localizaciones.²

Las muertes por cáncer de mama en hombres ocupan menos del 0.2 % de las muertes globales por cáncer en el género masculino. Generalmente, al momento del diagnóstico, alrededor la mitad de los casos están localizados y la otra mitad son enfermedades regionales o distantes. El carcinoma *in situ* en hombres se estima en un 10 % aproximadamente, mientras que el 90 % se puede atribuir al carcinoma ductal infiltrante.⁹

Desde el punto de vista terapéutico, el tratamiento del cáncer de mama masculino ha sido extrapolado del tratamiento en mujeres, con algunas diferencias. Entre ellas, que la mayoría de hombres (estadios T1/T2, N0/N1) son sometidos a cirugía con mastectomía simple, relacionado con el menor volumen de tejido mamario. Un porcentaje que no supera el 25 % son candidatos a cirugía conservadora de la mama (BCS), seguido de radioterapia adyuvante. En caso de N0, son candidatos a biopsia de ganglio centinela (GC).^{10,11} En el paciente presentado se realizó mastectomía radical con vaciamiento ganglionar axilar completo, a pesar de su estadificación T1/N0, teniendo en cuenta su perfil genético de alto riesgo (BRCA2) e historia familiar, con el fin de disminuir la probabilidad de recurrencia. Si bien por la estadificación del tumor se pudo considerar inicialmente una mastectomía simple, el estándar de tratamiento definitivo para individuos portadores de mutaciones BRCA sigue siendo contro-

vertido, basado en el mayor riesgo de recurrencia locorregional, como reportan Co et al. y Ye et al., a pesar de no observar diferencias en cuanto a supervivencia global.^{12,13}

La hormonoterapia adyuvante con tamoxifeno es el estándar en tumores receptores hormonales positivos, como en el caso reportado, basado en diversos estudios observacionales, teniendo en cuenta su efecto en supervivencia libre de enfermedad que es superior sobre los inhibidores de la aromatasa, y a la reducción del riesgo de recurrencia hasta en un 50 %. Sin embargo, los efectos adversos, entre ellos el deterioro de la función sexual es un limitante importante en la adherencia al tratamiento. En el caso de nuestro paciente se plantearon inicialmente cinco años de terapia hormonal con base en el perfil de riesgo y de acuerdo a las pautas establecidas por la ASCO.¹⁴

Además del cáncer de mama, los hombres portadores de BRCA2 tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer de próstata, con un perfil clínico más agresivo y una menor respuesta a las terapias hormonales convencionales. Se recomienda iniciar el tamizaje con PSA y resonancia magnética multiparamétrica a partir de los 40-45 años en estos pacientes.^{3,5} En el caso presentado, el paciente fue evaluado para cáncer de próstata debido a su predisposición genética, lo que permitió un seguimiento temprano y la discusión de estrategias preventivas. Se propuso mastectomía derecha y prostatectomía, sin embargo, los niveles de PSA se mantuvieron normales y, debido a las posibles repercusiones en la calidad de vida del paciente, se consideró mantener seguimiento.

Adicionalmente, se ha destacado el uso adyuvante con inhibidores PARP (iPARP) en pacientes con cáncer de mama temprano que cumplen características de alto riesgo, como fue descrito en el estudio Olympia, donde se demostró una mayor supervivencia libre de enfermedad invasiva o a distancia. En nuestro

caso, el paciente se consideró de bajo riesgo, por lo cual no ameritó manejo con quimioterapia adyuvante convencional ni uso de iPARP.¹⁵

Este caso clínico ilustra la necesidad de adaptar las estrategias terapéuticas y de seguimiento en hombres con cáncer de mama con VP del gen BRCA, incorporando herramientas de medicina de precisión y terapias dirigidas, y la importancia de establecer un estándar de referencia quirúrgico para pacientes con estadios tempranos portadores de la mutación BRCA. La detección temprana de mutaciones germinales no solo optimiza el tratamiento del paciente afectado, sino que permite realizar asesoramiento genético familiar, con el fin de avanzar en estrategias de detección temprana y establecer estrategias de reducción de riesgo.¹⁶

Conclusión

El caso presentado resalta la importancia de identificar no solo de los antecedentes familiares, sino el perfil genético de los pacientes masculinos con cáncer de mama. Esta estrategia permite implementar un abordaje terapéutico personalizado y facilita la captación de la enfermedad en etapas tempranas, lo cual finalmente impacta positivamente en la calidad de vida tanto del paciente como de su entorno familiar. Además, contribuye a reducir el riesgo de recurrencia y a prolongar la sobrevida libre de enfermedad. Se hace hincapié sobre el enfoque individualizado y en un seguimiento estrecho para garantizar el control oportuno de la enfermedad.

Aspectos éticos

El paciente autorizó el uso de la historia clínica y demás datos requeridos para la realización

de este manuscrito mediante lectura y firma del consentimiento informado indicado por el Comité de Ética de la Clínica Bonnadona Prevenir. Dicho Comité aprobó el manuscrito.

Fuente de financiación

Esta investigación no tuvo ninguna fuente de financiación.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Colaboraciones

Mayra Manrique, Jennifer Vargas y Vanessa Díaz colaboraron con la escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Huber Alvarado y Ángel Hernández colaboraron con la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Biografía de autores

Mayra Alejandra Manrique. Médica, Residente de Medicina Interna.

Jennifer Vargas. Médica, Residente de Medicina Interna.

Janna Vanessa Díaz. Médica, Especialista en Medicina Interna.

Huber Alvarado Castell. Médico, Residente de Medicina Interna.

Ángel Luis Hernández. Hemato-Oncólogo clínico.

Referencias

1. Zheng G, Leone JP. Male breast cancer: An updated review of epidemiology, clinicopathology, and treatment. *J Oncol* [Internet]. 2022;2022:1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2022/1734049>
2. Campos FAB, Rouleau E, Torrezan GT, Carraro DM, Casali da Rocha JC, Mantovani HK, et al. Genetic landscape of male breast cancer. *Cancers (Basel)*. [Internet] 2021;13(14):3535. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers13143535>
3. Ibrahim M, Yadav S, Ogunleye F, Zakalik D. Male BRCA mutation carriers: clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer* [Internet]. 2018;18(1):179. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4098-y>
4. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019;5(1):66. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
5. Khan NAJ, Tirona M. An updated review of epidemiology, risk factors, and management of male breast cancer. *Med Oncol* [Internet]. 2021;38(4):39. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12032-021-01486-x>
6. Litton JK, Rustin HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379(8):753-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>
7. Silvestri V, kConFab Investigators, Barrowdale D, Mulligan AM, Neuhausen SL, Fox S, 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* [Internet]. 2016;18(1):15. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0671-y>
8. Kwong A, Ho CYS, Shin VY, Ng ATL, Chan TL, Ma ESK. Molecular characteristics of Asian male BRCA-related cancers. *Breast Cancer Res Treat* [Internet] 2023;198(2):391-400. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06651-y>
9. 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* [Internet]. 2019;173(1):37-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4921-9>
10. Bastos MCS, Almeida AP de, Bagnoli F, Oliveira VM de. Early breast cancer: concept and therapeutic review. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2023;69(suppl 1):e2023S114. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.2023S114>
11. Hassett MJ, Somerfield MR, Giordano SH. Management of male breast cancer: ASCO guideline summary. *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2020;16(8):e839-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JOP.19.00792>
12. Co M, Liu T, Leung J, Li CH, Tse T, Wong M, et al. Breast conserving surgery for BRCA mutation carriers-A systematic review. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2020;20(3):e244-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.07.014>
13. Ye F, Huang L, Lang G, Hu X, Di G, Shao Z, et al. Outcomes and risk of subsequent breast events in breast-conserving surgery patients with BRCA1 and BRCA2 mutation. *Cancer Med* [Internet]. 2020;9(5):1903-

10. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cam4.2836>
14. Eggemann H, Brucker C, Schrauder M, Thill M, Flock F, Reinisch M, et al. Survival benefit of tamoxifen in male breast cancer: prospective cohort analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2020;123(1):33-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0857-z>
15. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2021;384(25):2394-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>
16. Morganti S, Marra A, De Angelis C, Toss A, Licata L, Giugliano F, et al. PARP inhibitors for breast cancer treatment: A review: A review. *JAMA Oncol* [Internet]. 2024;10(5):658-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncology.2023.7322>