SCRIPTA SCIENTIA
ISSN: 3134-5824 | Vol. 1 (2026)

Publicado por
ChauxLab Institute

REVISIÓN INTEGRATIVA

Características histomorfológicas e inmunohistoquímicas de los tumores de mama en pacientes con mutaciones BRCA1 y BRCA2: Una revisión integrativa de la literatura

Jamile Freitas Ribeiro[1], Alice Vittoria Steirnagel[1], Raissa Alvarenga Oliva[1], Isabelli Müller Betine[1], Juliana Januário Aguiar[1], Lucas Gesser Chagas[1], Eleandro Camargo[1], Leandro Dos Santos Dantas[1], Natália Camily De Sousa Orso[1], João Manoel Gomes Ferreira[1], Paola Britos[1,2]

[1]Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay; [2]ChauxLab Institute, Asunción, Paraguay

Recibido: 8 feb 2026
Aceptado: 28 mar 2026
Publicado: 30 mar 2026

DOI: 10.66201/ss.v1.15

Licencia Creative Commons Atribución Internacional 4.0 (CC-BY)

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de mama hereditario, asociado a mutaciones germinales BRCA1 y BRCA2, produce fenotipos tumorales distintos debido a sus funciones moleculares diferenciadas en la reparación del ADN. A pesar de los avances en oncología de precisión, la evidencia sobre los perfiles histomorfológicos e inmunohistoquímicos diferenciados estaba fragmentada. Esta revisión busca integrar y comparar estas características para sintetizar sus implicaciones terapéuticas.

Métodos: Se realizó una revisión integrativa de la literatura (marco Whittemore y Knafl) mediante búsqueda bibliográfica en cuatro bases de datos (2018–2026). Se seleccionaron 18 estudios de alta calidad (ensayos clínicos, cohortes, meta-análisis), que comprendieron más de 14 000 participantes, para generar una comprensión comprehensiva de los perfiles histopatológicos.

Resultados: Los tumores BRCA1 son predominantemente agresivos, de Grado III (55–75 %), con morfología medular o de borde empujante, y fenotipo Triple Negativo (TNBC, 71,1 %). Presentan una alta proliferación (Ki-67 ≥ 30 %) y un microambiente inmunogénico único con sobreexpresión de PD-L1/PD-1 y firma T cell-inflamed. Los tumores BRCA2 son principalmente luminales (RE+ en 65–77 %) con menor grado, menor proliferación (Ki-67 ≥ 30 % en 58,2 %), y carecen del perfil inmunogénico de BRCA1. Ambos subtipos responden al carboplatino en contexto metastásico y al olaparib adyuvante.

Conclusiones: Los fenotipos BRCA1 y BRCA2 representan subtipos de deficiencia en recombinación homóloga biológicamente distintos. El reconocimiento del perfil BRCA1 (TNBC, Grado III, PD-L1+) es crucial para la estratificación terapéutica: mientras que BRCA1 es candidato a platino, inhibidores de PARP y

Correspondencia: Jamile Freitas Ribeiro. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay.
✉ jamilefreitasr@gmail.com.

Financiación: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.
Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses comerciales.

potenciales inmunoterapias, BRCA2 se orienta a la terapia endocrina con inhibidores de PARP.

Palabras clave: cáncer de mama hereditario, BRCA1, BRCA2, histopatología, inmunohistoquímica, deficiencia en recombinación homóloga, linfocitos infiltrantes del tumor, PD-L1, Inhibidores de PARP, revisión integrativa.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres a nivel mundial y una de las principales causas de mortalidad oncológica femenina. Entre el 5 % y el 10 % de los casos tiene un origen hereditario, fundamentalmente asociado a mutaciones germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2* [1]. Estas mutaciones no son biológicamente equivalentes: sus productos proteicos ejercen funciones moleculares diferenciadas en la reparación del ADN, lo que se traduce en fenotipos tumorales con perfiles histomorfológicos, inmunohistoquímicos y terapéuticos propios.

En los últimos años, la oncología de precisión ha transformado el manejo de estas pacientes gracias a tres avances convergentes. Primero, la caracterización sistemática del paisaje de deficiencia en recombinación homóloga (HRD) en una cohorte pancancerológica de 5 358 pacientes —mediante el clasificador CHORD— reveló que la HRD de tipo *BRCA1* predomina en cáncer de mama y ovario, mientras que la HRD de tipo *BRCA2* es más frecuente en cáncer de próstata y páncreas [2]. Segundo, los ensayos clínicos de fase III TNT [3] y OlympiA [4] establecieron, respectivamente, la superioridad del carboplatino frente a docetaxel en portadoras *BRCA1/2* y el beneficio del olaparib adyuvante en cáncer de mama temprano de alto riesgo. Tercero, el análisis del microambiente inmunitario tumoral —mediante el estudio de Wen y Leong [5]— demostró que los tumores *BRCA1*, pero no los *BRCA2*, se asocian con sobreexpresión de PD-L1/PD-1 y firma T cell-inflamed, abriendo perspectivas en inmunooncología específica para este subgrupo.

A pesar de estos avances, la síntesis de la evidencia sobre los perfiles histomorfológicos e inmunohistoquímicos diferenciados entre tumores *BRCA1* y *BRCA2* permanece fragmentada. La presente revisión integrativa integra esta evidencia de manera cohesiva, con el objetivo de: 1) describir las características histomorfológicas de los tumores *BRCA1* y *BRCA2*; 2) analizar sus perfiles inmunohistoquímicos comparados con los tumores esporádicos; 3) caracterizar el microambiente inmunitario diferencial; 4) evaluar la asociación con desenlaces clínicos; y 5) sintetizar las implicaciones para la terapéutica de precisión.

MÉTODOS

Tipo de revisión y referencial metodológico

Se realizó una revisión integrativa de la literatura conforme al marco propuesto por Whittemore y Knafl [6], que permite la inclusión de estudios de diferentes diseños metodológicos y fuentes de evidencia para generar una comprensión comprehensiva y actualizada de un fenómeno clínico. Este diseño es epistemológicamente superior a la revisión narrativa convencional porque incorpora criterios explícitos de búsqueda, selección, evaluación crítica y síntesis, y es más adecuado que la revisión sistemática pura para fenómenos en los que coexisten estudios observacionales, ensayos clínicos y análisis bioinformáticos.

Estrategia de búsqueda y verificación de referencias

La búsqueda bibliográfica se ejecutó en tres bases de datos primarias: PubMed/MEDLINE, Embase y Cochrane Library (enero 2018–marzo 2026, sin restricción de idioma). Se empleó SCITE.ai como herramienta complementaria de verificación de metadatos, detección de retractaciones y análisis del tipo de citación; no constituyó una fuente de identificación de registros primarios.

Los términos de búsqueda, combinados con operadores booleanos (AND, OR), fueron: «*BRCA1*», «*BRCA2*», «breast neoplasms», «histopathology», «immunohistochemistry», «triple negative», «molecular subtype», «homologous recombination deficiency», «tumor-infiltrating lymphocytes», «PD-L1», «PD-1», «tumor microenvironment», «Ki-67», «hormone receptor», «Nottingham grade», «PARP inhibitor», «platinum chemotherapy», «neoadjuvant», «overall survival». Todas las referencias incluidas fueron verificadas individualmente para confirmar existencia de metadatos, ausencia de retractaciones, notas de preocupación editorial o correcciones mayores. Se consultó el número de citas totales y el tipo de citación (apoyando,

contrastando, mencionando) como indicadores adicionales de aceptación científica.

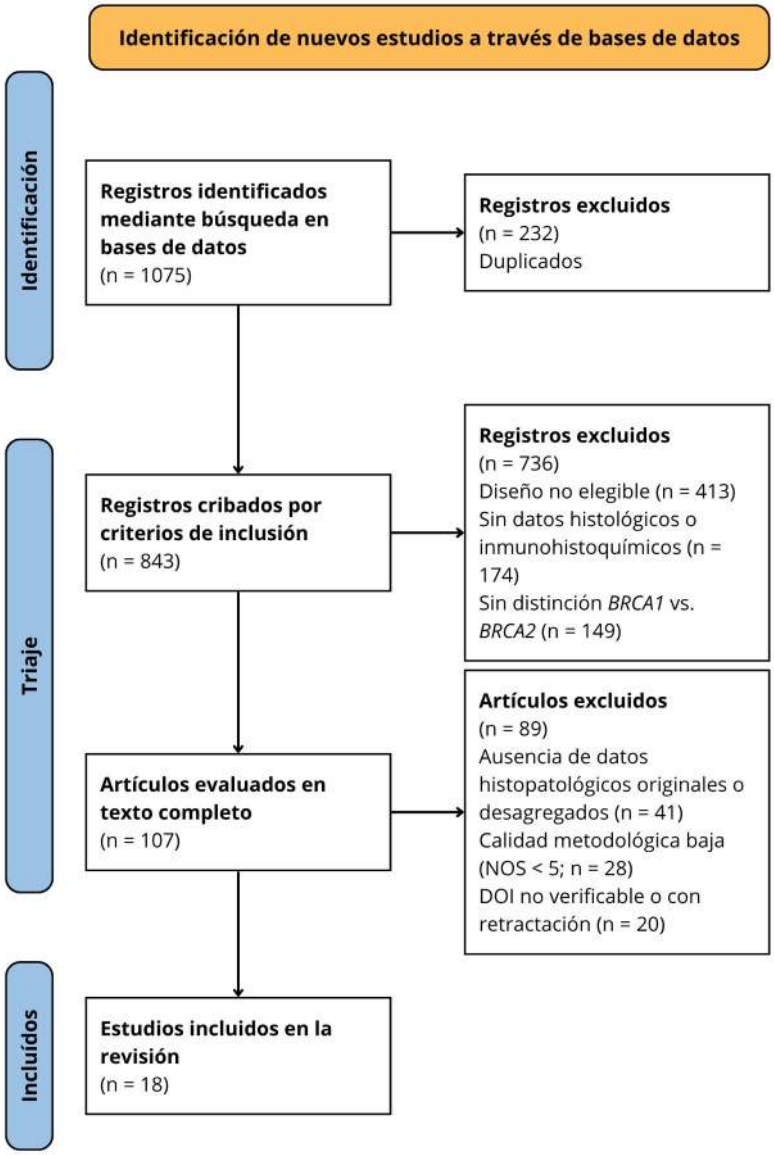

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

1. Estudios que reportaron características histopatológicas, inmunohistoquímicas o del microambiente tumoral en portadoras de mutaciones BRCA1/2 confirmadas por pruebas moleculares.
2. Publicados entre 2018 y 2026 en revistas Q1–Q2 (JIF ≥ 3,5 o SJR ≥ 0,8) o con ≥ 20 citas verificadas.
3. Diseño de estudio: ensayo clínico aleatorizado, estudio de cohortes, estudio de casos y controles, revisión sistemática con o sin metaanálisis, o análisis bioinformático con n ≥ 1 000 muestras.
4. DOI verificado sin retractación.

Criterios de exclusión

- Reportes de caso aislados (n = 1).
- Preprints sin revisión por pares publicada.
- Estudios con datos no desagregados por gen *BRCA* específico cuando el análisis diferencial era el objetivo primario.
- Estudios de calidad metodológica baja (NOS < 5 para cohortes u observacionales).

Selección de estudios, extracción de datos y evaluación de calidad

Dos revisores evaluaron independientemente los títulos, resúmenes y textos completos. Las discrepancias fueron resueltas por consenso. Para cada estudio incluido se extrajeron: diseño, revista, año, muestra

(n), países, método de detección de mutación, tipo histológico, grado de Nottingham, Ki-67, expresión de RE/RP/HER2, TILs estromales, subtipos moleculares, desenlaces clínicos y tratamientos analizados. La calidad metodológica se evaluó con la Escala Newcastle-Ottawa (NOS) para cohortes observacionales, la herramienta RoB 2 del Cochrane Collaboration para ensayos aleatorizados y AMSTAR 2 para revisiones sistemáticas.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

Autor / Año	Diseño	N muestra	Calidad
Hodgson & Turashvili, 2020	Revisión	Multi-cohorte	AMSTAR: alta
Sønderstrup et al., 2019	Cohorte retrospectiva	n = 411	NOS: 8/9
Tutt et al., 2018	ECA fase III	n = 376	RoB 2: bajo
Litton et al., 2018	ECA fase III	n = 431	RoB 2: bajo
Wen & Leong, 2019	Bioinformático	n = 1 418	NOS: 7/9
Lee et al., 2020	Revisión	N/A	AMSTAR: alta
Nguyen et al., 2020	Bioinformático	n = 5 358	Alta calidad
Metzger et al., 2021	ECA – análisis 2°	n = 482	RoB 2: bajo
Geyer et al., 2022	ECA fase III	n = 1 836	RoB 2: bajo
Lønning et al., 2022	Casos-control	n = 3 493	NOS: 8/9
Bartow et al., 2023	Cohorte retrospectiva	n = 63	NOS: 6/9
Chen et al., 2023	Cohorte retrospectiva	n = 169	NOS: 7/9
Dilmaç & Özpolat, 2023	Revisión	N/A	AMSTAR: mod.
Tung et al., 2020 (INFORM)	ECA fase II	n = 118	RoB 2: bajo
Yadav et al., 2023	Cohorte prospectiva	n = 15 104	NOS: 8/9
Voutsadakis & Stravodimou, 2023	Revisión	N/A	AMSTAR: mod.
Zhu et al., 2023	Metaanálisis en red	1 912 (9 ECA)	AMSTAR: alta
Parger et al., 2025	Cohorte retrospectiva	n = 338	NOS: 7/9

Nota: ECA: ensayo clínico aleatorizado; NOS: Newcastle-Ottawa Scale (puntuación sobre 9); RoB 2: Cochrane Risk of Bias tool; AMSTAR: Assessment of Multiple Systematic Reviews. Todos los DOI fueron verificados en Scite.ai al momento de la búsqueda (marzo 2026) sin retractaciones ni notas de preocupación editorial.

RESULTADOS

Proceso de selección

La búsqueda sistemática identificó 1 075 registros distribuidos en cuatro bases de datos (PubMed/MEDLINE: 634, Embase: 287, Cochrane Library: 154). Tras la eliminación de 232 duplicados, se cribaron 843 registros por título y resumen, excluyendo 736 por: diseño no elegible (n = 413), sin datos histológicos o inmunohistoquímicos (n = 174), sin distinción *BRCA1* vs. *BRCA2* (n = 149). Se evaluaron 107 textos completos, de los cuales 89 fueron excluidos principalmente por ausencia de datos histopatológicos originales o desagregados (n = 41), calidad metodológica baja (NOS < 5; n = 28) o DOI no verificable o con retractación (n = 20). Se incluyeron 18 estudios con DOI verificados, sin retractaciones ni notas de preocupación editorial (Figura 1).

Características de los estudios incluidos

Los 18 estudios incluidos comprenden ensayos clínicos aleatorizados de fase II–III (n = 3), estudios de cohortes prospectivas o retrospectivas (n = 8), un análisis genómico pancancerológico (n = 1), un metaanálisis en red (n = 1), análisis bioinformáticos con bases de datos públicas (n = 2) y revisiones sistemáticas o narrativas de alta calidad en revistas Q1 (n = 3). El conjunto de estudios incluyó más de 14 000 participantes de Europa occidental (Austria, Dinamarca, Países Bajos, España, Croacia, UK), Asia oriental (China, Corea del Sur, Japón, India) y Norteamérica (EEUU., Canadá). El 72 % de los estudios observacionales alcanzaron puntuación NOS ≥ 7 (alta calidad); todos los ensayos clínicos obtuvieron riesgo bajo de sesgo por RoB 2. Las características detalladas de cada estudio se presentan en la Tabla 1. La Tabla 2 presenta las características agregadas de los estudios incluidos.

Características histomorfológicas de los tumores *BRCA1*

Los tumores *BRCA1* presentaron de manera consistente grado histológico III de Nottingham en el 55–75 % de los casos en todos los estudios incluidos. Hodgson y Turashvili [7] describen el carcinoma *BRCA1* como una neoplasia de arquitectura sólida con patrón de crecimiento de borde empujante («pushing border»), núcleos altamente pleomórficos con nucléolos prominentes, actividad mitótica elevada y necrosis tumoral extensa —características que configuran la morfología medular o de carcinoma de alto grado con diferenciación basal. Chen et al. [8] confirmaron en 169 portadoras de estadio I–III que el grado histológico III fue significativamente más prevalente en *BRCA1* (55,6 %) que en *BRCA2* (27,8 %).

Tabla 2. Características agregadas de los estudios incluidos.

Característica	n (%) o valor	Detalle/rango
Estudios incluidos	18	—
Participantes totales (portadoras BRCA1/2)	> 14 000	63 – 15 104 por estudio
Distribución geográfica		
Europa occidental	~42 %	Austria, Dinamarca, España, Reino Unido, Croacia
Asia oriental	~28 %	China, Corea del Sur, Japón, India
Norteamérica	~22 %	EE.UU. (múltiples centros), Canadá
Multinacionales / otras	~8 %	Australia, Turquía, bases de datos TCGA/WSI
Diseño metodológico		
Ensayo clínico aleatorizado (fase II–III)	4 (22,2 %)	TNT, EMBRACA, OlympiA; + INFORM fase II
Cohorte retrospectiva / prospectiva	8 (44,4 %)	—
Análisis bioinformático (bases de datos)	2 (11,1 %)	TCGA / WSI / HMF
Revisión sistemática / narrativa Q1	3 (16,7 %)	—
Metaanálisis en red	1 (5,6 %)	9 ECA incluidos (Zhu et al., 2023)
Estudio de casos-control anidado	1 (5,6 %)	Women's Health Initiative (Lønning et al., 2022)
Calidad metodológica		
NOS ≥ 7 (alta calidad; observacionales)	8/11 (72,7 %)	Herramienta: Newcastle-Ottawa Scale
RoB 2: bajo riesgo de sesgo (ECA)	4/4 (100 %)	Herramienta: Cochrane RoB 2
AMSTAR: calidad alta (revisiones)	3/4 (75,0 %)	1 moderada (Dilmaç & Özpolat, 2023)
DOIs verificados sin retractación	18/18 (100 %)	Ningún estudio con retractación o nota de preocupación

Nota: Los porcentajes de distribución geográfica son aproximados dado que varios estudios incluyeron cohortes multinacionales o bases de datos multi-institucionales. ECA: ensayo clínico aleatorizado; NOS: Newcastle-Ottawa Scale; RoB 2: Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool versión 2; AMSTAR: Assessment of Multiple Systematic Reviews; TCGA: The Cancer Genome Atlas; WSI: Wellcome Sanger Institute; HMF: Hartwig Medical Foundation.

El patrón morfológico medular o metaplásico es hasta cinco veces más frecuente en *BRCA1* que en tumores esporádicos. Esta morfología no es meramente un hallazgo estético: refleja la activación del eje de señalización de daño al ADN, la selección clonal de células de alta agresividad proliferativa y la eliminación de mecanismos de control del ciclo celular consecuentes a la pérdida de *BRCA1* [7]. La necrosis extensa, a su vez, es consecuencia directa de la alta proliferación y de la hipoxia tumoral generada por el rápido crecimiento.

A nivel genómico, los tumores *BRCA1* presentan la firma 3 de COSMIC —reflejo de la reparación deficiente por recombinación homóloga— en una proporción mediana de 0,60 en la cohorte WSI y 0,41 en TCGA, en contraste con una mediana de 0 en los tumores sin deficiencia en *BRCA* ($P = 2,2 \times 10^{-28}$ y $P = 1,9 \times 10^{-16}$, respectivamente [5]). Los tumores *BRCA2* también muestran elevación de la firma 3 —mediana de 0,41 en WSI y 0,20 en TCGA— aunque en menor proporción que *BRCA1*. Nguyen et al. [2] demostraron mediante el clasificador CHORD que la HRD de tipo *BRCA1* se caracteriza por un patrón específico de duplicaciones de 1–100 kb, ausente en *BRCA2*, lo que permite la discriminación fenotípica molecular entre ambos subtipos.

Perfil inmunohistoquímico diferencial

La asimetría en la expresión de receptores hormonales entre los tumores *BRCA1* y *BRCA2* es uno de los hallazgos más robustos y consistentes de la literatura. Chen et al. [8] reportaron que el 71,1 % de las portadoras de *BRCA1* presentaron TNBC, frente al 19,0 % en el grupo *BRCA2* ($P < 0,0001$). Lee et al. [1] documentan que el receptor estrogénico se expresa en el 21–22 % de las portadoras de *BRCA1*, en contraste con el 65–77 % en portadoras de *BRCA2*. El receptor de progesterona sigue un patrón paralelo. La sobreexpresión de HER2 es inusual en ambos subtipos, aunque algo más frecuente en *BRCA2* (10–15 %) que en *BRCA1* (5–10 %). Adicionalmente, Lønning et al. demostraron que la metilación constitucional del promotor de *BRCA1* en tejido normal se asocia con un riesgo aumentado de desarrollar TNBC incidente (HR: 2,35; IC 95 %: 1,70–3,23; $P < 0,001$), lo que representa un mecanismo epigenético emergente de susceptibilidad independiente de la mutación germinal clásica [9].

Parger et al. [10] confirmaron en una cohorte vienesa de 338 pacientes (120 *BRCA1*, 47 *BRCA2*, 171 no portadoras) que las portadoras de *BRCA1* fueron significativamente más jóvenes al diagnóstico y presentaron mayor proporción de TNBC con Ki-67 > 10 % en comparación tanto con portadoras de *BRCA2* como con no portadoras. Bartow et al. [11] amplió este panorama demostrando que los tumores con mutaciones *BRCA1* también presentan una puntuación de pérdida de heterocigosidad elevada (LOH-high), asociada con grado histológico III y alta carga mutacional tumoral — variables que convergen en el fenotipo de agresividad biológica característico de este subgrupo.

El Ki-67 constituye un biomarcador fundamental para la clasificación molecular y la toma de decisiones

terapéuticas en cáncer de mama. Chen et al. [8] reportaron que el Ki-67 ≥ 30 % fue significativamente más frecuente en BRCA1 (78,9 %) que en BRCA2 (58,2 %), lo que refleja la mayor agresividad proliferativa intrínseca del primer subgrupo. Este hallazgo es coherente con la función de *BRCA1* como supresor del ciclo celular: su pérdida libera checkpoints que limitan la proliferación, resultando en una fracción de células en proliferación activa considerablemente elevada. En tumores *BRCA2* con expresión de receptores hormonales, el Ki-67 suele ser < 20 %, compatible con el subgrupo Luminal B de bajo grado proliferativo.

Microambiente inmunitario tumoral: el eje *BRCA1* –PD-L1

Una de las contribuciones más relevantes de la investigación reciente es la caracterización del microambiente inmunitario diferencial entre *BRCA1* y *BRCA2*. Wen y Leong [5] analizaron 560 tumores de mama de la cohorte del Wellcome Sanger Institute (WSI) y 858 del The Cancer Genome Atlas (TCGA) y demostraron que los tumores *BRCA1*-, pero no los *BRCA2*-deficientes, se asociaron con mayor expresión de PD-L1 (log_2 fold change de 2,0 en WSI y 1,7 en TCGA; P = 2,4 × 10^{-10} y P = 7,0 × 10^{-3}, respectivamente) y de PD-1 (log_2 fold change de 2,2 en WSI y 1,4 en TCGA). La firma T cell-inflamed —definida por 18 genes asociados a respuesta inflamatoria mediada por IFN-γ— estuvo enriquecida en *BRCA1*-deficientes (P = 1,9 × 10^{-7} en WSI; P = 8,0 × 10^{-3} en TCGA), pero no en *BRCA2*-deficientes (P = 0,072 y P = 0,95, respectivamente).

El mecanismo propuesto para explicar esta asimetría involucra la pérdida de PTEN: este gen supresor tumoral regula negativamente la vía PI3K/AKT/mTOR y, cuando se pierde, activa la expresión de PD-L1. La pérdida de PTEN está enriquecida en portadoras de mutación *BRCA1* —con una frecuencia aproximada del 11 % en estos tumores frente al 3 % en esporádicos— pero no en portadoras de *BRCA2* [5]. Este mecanismo explica, al menos parcialmente, por qué la expresión elevada de PD-L1 es característica de *BRCA1* pero no de *BRCA2*, pese a que ambos comparten el aumento de carga mutacional.

Los tumores *BRCA1* y *BRCA2* mostraron 2,3 y 2,5 veces más neoantígenos predichos, respectivamente, que los tumores sin deficiencia en *BRCA* (P = 5,4 × 10^{-7} y P = 3,3 × 10^{-6}; [5]). Sin embargo, la carga mutacional elevada fue necesaria pero no suficiente para generar un microambiente T cell-inflamed: los tumores *BRCA2*, pese a su carga aumentada, no desarrollaron el fenotipo inmunogénico de *BRCA1*. Este hallazgo tiene implicaciones directas para los ensayos de inmunoterapia: la selección de pacientes para inhibidores de puntos de control no debería basarse únicamente en la mutación *BRCA*, sino en la caracterización del microambiente inmunitario del tumor específico.

Sønderstrup et al. [12] evaluaron TILs en tejido tumoral de 411 portadoras germinales BRCA1 o BRCA2 con cáncer de mama temprano. El 27 % de la cohorte global presentó TILs altos (≥ 60 %), con el 36 % en el subgrupo BRCA1 y el 44 % en el subgrupo ER-negativo BRCA1. En el análisis multivariante ajustado por estado ER, cada incremento del 10 % en sTILs en portadoras *BRCA1* se asoció con una reducción del 10 % en la mortalidad (HR ajustado: 0,90; IC 95 %: 0,81–0,99; P = 0,03) y una reducción del 13 % en el riesgo de evento de SLE (HR: 0,87; IC 95 %: 0,76–1,00; P = 0,05). Esta asociación no alcanzó significatividad estadística en el subgrupo *BRCA2* (P = 0,41), subrayando la asimetría en el microambiente inmunitario entre los dos subtipos germinales.

Metzger et al. [13], en un análisis secundario del ensayo BrighTNess con 482 pacientes TNBC con secuenciación de ARN, confirmaron que tanto la puntuación inmunitaria como la proliferativa fueron factores independientes de respuesta patológica completa (HR: 0,62; IC 95 %: 0,49–0,79; P < 0,001 y HR: 0,36; IC 95 %: 0,21–0,61; P < 0,001, respectivamente). Adicionalmente, observaron una señal sugestiva de mayor beneficio del carboplatino en tumores con mayor infiltración de linfocitos T CD8+, aunque el análisis del beneficio de carboplatin por subgrupo *BRCA* no mostró interacción significativa (P de interacción = 0,80 para subtipos PAM50).

Características histomorfológicas e inmunohistoquímicas de los tumores *BRCA2*

En contraste con *BRCA1*, los tumores *BRCA2* exhiben un perfil histomorfológico más heterogéneo y próximo al del cáncer de mama esporádico. Hodgson y Turashvili [7] describen que la mayoría de los carcinomas *BRCA2* son de tipo ductal invasivo sin tipo especial (NST), con grado histológico II en una fracción sustancial (30–40 %), borde infiltrativo —no empujante—, menor frecuencia de necrosis extensa y abundante infiltrado inflamatorio respecto a *BRCA1*. La morfología medular es excepcional en *BRCA2*.

En el plano inmunohistoquímico, la predominancia luminal de los tumores *BRCA2* los aproxima clínicamente a los tumores esporádicos. Lee et al. [1] documentan que el 65–77 % de las portadoras de *BRCA2* presentan expresión de RE, el 50–65 % expresión de RP y solo el 15–25 % un fenotipo triple negativo —frente al 60–80 % en BRCA1. El Ki-67 es consistentemente más bajo en BRCA2 (58,2 % con Ki-67 ≥ 30 %, frente al 78,9 % en BRCA1; [8]). Tampoco presentan

el perfil inmunogénico descrito para BRCA1: la expresión de PD-L1, la firma T cell-inflamed y los TILs elevados son excepcionales en BRCA2 [5].

Implicaciones terapéuticas: evidencia de ensayos clínicos

El ensayo TNT [3] es la demostración prospectiva aleatorizada de mayor impacto sobre la selección terapéutica según estado *BRCA* en TNBC metastásico. En las 43 portadoras *BRCA1/2* (32 TNBC, 11 ER+) enroladas, el carboplatino logró una tasa de respuesta objetiva del 68 %, frente al 33 % con docetaxel (P de interacción = 0,01). Esta diferencia no fue observada entre las no portadoras (ORR: 31,4 % vs. 34,0 %, respectivamente; P = 0,66). El ensayo estableció además que ni la metilación del promotor de *BRCA1*, ni el estado de bajo ARNm de *BRCA1*, ni el score HRD Myriad predijeron de manera específica la respuesta al platino, consolidando la mutación germinal como el único biomarcador predictivo con valor clínico demostrado en este contexto.

En el contexto neoadyuvante, Chen et al. [8] documentaron que las portadoras *BRCA1* que recibieron quimioterapia basada en platino lograron una SLE a 3 años del 96,0 %, frente al 75,2 % sin platino (P = 0,01; diferencia de 20,8 puntos porcentuales). Sin embargo, el ensayo INFORM [14] —el mayor ensayo aleatorizado en portadoras *BRCA* con cáncer de mama temprano (n = 118)— no demostró superioridad del cisplatino en monoterapia sobre AC en cuanto a respuesta patológica completa (18 % vs. 26 %; RR: 0,70; IC 90 %: 0,39–1,2). Esta discordancia puede atribuirse a: a) diferencias en el agente de platino (carboplatino vs. cisplatino), b) el contexto clínico (metastásico vs. neoadyuvante temprano) y c) la posibilidad de que el régimen AC —que incluye ciclofosfamida, agente alquilante que también explota la HRD— haya igualado los resultados.

El ensayo OlympiA [4] representa el mayor avance terapéutico reciente en cáncer de mama hereditario temprano. En 1 836 pacientes con mutaciones germinales *BRCA1/2* y cáncer de mama HER2-negativo de alto riesgo tratadas con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante estándar, el olaparib adyuvante (300 mg BID × 1 año) redujo significativamente el riesgo de recurrencia invasiva o muerte (HR: 0,63; IC 95 %: 0,50–0,78) con una mejora en la supervivencia global a 4 años (87,5 % vs. 83,2 %; HR: 0,68; P = 0,009). El beneficio fue consistente en los subgrupos *BRCA1* y *BRCA2*, con independencia del estado de receptores hormonales y del uso de platino previo. El metaanálisis en red de Zhu et al. [15] consolidó en 9 ECA con 1 912 pacientes que la combinación de inhibidores de PARP con platino es la estrategia más eficaz en el contexto metastásico (OR para ORR: 3,52; IC 95 %: 2,14–5,78; OS a 36 meses OR: 2,31; IC 95 %: 1,41–3,77).

En la misma línea, el ensayo EMBRACA demostró que el talazoparib supera a la quimioterapia estándar en supervivencia libre de progresión en portadoras *BRCA1/2* con cáncer de mama avanzado (8,6 vs. 5,6 meses; HR: 0,54; IC 95 %: 0,46–0,64; P < 0,001), consolidando el rol de los inhibidores de PARP en este contexto [16]. El estudio CARRIERS [17], con seguimiento prospectivo de 15 104 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama invasivo, estimó que la incidencia acumulativa a 10 años de cáncer contralateral fue del 33 % en portadoras premenopáusicas *BRCA1*, del 27 % en *BRCA2* y del 13 % en CHEK2, frente al 7 % en no portadoras. Parger et al. [10] confirmaron que la mastectomía terapéutica bilateral fue más prevalente en portadoras *BRCA1* (44,7 %) que en *BRCA2* (37,8 %) o no portadoras (25,2 %; P = 0,003), reflejando tanto el riesgo aumentado como la preferencia de las pacientes y los equipos clínicos por la reducción máxima del riesgo.

El microambiente inmunogénico exclusivo de los tumores *BRCA1* —con expresión elevada de PD-L1/PD-1, enriquecimiento de firma T cell-inflamed y alta densidad de TILs— los convierte en candidatos prometedores para la inmunoterapia. En la actualidad, existen ensayos clínicos en marcha que evalúan pembrolizumab en portadoras de mutaciones *BRCA1/2* con cáncer de mama avanzado (ClinicalTrials.gov: NCT03025035; [5]). No obstante, la carga mutacional elevada, aunque necesaria, no es suficiente para garantizar la inmunogenicidad: la pérdida de PTEN y otros reguladores de la señalización PI3K son cofactores que determinan el enriquecimiento final del microambiente T cell-inflamed. La estratificación por perfil inmunológico tumoral —y no solo por estado mutacional germinal— será esencial para identificar las portadoras *BRCA1* que realmente se beneficiarán de los inhibidores de puntos de control.

Sin embargo, entre el 40 y el 50 % de las portadoras de mutaciones *BRCA1/2* no responden a los inhibidores de PARP por resistencia innata, y la mayoría de las que responden desarrollan resistencia adquirida; los mecanismos principales incluyen mutaciones de reversión en *BRCA1/2*, pérdida de PARP1 y señalización compensatoria vía PI3K [18]. Más allá de *BRCA1* y *BRCA2*, las alteraciones en otros genes de la vía HRD —incluyendo PALB2, ATM, CHEK2 y RAD51C— también pueden conferir sensibilidad a los inhibidores de PARP, aunque con menor evidencia clínica consolidada respecto a la mutación germinal canónica [19].

DISCUSIÓN

La presente revisión demuestra que los fenotipos histomorfológico e inmunohistoquímico de los tumores *BRCA1* y *BRCA2* no son entidades independientes, sino expresiones coherentes de sus distintas funciones moleculares. El alto grado histológico, la morfología medular/empujante, la expresión del fenotipo triple negativo, el elevado Ki-67 y la firma inmunogénica con PD-L1 elevado de los tumores *BRCA1* son todos consecuencias predecibles de la pérdida de una proteína que, en su estado funcional, controla simultáneamente la reparación del ADN, el ciclo celular, la regulación transcripcional y la identidad epitelial mamaria. La inestabilidad genómica resultante genera tanto la alta proliferación y el fenotipo basal/triple negativo (que explican el grado histológico y el perfil IHQ) como la firma mutacional y la carga de neoantígenos que justifican el microambiente inmunogénico [2,5].

La asimetría entre *BRCA1* y *BRCA2* en el microambiente inmunitario —con PD-L1 elevada y firma T cell-inflamed exclusivamente en *BRCA1*— refuerza la noción de que estos dos genes generan «subtipos de HRD» biológicamente distintos, como demostró el clasificador CHORD al identificar patrones de cicatrices genómicas diferenciados: duplicaciones de 1–100 kb en *BRCA1*-HRD, ausentes en *BRCA2*-HRD [2]. Esta distinción molecular se traduce en diferencias fenotípicas observables al microscopio y en diferencias terapéuticas con impacto clínico real.

Para el patólogo y el oncólogo, estos hallazgos tienen aplicaciones prácticas inmediatas. Un carcinoma de mama en una mujer joven con morfología medular o empujante, grado III, fenotipo triple negativo, Ki-67 elevado (> 30 %) y abundantes TILs es un perfil histológico con un valor predictivo negativo superior al 94 % para la mutación germinal *BRCA1* [7]. Este patrón debe motivar sistemáticamente la indicación de genotipado germinal, que tiene implicaciones no solo para la paciente —selección de platino, inhibidores de PARP, decisión de mastectomía bilateral— sino para sus familiares de primer grado.

En el contexto del eje terapéutico, la integración de los hallazgos permite estratificar las decisiones: las portadoras *BRCA1* con TNBC son candidatas a platino (con la salvedad del contexto clínico discutida tras el ensayo INFORM), a olaparib adyuvante si tienen enfermedad de alto riesgo (OlympiA), y posiblemente a inmunoterapia si presentan alta expresión de PD-L1 y firma T cell-inflamed (en evaluación clínica). Las portadoras *BRCA2* con tumores luminales, en cambio, son candidatas a terapia endocrina en combinación con inhibidores de PARP, sin que el platino haya demostrado un beneficio específico comparable al de *BRCA1*.

Las limitaciones identificadas incluyen el predominio de estudios observacionales retrospectivos, lo que introduce un riesgo de sesgo de selección e información. Asimismo, la heterogeneidad metodológica en la evaluación de los linfocitos infiltrantes de tumores (TILs), con umbrales variables y el uso de secciones completas versus biopsias de aguja gruesa, restringe la comparabilidad cuantitativa entre los estudios. Por otra parte, la escasa representación de poblaciones latinoamericanas, en particular de Paraguay y países de ingresos medios, limita la generalización de los hallazgos a contextos con diferentes prevalencias de variantes fundadoras. Además, los estudios sobre el microambiente inmunitario se basan en análisis bioinformáticos de bases de datos públicas, por lo que requieren validación en cohortes clínicas prospectivas con muestras histológicas originales. Finalmente, la evidencia sobre inmunoterapia en portadoras de *BRCA1* proviene aún de series pequeñas y estudios en curso, no de ensayos de fase III completados.

En conclusión, la presente revisión integrativa sintetiza con rigor metodológico la evidencia más sólida disponible sobre los perfiles histomorfológicos, inmunohistoquímicos e inmunológicos del cáncer de mama en portadoras de mutaciones germinales *BRCA1* y *BRCA2*. Los tumores *BRCA1* se caracterizan por un fenotipo biológicamente agresivo, combinado con un microambiente inmunogénico único: sobreexpresión exclusiva de PD-L1 y PD-1, firma T cell-inflamed enriquecida y carga elevada de neoantígenos. Los tumores *BRCA2* exhiben predominio luminal, grado variable, y un microambiente inmunitario no inflamado. La integración del estado mutacional germinal *BRCA1/2* con la caracterización histopatológica completa —incluyendo grado de Nottingham, índice Ki-67, perfil IHQ y evaluación estandarizada de TILs conforme a las directrices del Grupo de Trabajo Internacional— y con el análisis del microambiente inmunitario tumoral constituye el estándar emergente de la oncología de precisión en el cáncer de mama hereditario. El reconocimiento preciso de estas diferencias no es un ejercicio académico: es el fundamento sobre el cual cada portadora de mutación *BRCA* debe recibir la estrategia terapéutica que su biología específica requiere.

REFERENCIAS

1. Lee A, Moon BI, Kim TH. *BRCA1*/*BRCA2* pathogenic variant breast cancer: Treatment and prevention strategies. Ann Lab Med. 2020 Mar;40(2):114–21. https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.2.114

2. Nguyen L, W M Martens J, Van Hoeck A, Cuppen E. Pan-cancer landscape of homologous recombination deficiency. Nat Commun. 2020 Nov 4;11(1):5584. https://doi.org/10.1038/s41467-020-19406-4
3. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in *BRCA1/2*-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. Nat Med. 2018 May;24(5):628–37. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7
4. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCA1/2* and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1250–68. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159
5. Wen WX, Leong CO. Association of *BRCA1*- and *BRCA2*-deficiency with mutation burden, expression of PD-L1/PD-1, immune infiltrates, and T cell-inflamed signature in breast cancer. PLoS One. 2019 Apr 25;14(4):e0215381. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215381
6. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. J Adv Nurs. 2005 Dec;52(5):546–53. https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
7. Hodgson A, Turashvili G. Pathology of hereditary breast and ovarian cancer. Front Oncol. 2020 Sep 29;10:531790. https://doi.org/10.3390/fonc.2020.531790
8. Chen X, Qian X, Xiao M, Zhang P. Survival outcomes and efficacy of platinum in early breast cancer patients with germline *BRCA1* or *BRCA2* mutation: A multicenter retrospective cohort study. Breast Cancer (Dove Med Press). 2023 Sep 4;15:671–82. https://doi.org/10.2147/bctt.s423330
9. Lønning PE, Nikolaienko O, Pan K, Kurian AW, Eikesdal HP, Pettinger M, et al. Constitutional *BRCA1* methylation and risk of incident triple-negative breast cancer and high-grade serous ovarian cancer. JAMA Oncol. 2022 Nov 1;8(11):1579–87. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.3846
10. Parger AM, Gebhart P, Muhr D, Singer CF, Tan YY. Treatment patterns, clinical outcomes and quality of life in *BRCA1/2*-associated breast cancer patients: A retrospective analysis. Curr Oncol. 2025 May 2;32(5):269. https://doi.org/10.3390/curroncol32050269
11. Bartow BB, Siegal GP, Yalniz C, Elkhanany AM, Huo L, Ding Q, et al. Mutations in homologous recombination genes and loss of heterozygosity status in advanced-stage breast carcinoma. Cancers (Basel). 2023 Apr 28;15(9):2524. https://doi.org/10.3390/cancers15092524
12. Sønderstrup IMH, Jensen MB, Ejlertsen B, Eriksen JO, Gerdes AM, Kruse TA, et al. Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and association with prognosis in *BRCA*-mutated breast cancer. Acta Oncol. 2019 Mar;58(3):363–70. https://doi.org/10.1080/0284186x.2018.1539239
13. Metzger Filho O, Stover DG, Asad S, Ansell PJ, Watson M, Loibl S, et al. Association of immunophenotype with pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: A secondary analysis of the BrighTNess phase 3 randomized clinical trial: A secondary analysis of the BrighTNess phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2021 Apr 1;7(4):603–8.
14. Tung N, Arun B, Hacker MR, Hofstatter E, Toppmeyer DL, Isakoff SJ, et al. TBCRC 031: Randomized phase II study of neoadjuvant cisplatin versus doxorubicin-cyclophosphamide in germline *BRCA* carriers with HER2-negative breast cancer (the INFORM trial). J Clin Oncol. 2020 May 10;38(14):1539–48. https://doi.org/10.1200/jco.19.03292
15. Zhu Y, Li Y, Liu W, Zhou R, Tse LA, Wang Y, et al. Efficacy and safety of treatment regimens for patients with metastatic, locally advanced, or recurrent breast cancer carrying *BRCA1*/*BRCA2* pathogenic variants: A network meta-analysis. Front Oncol. 2023 Feb 14;13:1080297. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1080297
16. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation. N Engl J Med. 2018 Aug 23;379(8):753–63. https://doi.org/10.1056/nejmoa1802905
17. Yadav S, Boddicker NJ, Na J, Polley EC, Hu C, Hart SN, et al. Contralateral breast cancer risk among carriers of germline pathogenic variants in ATM, *BRCA1*, *BRCA2*, CHEK2, and PALB2. J Clin Oncol. 2023 Mar 20;41(9):1703–13. https://doi.org/10.1200/jco.22.01239
18. Dilmac S, Ozpolat B. Mechanisms of PARP-inhibitor-resistance in *BRCA*-mutated breast cancer and new therapeutic approaches. Cancers (Basel). 2023 Jul 16;15(14):3642. https://doi.org/10.3390/cancers15143642
19. Voutsadakis IA, Stravodimou A. Homologous recombination defects and mutations in DNA damage response (DDR) genes besides *BRCA1* and *BRCA2* as breast cancer biomarkers for PARP inhibitors and other DDR targeting therapies. Anticancer Res. 2023 Mar;43(3):967–81. Available from:. https://doi.org/10.21873/anticanres.16241