

SESIONES CIENTÍFICAS

La infiltración linfocitaria (TILs) como factor pronóstico en pacientes con cáncer de mama Triple Negativo que realizan quimioterapia neoadyuvante

Melisa Vivacqua,*

Noelia Hobaica,*

Valeria Méndez Ortiz,*

Diego Valenzuela,*

Elisa Castelletto,**

A. Fernández,***

Francisco Terrier,*

Luis A. Barbera*

RESUMEN

Introducción

Los cánceres de mama Triple Negativo representan entre el 12 y el 17% de todos los carcinomas mamarios. Son un grupo heterogéneo con diferentes subgrupos.

La reacción inflamatoria que produce el huésped como respuesta a la enfermedad puede cuantificarse a través de la infiltración linfocitaria intratumoral (TILs).

Objetivos

Evaluar la infiltración linfocitaria intratumoral (TILs) como factor pronóstico independiente en las core biopsias de las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo que fueron sometidas a quimioterapias neoadyuvantes.

Relacionarla con la respuesta patológica obtenida luego de la cirugía.

Material y método

Se seleccionaron retrospectivamente pacientes con carcinoma de mama Triple Negativo que realizaron quimioterapia neoadyuvante en la Unidad

* Unidad de Mastología de la Clínica Breast y del Hospital Italiano de La Plata

**Anatomía Patológica del Hospital Italiano de la Ciudad de La Plata

*** Anatomía Patológica de la Clínica Breast de la Ciudad de La Plata

Correo electrónico de contacto:
melisavivacqua@gmail.com

de Mastología de la Clínica Breast y en el Hospital Italiano de la Ciudad de La Plata entre los años 2014 y 2017.

Se obtuvo una muestra de 36 pacientes.

Resultados

Sobre un total de 36 pacientes, 24 mostraron TILs estromales menores al 50% y 12 mayores o iguales al 50%.

El 16,7% de los tumores con TILs menores al 50% y la mitad de los tumores con TILs mayores o iguales al 50% presentaron una Respuesta Patológica Completa (RPC) post tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

En relación con los TILs intratumorales, 6 tumores de 32 con TILs menores al 50% (18,8%) y 4 de 4 (100%) con TILs > o iguales al 50% presentaron una Respuesta Patológica Completa (RPC) post tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

Conclusiones

En nuestra serie de casos, observamos que existe relación entre el porcentaje de TILs y la respuesta patológica obtenida luego de la realización del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, siendo un factor pronóstico en las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo.

Palabras clave

Cáncer de mama. Cáncer de mama Triple Negativo. Infiltración linfocitaria intratumoral.

SUMMARY

Introduction

Triple Negative breast cancers account for between 12 and 17% of all breast carcinomas. They are a heterogeneous group with different subgroups.

The inflammatory reaction produced by the host in response to the disease can be quantified through intratumoral lymphocyte infiltration (TILs).

Objectives

To evaluate intratumoral lymphocyte infiltration (TILs), as an independent prognostic factor, in the core biopsies of patients with Triple Negative breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapies.

To relate it to the pathological response obtained after surgery.

Materials and method

Patients with Triple Negative breast carcinoma who underwent neoadjuvant chemotherapy in the Mastology Unit of the Breast Clinic and the Italian Hospital of La Plata were retrospectively selected between the years 2014 and 2017.

A sample of 36 patients was obtained.

Results

Out of a total of 36 patients, 24 showed stromal TILs less than 50% and 12 greater than or equal to 50%.

16.7% of tumours with TILs less than 50% and half of tumours with TILs greater than or equal to 50% presented a complete pathological response after neoadjuvant chemotherapy treatment.

In relation to intratumoral TILs, 6 tumors of 32 with TILs less than 50% (18.8%) and 4 of 4 (100%) with TILs \geq 50% presented a complete pathological response after neoadjuvant chemotherapy treatment.

Conclusions

In our series of cases, we observe that there is a relationship between the percentage of TILs and the pathological response obtained after treatment with neoadjuvant chemotherapy, being a prognostic factor in patients with triple negative breast cancer.

Key words

Breast cancer. Triple Negative breast cancer. Intratumoral lymphocyte infiltration.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama Triple Negativo se define como aquel cáncer que presenta ausencia de receptores de estrógeno, de progesterona y de sobreexpresión de la proteína HER2-NEU. Representa aproximadamente entre el 12% y el 17% de todos los cánceres de mama.¹

Es, en sí mismo, una patología heterogénea que engloba bajo el mismo nombre un espectro de entidades con marcadas diferencias genéticas, histológicas y clínicas. La mayoría de los cánceres de mama Triple Negativos son de alto grado histológico y presentan un comportamiento agresivo, aunque también existen variantes más indolentes y de bajo grado.²

Representa hoy un gran interrogante saber específicamente qué tipo de enfermedad tiene cada paciente. Perou y posteriormente Lehmann fueron los autores que más han estudiado este tipo de cáncer de mama creando la clasificación molecular del cáncer de mama Triple Negativo.^{3,4}

Según su expresión génica, a los cánceres de mama Triple Negativos se los clasifica en seis subtipos moleculares:

- “Basal like 1”
- “Basal like 2”
- “Mesenquimatoso”(M)
- “Mesenquimatoso stem cell-like” (MSL)
- “Inmunomodulador”(IM)
- “Luminal receptor de andrógenos-like” (LAR)

Los subtipos Basal-like 1 y 2 se caracterizan por expresar genes asociados con la proliferación celular, presentando alta tasa de replicación celular y, consecuentemente, alta tasa de respuesta a los tratamientos quimioterápicos.

El tipo Inmunomodulador se caracteriza por alteraciones en la cascada de señalización de las células inmunes, con infiltración linfocitaria en el estroma celular, siendo en su mayoría de alto grado. La marcada infiltración linfocitaria se correlaciona con buena sensibilidad a la quimioterapia y consecuente mejor pronóstico.

El tipo Mesenquimatoso stem-cell like y el Mesenquimatoso comparten genes implicados en la transición epitelio-mesenquimatoso, factores de crecimiento, e-cadherina, b-catenina, de proliferación, motilidad y diferenciación celular. La variedad Mesénquima stem cell like presenta una

menor expresión de genes asociados con la proliferación celular, marcadores específicos de células mesenquimáticas y baja expresión de claudinas (3, 4 y 7); a este subgrupo pertenece el carcinoma Triple Negativo “bajo en claudinas”. La variedad Mesenquimatoso, por su parte, es un carcinoma altamente desdiferenciado, con características mesenquimáticas/sarcomatoides o escamosas que presentan gran quimiorresistencia.

El subtipo LAR, el cual es el más definido dentro de los cánceres de mama Triple Negativos, muestra expresión aumentada del receptor de andrógeno activado, presentando sensibilidad al antagonista androgénico. Dentro de este subtipo, se encuentra el carcinoma apocrino y lobulillar pleomórfico. La quimiosensibilidad suele ser baja y los pacientes suelen presentar menor período libre de enfermedad.⁵

La mayor sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad se obtiene en pacientes que presentan los genotipos Basal like 1, Inmunomodulador y Mesenquimatoso stem cell, siendo los de menos sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad los Basal like 2, Mesenquimatosos y Andrógeno like.

Esta gran heterogeneidad tumoral se ve reflejada en la ausencia de un tratamiento quimioterápico específico para cada uno de ellos, siendo el estándar de tratamiento en estos tipos de cánceres de mama el uso de quimioterápicos no específicos.

A pesar de esto, se ha observado que la respuesta inmunológica del huésped, reflejada por la infiltración linfocitaria tumoral (TILs),^{6, 7} es una variable constante e independiente para predecir la respuesta al tratamiento y, consecuentemente, el pronóstico de la enfermedad.

La comunicación celular entre diferentes subgrupos de leucocitos –que incluye linajes mieloides, macrófagos asociados a tumor con propiedades pro o anti tumorales, leucocitos T helper, linfocitos citotóxicos, células T reguladoras, células B, células dendríticas y derivados de los supresores mieloides– desempeña un papel central en la configuración del microambiente a través de los factores que producen esos subgrupos, los cuales, por lo tanto, influyen en las actividades anti o pro tumorales en el microambiente neoplásico.

Aunque este diálogo es un complejo mecanismo molecular del cual queda mucho por investigar, el grado de infiltración linfocitaria observado por la simple tinción con hematoxilina y eosina en una sección tumoral ha demostrado que tiene valor como factor pronóstico y predictivo en los cánceres de mama Triple Negativos y en aquellos que sobreexpresan la proteína HER2; y se postula que son los tratamientos citotóxicos, como la quimioterapia y la radioterapia, los que fuerzan el aumento de la actividad del sistema inmune. En este contexto, una mayor respuesta inmune

antitumoral produciría mayor control sobre la heterogeneidad de las células tumorales.

El infiltrado linfocitario ha sido descrito como intratumoral y estromal. Los TILs intratumorales se definen como los linfocitos que están presentes en los nidos de las células tumorales teniendo una relación célula-célula sin estroma entre ellos, estando en contacto directo con las células neoplásicas. Por su parte, los TILs estromales están dispersos en el estroma entre las células tumorales y no en contacto directo con ellas. La distinción entre ambos es meramente descriptiva y artificial, ya que distan mucho de ser estructuras inertes; por el contrario, su constante actividad es la que genera el microambiente tumoral.

A los fines diagnósticos con la técnica de hematoxilina y eosina, los TILs estromales representan un parámetro superior y más reproducible, presentando menor variabilidad interobservador, mientras que los TILs intratumorales presentan mayor dificultad diagnóstica sin brindar mayor información.

En el presente trabajo partimos de la siguiente *hipótesis*: los cánceres de mama Triple Negativos que presentan alto porcentaje de infiltrado linfocitario (TILs) tienen mejor respuesta a los tratamientos quimioterápicos neoadyuvantes obteniendo mayor tasa de Respuesta Patológica Completa (RPC).

OBJETIVO

- Evaluar la infiltración linfocitaria intratumoral (TILs), como factor pronóstico independiente en las core biopsias de las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo que fueron sometidas a quimioterapias neoadyuvantes
- Relacionarla con la respuesta patológica obtenida luego de la cirugía.

MATERIAL Y MÉTODO

Se presenta un estudio transversal de una cohorte de 36 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama Triple Negativo que realizaron el tratamiento completo de la patología: quimioterapia neoadyuvante, cirugía posterior y eventual tratamiento radiante, en la Unidad de Mastología de la Clínica Breast y del Hospital Italiano de la Ciudad de La Plata, entre los años 2014 a 2017.

La indicación médica de realizar tratamiento quimioterápico neoadyuvante se llevó a cabo durante los ateneos médicos semanales interdisciplinarios integrados por médicos mastólogos, patólogos, imagenólogos, radioterapeutas, oncólogos y psicooncólogos. En la mayoría de los casos, tal decisión se justificó por el tamaño tumoral y el estado ganglionar de las pacientes. El tratamiento quimioterápico fue con antraciclinas y taxanos.

Las biopsias core fueron realizadas en la institución bajo guía ecográfica con agujas de 12 G y analizadas por médicos patólogos del equipo.

La medición de los linfocitos intratumorales y estromales se llevó a cabo según las recomendaciones de la guía de procedimiento realizada por R. Salgado y col.⁸ en el año 2014:

- El porcentaje de TILs del estroma debe medirse tomando el área de tejido estromal (área ocupada por las células inflamatorias mononucleares sobre el total del área intratumoral), no el número de células estromales.
- Los TILs deben medirse dentro de los bordes del tumor invasor.
- Deben excluirse los TILs fuera del borde tumoral y los de alrededor del CDIS y de los lóbulos mamarios normales.
- Deben excluirse los TILs ubicados dentro de zonas con artefacto de técnica, necrosis y zonas de hialinización.
- Todas las células mononucleares (incluidas linfocitos y células plasmáticas) deben ser cuantificadas, pero los linfocitos polimorfonucleares deben ser excluidos.
- Una sección por paciente es considerado suficiente.
- Las piezas completas se prefieren a las biopsias cuando sea posible. Las biopsias pueden utilizarse para las pacientes que realizan neoadyuvancia.
- Debe realizarse una evaluación de la media del área de los TILs, sin concentrarse en las zonas más calientes (hotspots).
- El grupo de este trabajo consensuó que la medición de los TILs puede proveer información biológica más relevante cuando es medido como una variable continua, aunque los patólogos deberían informar con el mayor detalle que puedan brindar.
- Los TILs deberían evaluarse como parámetro continuo. El porcentaje de TILs estromales es un parámetro semicuantitativo para esta medición: por ejemplo, 80% de TILs estromales significa que el 80% del área estromal muestra infiltrado denso mononuclear.

- No es posible afirmar cuál es el valor a partir del cual se considera relevante, ya que se necesita más evidencia, pero se sugiere, por el momento, un valor de entre 50 y 60%.

La técnica utilizada fue la coloración con hematoxilina-eosina, expresándose los valores de infiltración linfocitaria como porcentaje, tomándose como punto de corte el valor de 50%.

La Respuesta Patológica Completa (RPC) se definió como la ausencia de componente invasor tanto en la mama operada como en los ganglios axilares resecados durante la cirugía.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer Triple Negativo realizado a partir de biopsias con aguja gruesa.
- Pacientes que hayan realizado tratamiento quimioterápico neoadyuvante.
- Pacientes que hayan realizado el tratamiento completo o al menos el 80% del mismo.

Criterios de exclusión

- Pacientes metastásicas al momento del diagnóstico de tumor inicial.
- Tumores multicéntricos, multifocales o bilaterales con inmunohistoquímica discordante.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer y embarazo.
- Pacientes con recidivas locales de cáncer de mama.

Se utilizó la prueba de “chi cuadrado” con corrección de Yates para comparar las respuestas patológicas completas post tratamientos quimioterápicos según la infiltración linfocitaria intratumoral y estromal.

Además, se analizaron a través del “t-Student” las características que existen entre tumores con Respuesta Patológica Completa (RPC) y Respuesta Patológica Incompleta (RPI) según el grado de infiltración linfocitaria.

RESULTADOS

La Tabla I muestra las características de los tumores con Respuesta Patológica Completa (RPC) e Incompleta post tratamiento quimioterápico neoadyuvante y las características del porcentaje de infiltración tumoral linfocitaria intratumoral y estromal.

Tabla I. Características de los tumores con Respuesta Patológica Completa (RPC) e Incompleta post tratamiento quimioterápico neoadyuvante y características del porcentaje de infiltración tumoral linfocitaria intratumoral y estromal

Intratumorales	TILs				Mann-Whitney	p
	< 50 N=32		≥50 N=4			
	X	sd	X	sd		
Edad	49,2	2,2	46,2	4,0	-	-
	N	%	N	%	X2	
Tamaño tumoral						
<20 mm	0	0,0	1	25,0	-	-
20 mm < 50mm	24	75,0	2	50,0		
> 50 mm	8	25,0	1	25,0		
Ki-67						
1-13%	2	6,3	0	0,0	-	-
14% - 25%	4	12,5	0	0,0		
25%- 100%	26	81,3	4	100,0		
Tipo de cirugía						
Mastectomía	18	56,3	0	0,0	-	-
Cuadrantectomía	14	43,8	4	100,0		
Estadio						
IIA	8	25,0	2	50,0	-	-
IIB	8	25,0	0	0,0		
IIIA	11	34,4	2	50,0		
IIIB	5	15,6	0	0,0		

Continúa

Tabla I. Características de los tumores con Respuesta Patológica Completa (RPC) e Incompleta post tratamiento quimioterápico neoadyuvante y características del porcentaje de infiltración tumoral linfocitaria intratumoral y estromal. *Continuación*

Intratumorales	TILs				Mann-Whitney	p
	< 50 N=32		≥50 N=4			
	X	sd	X	sd		
Respuesta						
	Completa N=11		Incompleta N=25		Mann-Whitney	p
	X	sd	X	sd		
Edad	47,0	3,5	49,7	2,4	-0,72	0,470
	N	%	N	%	X2	
Tamaño tumoral						
<20 mm	1	9,1	0	0,0	3,77	0,151
20 mm - <50 mm	6	54,5	20	80,0		
>50 mm	4	36,4	5	20,0		
Ki-67						
1-13%	0	0,0	2	8,0	1,04	0,592
14% - 25%	1	9,1	3	12,0		
25% - 100%	10	90,9	20	80,0		
Tipo de cirugía						
Mastectomía	4	36,4	14	56,0	1,17	0,278
Cuadrantectomía	7	63,6	11	44,0		
Estadio						
IIA	4	36,4	6	24,0	3,11	0,374
IIB	2	18,2	6	24,0		
IIIA	5	45,5	8	32,0		
IIIB	0	0,0	5	20,0		

Sobre un total de 36 pacientes, 24 mostraron TILs estromales menores al 50% y 12 mayores o iguales al 50%. El 16,7% de los tumores con TILs menores al 50% y la mitad de los tumores con TILs mayores o iguales al 50% presentaron una Respuesta Patológica Completa (RPC) post tratamiento

quimioterápico neoadyuvante. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (χ^2 gl1= 4,43, $p < 0,035$, p Yates $< 0,087$). (Tabla II)

En relación con los TILs intratumorales, 6 tumores de 32 con TILs menores al 50% (18,8%) y 4 de 4 (100%) con TILs $>$ o iguales al 50% presentaron una Respuesta Patológica Completa (RPC) post tratamiento quimioterápico neoadyuvante. Esta diferencia fue altamente significativa (χ^2 gl1= 11,70, $p < 0,006$, p Yates $< 0,005$). (Tabla II)

Tabla II. TILs Estromales e Intratumorales, Respuesta Patológica Completa (RPC) e Incompleta (RPI)

	< 50%. N=24		>= 50%. N=12		c2 gl1	p	p=Yates
	N	%	N	%			
TILs Estromales							
RPC	4	16,7	6	50,0	4,43	0,035	0,087
RPI	20	83,3	6	50,0			
TILs Intratumorales		N=32		N=4			
RPC	6	18,8	4	100,0	11,7	0,006	0,005
RPI	26	81,2	0	0,0			

Referencias: RPI: Respuesta Patológica Incompleta. RPC: Respuesta Patológica Completa.

DISCUSIÓN

En el presente estudio observamos que los tumores mamarios con TILs mayores al 50% presentan una mayor frecuencia de respuesta patológica completa en el sentido de la hipótesis planteada, tanto en la infiltración estromal como intratumoral.

Existen tantos cánceres de mama como pacientes, y es precisamente esta interacción que se produce entre el tumor y el sistema inmunitario el futuro sobre el tratamiento del cáncer. El microambiente tumoral es un lecho heterogéneo y la respuesta del huésped a través de las células inmunitarias y del infiltrado tumoral podría predecir cuáles pacientes serían capaces de responder de forma más adecuada al tratamiento y, por consiguiente, poder obtener mejor sobrevida.

Los TILs como marcadores de la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped demuestran que, si bien el tratamiento quimioterápico de elección para las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo es estandarizado, la respuesta al mismo es individual.

En nuestra serie, observamos que aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer de mama Triple Negativo con valores de TILs estromales de 50% o más en las biopsias diagnósticas a las que se les realiza tratamiento quimioterápico neoadyuvante obtienen, luego del mismo, una tasa de

Respuesta Patológica Completa (RPC) en el 50% de las piezas quirúrgicas. En comparación con la tasas esperables de Respuesta Patológica Completa (RPC) en los carcinomas Triple Negativos en general, la cual es del 30% aproximadamente, podemos afirmar que, según nuestra serie de casos, la medición del infiltrado linfocitario estromal sería un factor predictivo de respuesta patológica que brindaría información *a priori* de la respuesta inmune del huésped.

Dentro de nuestro universo de casos estudiados observamos, además, que, en aquellos tumores con altos índices de proliferación celular –Ki 67 mayor al 25%–, el porcentaje de TILs estromales mayores o iguales al 50% se vio incrementado, hallándose solo un caso con Ki 67 menor de 14% y TILs estromales elevados.

En el análisis de los estadios tumorales, observamos que el porcentaje más elevado de TILs mayores al 50% con Respuesta Patológica Completa (RPC) aparece en el grupo del Estadio IIIB. Esta relación desaparece a partir del Estadio IIIC.

Paralelamente, interpretamos que la relación TILs y volumen tumoral disminuye en los tumores de mayor volumen, observándose que los tumores agrupados en el subgrupo “T4” no lograron obtener Respuesta Patológica Completa (RPC) a pesar de observarse en cuatro de ellos TILs mayores al 50%.

En su estudio, Denket *et al.*⁹ dividen a la infiltración linfocitaria intratumoral en baja (0-10%), intermedia (11-50%) y alta (> 50%). En dicho estudio, señalan que obtuvieron Respuesta Patológica Completa (RPC) luego de realizar quimioterapia neoadyuvante el 31% de los pacientes agrupados en el grupo bajo e intermedio y el 50% pertenecientes al grupo de alta infiltración, coincidiendo con nuestra muestra.

Por su parte, Loi *et al.*,¹⁰ en su estudio fase III sobre quimioterapia, demostraron que, independientemente del esquema utilizado, el pronóstico mejoraba a medida que la infiltración linfocitaria era mayor, reduciéndose un 17% la tasa de recaída por cada 10% de aumento de la infiltración linfocitaria.

Dentro de los estudios nacionales, Amart *et al.*,¹¹ del Instituto A. Fleming, estudiaron la infiltración linfocitaria intratumoral en los tumores Triple Negativos como factor pronóstico y la relación que existe con la sobrevida luego de realizar quimioterapia. Coincidiendo con nuestro análisis, en su serie demostraron que los TILs son un factor pronóstico independiente de sobrevida. Por otra parte, clasificaron su muestra en tres grupos: aquellos con infiltración linfocitaria <20%; un grupo intermedio que agrupa aquellos con una infiltración entre 20 y 40%; y los que presentaron TILs > al 50%. En este último grupo, la sobrevida fue mayor. Pese a que uno de los objetivos de este trabajo fue la evaluación de la sobrevida libre de

enfermedad –siendo, en este sentido, diferente al nuestro–, es sabido que la relación entre la respuesta patológica post tratamiento neoadyuvante y la sobrevida libre de enfermedad es directa, razón por la cual, coincidimos al afirmar que la infiltración linfocitaria está relacionada con la sobrevida en las pacientes con cáncer de mama Triple Negativo.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio mostró la relación que existe entre el porcentaje de TILs y la respuesta patológica obtenida luego de realizado el tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

Debido a esto, creemos que no solo es necesario estudiar las características biológicas tumorales, sino también cómo el sistema inmune del huésped responde al crecimiento anárquico de las células neoplásicas, y así sumar herramientas para conocer el pronóstico de los distintos tumores de mama Triple Negativo.

Consideramos oportuno profundizar este estudio con más pacientes para obtener datos que puedan ser extrapolados a la población general.

REFERENCIAS

1. Fresia *et al.* Triple-negative breast cancer: the importance of molecular and histologic subtyping, and recognition of low-grade variants. *NPI Breast Cancer* 2016; 2: 16036. doi:10.1038/npjbcancer.2016.36; published online 16 November 2016.
2. Clinicopathological features of nonspecific invasive breast cancer according to its molecular subtypes. *Exp Oncol* 2016 Jun; 38 (2): 122-7.
3. Perou *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000 august; 406 (17).
4. Astvatsaturyan K. Androgen receptor positive triple negative breast cancer: Clinicopathologic, prognostic, and predictive features. *PLoS One* 2018 Jun; 8; 13 (6): e0197827. doi: 10.1371/journal.pone.0197827. eCollection 2018.
5. Foulkes *et al.* Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1938-48.
6. Ahn SG. Current Issues and Clinical Evidence in Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer. *J Pathol Transl Med* 2015 Sep; 49 (5): 355-63.
7. Adams S. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) improve prognosis in patients with Triple Negative breast cancer (TNBC). *Oncol Immunology* 2015 September; 4: 9, e985930; © 2015 Taylor & Francis Group, LLC.
8. Salgado *et al.* The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology* 2014 Sept.; 26: 259-27. doi:10.1093/annonc/mdu450 Published on line 11 September 2014.
9. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Muller BM, Komor M and Budczies J, rb-Esfahani S, Kronenwett R, Hanusch C *et al.* Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (1): 105-13.
10. Loi S. Prognostic and Predictive Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in a Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trial in Node-Positive Breast Cancer Comparing the Addition of Docetaxel to Doxorubicin With Doxorubicin-Based Chemotherapy: BIG 02-98.
11. Amart. Los linfocitos estromales intratumorales (TILs) como factor pronóstico en tumores primarios de mama Triple Negativos. *Revista Argentina de Mastología* 2018; 37: 134.

DEBATE

Dr. Bustos: Muchas gracias, doctora. Queda abierta la discusión del trabajo. ¿Alguna pregunta?

Dra. Frahm: El trabajo está muy bien hecho, y los felicito. Un pequeño comentario. Cuando nosotros hablamos de TILS hoy, se habla de los TILS estromales, no de los intratumorales. El hallazgo es morfológico y se hace por porcentajes. Cada vez más vamos a ir hablando de los TILS intratumorales, de los estromales y de todo los demás. Sobre esta base, vamos a ir avanzando con los casos Triple Negativos y demás. Felicitaciones.

Dra. Vivacqua: Muchas gracias.

Dr. Coló: Felicitaciones por el trabajo y por el diseño. Mi pregunta es: ustedes tomaron los TILS de la punción, ¿hicieron la correlación con los TILS del resultado final de la biopsia?

Dra. Vivacqua: Eso queda para un futuro trabajo, en este no lo hicimos. Nuestra idea en este trabajo era ver la respuesta patológica completa. Pero, sin ninguna duda, va a ser tarea para mejorar este trabajo y completarlo.

Dr. Bustos: Como dijeron los doctores, estamos de acuerdo en que el trabajo es muy bueno, muy completo y muy prolijo. Lo único que te quería preguntar era si a todos les hicieron el mismo esquema de neoadyuvancia.

Dra. Vivacqua: Sí, todas las pacientes recibieron antraciclina y taxanos. En las pacientes que pudimos, hicimos dosis densa, pero el tratamiento fue el mismo.

Dr. Bustos: ¿Investigaron las mutaciones genéticas?

Dra. Vivacqua: Ojalá pudiéramos. Cada vez estamos haciéndolo más, pero este estudio fue corte en el 2014-2017 y, en ese momento, era un subgrupo muy menor el que podíamos estudiar. Ahora, afortunadamente, cada vez más pedimos mutaciones y paneles genéticos, pero propiamente para este estudio no se investigó.

Dr. Bustos: Muchas gracias, doctora.