

SESIÓN CIENTÍFICA

Los linfocitos infiltrantes tumorales (TILs) como factor predictivo de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama.

María Carolina Feldman¹,
Martina Nesprias², Paula
Micone³, María Belen Castro
Fuentes¹, Solana Ceretti⁴,
Julietta Serra⁵, María Inés
Bianconi⁶, Claudio Storino^{1,3}

RESUMEN

Introducción

Los linfocitos estromales intratumorales (TILs) son un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QNA) y un factor pronóstico en Cáncer de mama (CM) Triple Negativo y HER2 positivo, con un rol menos establecido en los tumores RH positivos.

Objetivo

Evaluar la correlación entre TILs y la respuesta a la QNA en todos los subtipos de CM. Evaluar la sobrevida libre de evento (SLE) según TILs.

Material y método

Estudio descriptivo retrospectivo de 107 pacientes con CM que recibieron QNA y posterior cirugía entre 2009- 2019, en el Hospital Durand. Consideramos tumores ricos en infiltrado linfocitario aquellos con TILs estromales $\geq 50\%$ en las biopsias histológica previo al tratamiento. Realizamos un análisis estadístico de regresión logística para evaluar asociación entre TILs y respuesta patológica completa (pCR), respuesta clínica completa (cCR) y SLE.

1 Sección Patología Mamaria del 3 Servicio de Tocoginecología; 2 Servicio de Anatomía Patológica; 6 Servicio de Oncología. Hospital Dr. Carlos G. Durand. 4 Servicio de Tocoginecología, Hospital Alemán. 5 Servicio de Tocoginecología, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

Correo electrónico: dracarolinafeldman@gmail.com

Resultados

En el análisis univariable, los TILs $\geq 50\%$ se asociaron a mayor tasa de pCR (OR 5.35 [IC95% 1.80-15.86]) y cCR (OR 0.18 [0.70-0.50]). En el análisis multivariable, los tumores ricos en TILs (OR 5.45 [1.32-22.5]) y con receptores hormonales (RH) negativos (OR 0.15 [0.03-0.68]) se asociaron en forma significativa a mayor pCR. No hubo asociación estadísticamente significativa entre los tumores ricos en TILs luminales o HER2 positivos y la tasa de pCR. Tumores con TILs $\geq 50\%$ (OR 3.67, [1.15-11.74]), RH negativos (OR 0.24 [0.08-0.71]) y HER2 positivos (OR 4.07 [1.18-13.9]) se asociaron a mayor cCR. No hubo asociación significativa entre TILs y SLE.

Conclusiones

Los TILs son predictores de respuesta a la neoadyuvancia en tumores con RH negativos.

Palabras Clave

‘Cáncer de mama’, ‘TILs’, ‘linfocitos infiltrantes tumorales’, ‘neoadyuvancia’, ‘Respuesta patológica completa’

ABSTRACT

Introduction

Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are predictive for response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) and have a prognostic value in Triple Negative and HER2 positive Breast Cancer (BC), and their role in Luminal like tumors is less clear.

Objective

The assessment of the association of stromal TILs with response to NAC in patients with all breast cancer subtypes. The assessment of the event-free survival (EFS) according to TILs.

Material and method

Retrospective observational study of 107 patients with BC, who received NAC and subsequent surgery, between 2009-2019, at the Durand Hospital. We consider a tumor with high lymphocytes infiltration with stromal TILs $\geq 50\%$ in pre-treatment histological biopsies. We performed logistic regression analysis to assess the association between TILs and pathological complete response (pCR), clinical complete response (cCR) and EFS.

Results

In a univariate analysis, there was a significant correlation of TILs $\geq 50\%$ with increased pCR (OR 5.35 [95% CI 1.80-15.86]) and cCR (OR 0.18 [0.70-0.50]). In a multivariable analysis, the high TILs (OR 5.45 [1.32-22.5]) and negative hormone-receptor (RH) (OR 0.15 [0.03-0.68]) were both associated with a higher pCR. There wasn't a statistically significant association between Luminal or HER2-positive tumors with high TILs and the rate of pCR. There was a significant association between cCR and TILs $\geq 50\%$ (OR 3.67, [1.15-11.74]), negative RH (OR 0.24 [0.08-0.71]) and HER2 positive (OR 4.07 [1.18-13.9]). There was no significant association between TILs and SLE.

Conclusions

Our study make witness the clinical relevance of TILs as a predictor of response to neoadjuvant therapy in tumors with negative HR.

Key words

'Breast Cancer', 'TILs', 'Tumor Infiltrating Lymphocytes', 'neoadjuvant', 'pathologic complete response'.

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia neoadyuvante consiste en el tratamiento sistémico previo a la cirugía y al manejo loco regional del Cáncer de Mama (CM). Es el tratamiento inicial de elección del CM localmente avanzado, pero su indicación se extiende cada vez más a tumores infiltrantes operables de inicio. En efecto, la neoadyuvancia permite reducir el volumen tumoral y así lograr, en algunos casos, convertir un tumor inicialmente inoperable en candidato a cirugía, o también facilitar la cirugía conservadora en aquellos tumores donde la mastectomía era inevitable antes del tratamiento sistémico.^{1,2} Además, posibilita la evaluación in vivo de la quimio sensibilidad del tumor, y permite lograr en ciertos pacientes una respuesta patológica completa (pCR), que es un factor de buen pronóstico.^{3,4}

Varios estudios han demostrado que aquellos pacientes con respuesta patológica completa luego del tratamiento neoadyuvante de tumores Triple Negativos y HER2 positivos, tendrían una mayor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.^{2,5-9} Ciertas características del tumor, como el alto grado histológico, la ausencia de receptores Hormonales, la sobreexpresión de HER 2 y la elevada proliferación tumoral, son considerados predictores de respuesta a la quimioterapia. De la misma manera, estudios sugieren la relevancia clínica del infiltrado linfocitario tumoral (TIL) como biomarcador inmunológico en el CM. En efecto, existe evidencia que demuestra que el un mayor recuento de TILs en la biopsia histológica del tumor de mama previo al tratamiento, es predictor de mayor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.¹⁰⁻¹²

El sistema inmune cumple un papel fundamental en el control del desarrollo y la progresión del cáncer.¹³ Existe una compleja interacción entre las células inmunes del huésped y el tumor. La transformación neoplásica induce respuestas inmunes innatas y adaptativas que permiten eliminar las células tumorales o potencialmente oncogénicas y controlar así el desarrollo tumoral.¹⁴ Este proceso dinámico, también conocido como immunoedición del cáncer, se compone de tres fases: eliminación, equilibrio y escape.¹⁵ En situaciones donde la eliminación de las células tumorales es incompleta, la transformación neoplásica se escapa entonces del control inmunológico y esto determina la progresión tumoral.^{16,17} A su vez, los tratamientos citotóxicos, como son la quimioterapia y la radioterapia, podrían estimular la respuesta inmune antitumoral, contribuyendo a una óptima eficacia terapéutica y logrando un mayor control de la enfermedad.¹⁸⁻²⁰ Esta hipótesis está respaldada por varios estudios que sugieren que el infiltrado linfocitario tumoral es un potencial factor

pronóstico y predictivo de respuesta a la quimioterapia en el CM.^{10-11,18-20,24-27}

La respuesta inmune se encuentra sostenida principalmente por los linfocitos infiltrantes tumorales. Entre ellos podemos distinguir, por un lado, los TILs estromales, que se definen como las células mononucleares que se encuentran dispersas en el estroma tumoral sin contactar directamente con las células neoplásicas, y por otro lado, los TILs intratumorales, que son los linfocitos dentro de los nidos de células tumorales o en íntimo contacto con ellas.²⁸ Recientes estudios han demostrado la asociación entre altas concentraciones de TILs en las biopsias histológicas previas al tratamiento del CM, y la mayor tasa de respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante y mejor sobrevida libre de progresión y sobrevida global.^{24,29} La evidencia sugiere que los TILs son un potencial factor pronóstico y predictivo de respuesta al tratamiento neoadyuvante en tumores de mama Triple Negativos y HER2 positivos, y con un valor menos establecido en los tumores Luminales like.^{21-23,30} Es recomendación para los estudios de investigación, el estudio de los TILs estromales como principal parámetro inmunológico y de mayor relevancia clínica²⁸, por lo que en este trabajo hemos de evaluar únicamente los TILs estromales en el contexto del tratamiento neoadyuvante en Cáncer de mama.

HIPÓTESIS

En este estudio se pretende evaluar si los TILs estromales en los carcinomas infiltrantes de mama representan un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante de manera independiente o según el inmunofenotipo tumoral.

OBJETIVO

Objetivo Primario

- Evaluar la correlación entre la infiltración linfocitaria tumoral (TILs) de las biopsias histológicas de Cáncer de mama, previo al tratamiento, y la respuesta patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante.

Objetivos Secundarios

- Evaluar la asociación entre el recuento de TILs y la respuesta clínica completa a la neoadyuvancia.
- Estimar la tasa de conversión quirúrgica según TILs.
- Evaluar la sobrevida libre de evento según el porcentaje de TILs.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño

Estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal.

Población

Se incluyeron 107 pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama tratadas entre Junio 2009 y Febrero 2019 en el Hospital Carlos G. Durand, que recibieron tratamiento quimioterápico neoadyuvante y posterior cirugía con técnicas oncoplasticas.

La base de datos fue creada a partir de los datos clínicos y anatómopatológicos recabados de las historias clínicas de los consultorios de mastología y oncología del hospital.

Criterios de inclusión

- Pacientes con tumor primario de mama, sin metástasis a distancia de inicio, que recibieron quimioterapia neoadyuvante y posterior cirugía oncológica en el Hospital Durand.
- Todos los subtipos moleculares de CM subrogados por inmunohistoquímica.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.
- Pacientes que no han realizado el esquema completo de quimioterapia neoadyuvante por toxicidad, progresión o falta de respuesta
- Pacientes con datos clínicos incompletos o en las que no se logró analizar, de forma retrospectiva, los TILs estromales en los preparados parafinados.

Descripción de los procedimientos

El diagnóstico del tumor primario de mama se realizó en todos los casos mediante la punción percutánea con aguja gruesa de 14 Gauge o 16 Gauge, ya sea bajo guía palpatoria o ecográfica, en el Hospital Du-

rand. En nuestro estudio se consideraron únicamente los TILs estromales. Siguiendo las recomendaciones de las Guías Internacionales del Grupo de Trabajo de TILs²⁸, los TILs fueron evaluados y cuantificados por los patólogos de nuestra institución, a partir de los cortes parafinados teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) de las biopsias histológicas obtenidas previo al tratamiento neoadyuvante. En 45 pacientes, se debió realizar el análisis de los TILs en forma retrospectiva, mediante el estudio de los cortes parafinados teñidos con H&E de las punciones histológicas realizadas en el hospital, y archivados en el servicio de Anatomía Patológica.

Cada paciente con diagnóstico reciente de CM es evaluada y discutida en forma individual en el ateneo oncológico multidisciplinario, donde los mastólogos y oncólogos deciden la indicación de tratamiento quimioterápico neoadyuvante si corresponde. Para esta decisión se considera sobre todo el tamaño tumoral (≥ 2 cm), el compromiso ganglionar, el perfil inmunohistoquímico y la posibilidad de reseccabilidad del tumor. Todas las pacientes incluidas en el trabajo realizaron esquema neoadyuvante completo basado en Antraciclinas y Taxanos, en forma secuencial, asociado a tratamiento diana anti-HER2 (Trastuzumab +/- Pertuzumab) en aquellas con perfil inmunohistoquímico HER2 positivo. La cirugía oncológica es programada entre la tercer y octava semana de finalizada la quimioterapia.

Para la valoración de la respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante se realizan imágenes mamarias y examen físico. Se solicitan mamografía digital y ecografía mamaria previo y posterior al tratamiento. La medición clínica del tumor se efectúa en 2 dimensiones mediante un caliper, previo al inicio del tratamiento neoadyuvante, intra-tratamiento y finalizado el mismo.

Definición operativa de las variables

Entre las variables clínicas analizadas en este estudio contamos con la edad de la paciente al momento del diagnóstico, el tamaño tumoral y el compromiso ganglionar axilar previo a la neoadyuvancia. A fines prácticos, las pacientes han sido agrupadas de acuerdo la edad en menores y mayores o igual a 50 años. Según el tamaño tumoral de inicio, definido según la clasificación clínica TNM³¹, se agruparon los tumores menores de 5 cm (cT1 y cT2) e igual o mayores a 5 cm (cT3 y cT4) y según el estado axilar, en presencia o ausencia de compromiso axilar (cN0 y cN+).

Las variables anatomopatológicas consideradas fueron el grado histológico de Nottingham³², el subtipo histológico, el perfil inmunohistoquímico del tumor y el porcentaje de TILs estromales en la biopsia histológica previo a la neoadyuvancia. De acuerdo Score de Nottingham, contamos con los tumores de bajo grado histológico (GH1) y agrupamos aquellos de grado intermedio y alto (GH2 y GH3). Según la expresión o no de los receptores hormonales (RH) y la presencia o ausencia de sobreexpresión o amplificación HER2, clasificamos los tumores de mama en: Triple Negativos (RH negativos y HER2 negativo), tumores HER2 positivos (HER2+, RH+/-) y tumores Luminales like puros (RH+, ya sea receptor de estrógeno -RE- $\geq 1\%$ y/o receptor de progesterona -RP- $\geq 1\%$, HER2 negativo).³³

El recuento de TILs es expresado en porcentaje, tomando como punto de corte 50%. Consideramos al Cáncer de mama con predominio linfocitario (abreviado por sus siglas en inglés, LPBC – lymphocyte-predominant breast cancer-) cuando el tejido tumoral es “rico en TILs”, o sea que presenta 50% o más de TILs estromales ($\geq 50\%$).¹⁰

Definimos a la respuesta patológica completa (pCR) como la ausencia de enfermedad residual infiltrante, luego del tratamiento neoadyuvante, tanto en la mama como en la axila (ypT0/Tis, ypN0).² La presencia de CDIS no excluye la respuesta patológica completa.

La respuesta clínica a la quimioterapia neoadyuvante fue evaluada mediante el examen físico y siguiendo los criterios de la OMS³⁴, la hemos clasificado en 4 grupos:

- 1) Respuesta Completa: ausencia de lesión.
- 2) Respuesta Parcial: reducción del tamaño mayor o igual a 50% de la masa tumoral inicial preneoadyuvancia.
- 3) Respuesta Estable: lesiones sin incremento mayor a 25% pero con reducciones de su tamaño menor a $<50\%$.
- 4) Progresión: incremento de 25% o más del tamaño de las lesiones existentes o aparición de lesiones nuevas.

Definimos como sobrevida libre de evento (SLE) al tiempo transcurrido entre el diagnóstico del CM (fecha de punción histológica) hasta la aparición de cualquier evento de progresión de la enfermedad, ya sea recaída loco regional o metástasis a distancia o muerte por cualquier causa.²

Análisis estadístico

Se efectuó un análisis de regresión logística con modelos univariantes y multivariantes, mediante el software STATA 11.1 (Statistics/Data Analysis). Las covariables para los modelos multivariantes fueron: el porcentaje de TILs estromales en la biopsia histológica previo a la neoadyuvancia (<50% vs $\geq$ 50%), la edad (<50 vs $\geq$ 50 años), tamaño tumoral previo a la neoadyuvancia según la clasificación clínica TNM31 (cT1-T2 vs cT3-T4), estado ganglionar axilar inicial (cN0 vs cN+), grado histológico de Nottingham (GH1 vs GH2-GH3), subtipo histológico (Ductal infiltrante vs otro), estado de receptores hormonales (RH negativos vs RH positivos), y sobreexpresión HER2 (HER2 negativo vs HER2 positivo).

La asociación entre los diferentes factores clínico patológicos y la probabilidad de obtener una respuesta patológica completa (pCR) o una respuesta clínica completa luego del tratamiento neoadyuvante, se investigó con un análisis de regresión logística.

Se utilizaron Odds Ratio (OR) e Intervalo de confianza del 95% (IC 95%) con valores de p a dos colas. Un valor $p \leq 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Para la evaluación de la sobrevida libre de eventos se utilizó como análisis las curvas de sobrevida de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Se estudiaron 107 pacientes con CA de mama que cumplían con los criterios de inclusión. La edad media de las pacientes fue de 49 años, con un rango de 29 a 78 años. En la tabla 1 se detallan las características de la población en estudio y la distribución de los TILs en los subgrupos clínico-patológicos.

Tabla 1. Características clínicas y anatomopatológicas. Distribución de TILs y asociación de TILs con las diferentes variables y respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

Características	Total de pacientes	TILs estromales < 50%	TILs estromales ≥50%	P
Número de pacientes	107 (100%)	84 (78,5%)	23 (21,5%)	
Edad (años)				
< 50	56 (52%)	40 (71,4%)	16 (28,6%)	0.067
≥ 50	51 (48%)	44 (86,3%)	7 (13,7%)	
Tamaño tumoral de inicio (cTNM)				
cT1	5 (5%)	3 (60%)	2 (40%)	0.351
cT2	43 (40%)	29 (67,4%)	14 (32,6%)	
cT3	43 (40%)	38 (88,4%)	5 (11,6%)	
cT4	16 (15%)	14 (87,5%)	2 (12,5%)	
Compromiso axilar de inicio				
Ausente (cN0)	35 (33%)	27 (77,1%)	8 (22,9%)	0.811
Presente (cN+)	72 (67%)	57 (79,2%)	15 (20,8%)	
Score de Nottingham				
1	33 (31%)	23 (69,7%)	10 (30,3%)	0.143
2 y 3	74 (69%)	61 (82,4%)	13 (17,6%)	
Subtipo histológico				
Ductal	82 (77%)	61 (74,4%)	21 (25,6%)	0.077
Lobulillar	23 (21%)	21 (91,3%)	2 (8,7%)	
Otros	2 (2%)	2 (100%)	0 (0%)	
Subtipo Molecular				
RH + HER2 -	62 (58%)	55 (88,7%)	7 (11,3%)	0.004
HER2 +	19 (18%)	13 (68,4%)	6 (31,6%)	
TN	26 (24%)	16 (61,5%)	10 (38,5%)	
Estado de receptores hormonales				
RH negativo	40 (37%)	25 (29,8%)	15 (65,2%)	0.003
RH +	67 (63%)	59 (70,2%)	8 (34,8%)	
Estado HER2				
HER2 negativo	88 (82%)	71 (84,5%)	17 (73,9%)	0.243
HER2 +	19 (18%)	13 (15,5%)	6 (26,1%)	
pCR				
Si	18 (17%)	9 (50%)	9 (50%)	0.002
No	89 (83%)	75 (84,3%)	14 (15,7%)	
Respuesta clínica a la QNA				
Completa	37 (35%)	22 (59,5%)	15 (40,5%)	0.001
Parcial	44 (41%)	38 (86,4%)	6 (13,6%)	
Estable	24 (22%)	22 (91,7%)	2 (8,3%)	
Progresión	2 (2%)	2 (100%)	0 (0,0%)	

Datos expresados como n (%). TILs= Linfocitos infiltrantes tumorales, pCR= respuesta patológica completa, RH= Receptores hormonales, TN= Triple negativo, QNA= quimioterapia neoadyuvante. El valor p fue calculado por análisis de regresión logística univariable.

El valor promedio de los TILs estromales fue de 25,5% (valor dentro del rango de 1-80%). Los LPBC representaban el 21,5% de nuestra población.

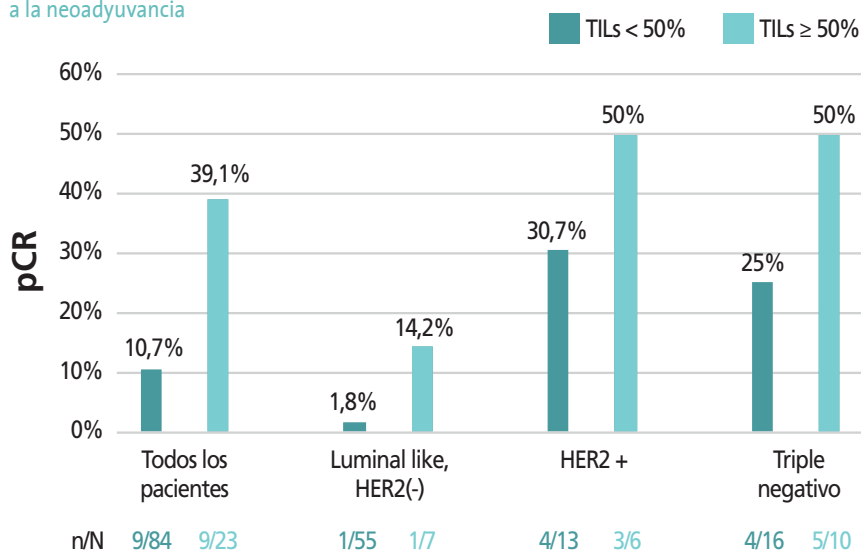
Entre las 107 pacientes incluidas en el estudio, 62 presentaban tumores Luminal like RH+/ HER2 negativos (58%), 5 HER2+/ RH+ (5%), 14 HER2+/ RH negativo (13%), y 26 tumores Triple Negativos (24%). La distribución de los TILs estromales entre los diferentes subtipos tumorales no fue homogénea, y esto resultó estadísticamente significativo en el análisis univariable (OR 2.22 [IC 95% 1.29- 3.82], $p=0.004$). En efecto, entre los LPBC predominaron los subtipos Triple Negativos (38,5%) y HER2 positivos (31,6%) respecto a los Luminales like (11,3%).

Se observó respuesta patológica completa en 18 pacientes (16,8%) de la población en estudio, entre los cuales el 50% eran LPBC. Obtuvimos pCR en el 39,1% de los pacientes con alto infiltrado linfocitario tumoral y en 10,7% de los pacientes con recuento de TILs <50%. En el análisis univariable de regresión logística, las variables asociadas con la respuesta patológica completa fueron los TILs $\geq 50\%$ (OR 5.35 [IC 95% 1.80- 15.86], $p=0.002$), la ausencia de expresión de receptores hormonales (OR 0.11 [0.03- 0.39], $p=0.000$) y la presencia de sobreexpresión HER2 (OR 4.08 [1.32- 12.59], $p=0.014$). Considerando la edad, el tamaño tumoral y el compromiso axilar de inicio, el grado histológico, el subtipo histológico, los TILs estromales, el estado de receptores hormonales, y el estado de HER2, la pCR presentó una

asociación estadísticamente significativa con aquellos tumores con TILs $\geq 50\%$ (OR 5.45 [IC 95% 1.32- 22.5], $p=0.019$) y con receptores hormonales negativos (OR 0.15 [0.03- 0.68], $p=0.014$) en el análisis multivariable.

De acuerdo al perfil inmunohistoquímico de los carcinomas de mama, se obtuvo una tasa de pCR de 3,2% en Luminales like-HER2 negativos, 36,8% en HER2 positivos y 34,6% en Triple Negativos. Como bien se ilustra en el Gráfico 1, los tumores con alto infiltrado linfocitario se asocian a mayores tasas de pCR independientemente del subtipo molecular. En los tumores HER2+ y triple negativos, el 50% de tumores ricos en TILs

Gráfico 1. Correlación entre los TILs estromales y la respuesta patológica completa (pCR) a la neoadyuvancia



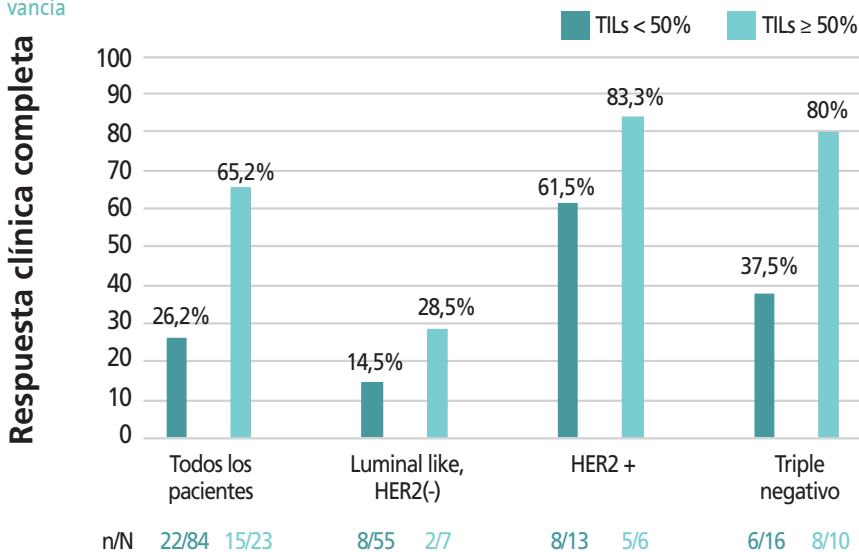
Valores expresados como n/N.
n= número de pacientes con pCR,
N= número de pacientes con y sin pCR

lograron pCR, mientras que en los tumores RH+HER2 negativos, sólo el 14,2%. Al evaluar la tasa de pCR de acuerdo a los TILs y la expresión de RH, encontramos asociación estadísticamente significativa entre el pCR, los TILs $\geq 50\%$, y la ausencia de receptores hormonales (OR 0.15 [0.044- 0.53], $p=0.003$). De la misma manera, los TILs $\geq 50\%$ y la sobreexpresión HER2 se asocian en forma significativa a la obtención de pCR (OR 3.76 [1.13- 12.46], $p=0.030$). Sin embargo, como bien antes mencionamos, en el análisis multivariable ajustado a todas las variables clínico patológicas consideradas en el estudio, únicamente los TILs $\geq 50\%$ y la negatividad de los RH se asocian significativamente a la obtención de pCR.

En cuanto a la respuesta clínica al tratamiento neoadyuvante, se constata en el análisis univariable una asociación entre los tumores con TILs $\geq 50\%$ y la respuesta clínica completa estadísticamente significativa (OR 0.18 [IC 95% 0.70- 0.50], $p= 0.001$). Asimismo, en el análisis multivariable ajustado a edad, tamaño tumoral, estado axilar, grado y subtipo histológico, estado de RH, estado de HER2, se evidenció que la respuesta clínica completa presenta asociación estadísticamente significativa no sólo con la presencia de TILs $\geq 50\%$ (OR 3.67 [1.15- 11.74], $p=0.028$), sino también con la ausencia de receptores hormonales (OR 0.24 [0.08- 0.71], $p=0.010$) y a la sobreexpresión HER2 (OR

4.07 [1.18- 13.9], $p=0.026$). El Gráfico 2 muestra la evidente correlación entre los TILs estromales y la respuesta clínica completa a la neoadyuvancia, independientemente del perfil inmunohistoquímico de los tumores. Los tumores Triple Negativos y HER2 positivos presentaron una mejor respuesta clínica a la neoadyuvancia respecto a los Luminales like- HER2 negativos, y esta respuesta fue aún mejor cuando el recuento de TILs era $\geq 50\%$.

Gráfico 2. Correlación entre TILs estromales y respuesta clínica completa a la neoadyuvancia



Valores expresados como n/N.
n= número de pacientes con pCR,
N= número de pacientes con y sin pCR

Tabla 2. De-escalamiento quirúrgico

	Total	TILs < 50%	TILs ≥ 50%
Número de pacientes	107	84	23
Primera intención quirúrgica previo a la QNA			
Cirugía conservadora	29	22	7
Mastectomía	66	51	15
Inoperable (solo biopsia)	12	11	1
Tipo de cirugía realizada luego de QNA			
Cirugía conservadora	87	66	21
Mastectomía	19	18	1
Mastectomía con reconstrucción	1	0	1
Conversión quirúrgica			
SI	62	48	14
NO	45	36	9
Tasa de conversión quirúrgica	79,5%	77,4%	87,5%

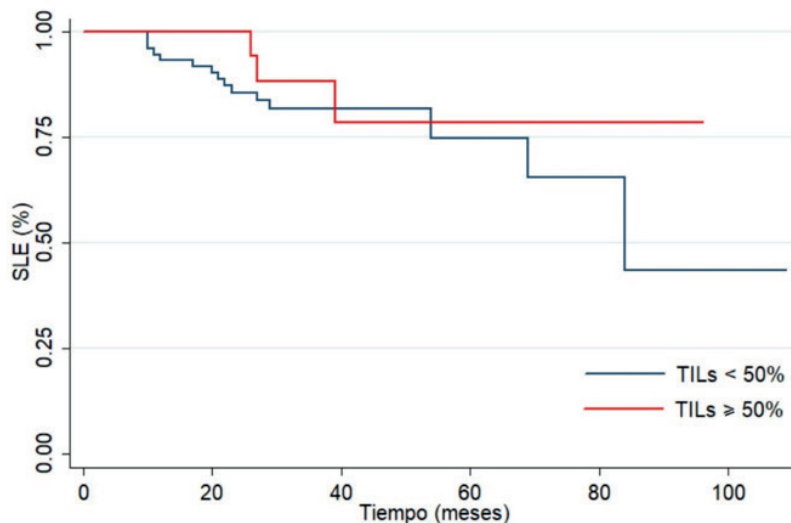
QNA= quimioterapia Neoadyuvante

La conversión quirúrgica fue alcanzada en 62 pacientes que eran inoperables o candidatas a mastectomía de inicio, y que luego de la quimioterapia sistémica lograron ser operables o pasibles de tratamiento conservador, respectivamente (Tabla 2). El de-escalamiento quirúrgico logrado fue mayor en los LPBC respecto a aquellos con TILs < 50%, con una tasa de conversión quirúrgica luego del tratamiento sistémico de 87,5% vs 77,4%. Sin embargo, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

Evaluamos los TILs como un marcador pronóstico de sobrevida libre de evento (SLE) en 96 pacientes de la población en estudio, entre las cuales 75 presentaban tumores pobres en TILs, y 21 eran LPBC. El tiempo medio de seguimiento fue 39 meses [intervalo 5-109 meses]. Se excluyeron 11 pacientes del análisis por falta de seguimiento en el Hospital Durand luego de la cirugía. Fueron 18 pacientes las que presentaron progresión de la enfermedad. Las pacientes que sufrieron un nuevo evento representaban el 20% de aquellas con tumores con TILs < 50% y el 14,3% de aquellas con tumores ricos en TILs, con una SLE media de 27,9 y 30,7 meses respectivamente (intervalo 10-83 meses). No hubo asociación estadísticamente significativa entre las

altas concentraciones de TILs y la sobrevida libre de eventos (OR 0.60 [IC 95% 0,17- 2.09], p= 0.429). Se estimaron las curvas de supervivencia, mediante el modelo de Kaplan-Meier, comparando la SLE de las pacientes con TILs < 50% y con TILs ≥ 50% (ver Gráfico 3, curvas Kaplan-Meier).

Gráfico 3. Curvas de Kaplan – Meier: Sobrevida libre de evento (SLE) según TILs



DISCUSIÓN

La respuesta patológica completa (pCR) se logró en el 17% del total de nuestra población en estudio y se obtuvo una tasa de pCR del 3,2% en los tumores Luminales like-HER2 negativos, de 36,8% en HER2 positivos y 34,6% en Triple Negativos, lo que se asemeja a la evidencia publicada. De hecho, en el recientemente publicado meta-análisis de Spring et al.⁹, la tasa global de pCR obtenida luego del tratamiento neoadyuvante fue de 21,5%, siendo mejores las tasas de respuesta en los tumores HER2 positivos (36,4%) y Triple Negativos (32,6%) respecto a los tumores luminales (9,3%).

Los resultados arrojados de nuestro estudio ponen en evidencia el valor de TILs estromales de la biopsia pre-tratamiento del CM como predictor de respuesta patológica y clínica completa a la neoadyuvancia, aunque que no hemos podido corroborar el factor pronóstico de los TILs. En efecto, el recuento de TILs estromales mayor o igual a 50% en la biopsia previo al tratamiento, fue predictor de respuesta patológica completa, lográndose una pCR en 39,1% en los tumores con alto infiltrado linfocitario. Demostramos que tanto la presencia de TILs $\geq 50\%$ como la presencia de Receptores hormonales negativos, se asocian a mayor pCR en el análisis multivariable de regresión logística ajustado a la edad, el tamaño tumoral, el estado axilar, grado histológico, subtipo histológico, y al estado de HER2. En otras palabras, según nuestros resultados, el alto infiltrado mononuclear aumenta 5 veces las chances de obtener pCR. Sin embargo, no hemos podido establecer una asociación significativa entre los TILs y la pCR para cada uno de los subtipos tumorales, debido seguramente, al bajo número de pacientes que presentó el evento (pCR) en nuestro estudio. Por esta razón, no podemos afirmar que los TILs son predictivos de respuesta exclusivamente en los tumores HER2 positivos y Triple Negativos, como la evidencia lo demuestra³⁵⁻³⁸, aunque si podemos inferir que los TILs no serían predictores de pCR en los tumores Luminal Like. En cuanto al valor pronóstico de los TILs, no hemos hallado asociación estadísticamente significativa entre en los TILs y la SLE, seguramente debido a la pequeña muestra y al corto tiempo de seguimiento de nuestras pacientes.

El estudio alemán de Denkert et al.²⁴ es uno de los pocos estudios retrospectivos que evalúa el valor predictivo y pronóstico de los TILs en todos los subtipos moleculares, incluyendo los Luminales like. En esta publicación, que incluía 3771 pacientes de 6 estudios randomizados de neoadyuvancia del German Breast Cancer Group, se analizaron los infiltrados mononucleares estromales y los intratumorales

de las biopsias previas al tratamiento y se evidenció la asociación entre el mayor infiltrado linfocitario tumoral y la mayor pCR en todos los subtipos moleculares. A su vez, se constató mayor sobrevida libre de enfermedad en los CM ricos en TILs con perfil inmunohistoquímico Triple Negativo y HER2 positivos, como así también mayor sobrevida global en tumores Triple Negativos con TILs altos. Asimismo, Loi et al.³⁹ han demostrado en un pooled análisis de más de 2000 pacientes, el fuerte valor pronóstico de los TILs estromales en adyuvancia de los estadios tempranos de CM Triple negativo.

Del mismo modo, en la revisión sistemática y el metaanálisis de Mao et al.²⁹, los tumores con predominio linfocitario predijeron mayores tasas de pCR en los subtipos Triple negativo y HER2 positivos pero no así en los tumores con receptores de estrógenos positivos. De acuerdo a este meta-análisis, en el que se incluyeron 3271 pacientes de 13 estudios publicados, la presencia de Carcinomas de mama con predominio linfocitario (TILs mayor a 50 o 60%) aumenta 4 veces las chances de lograr pCR, independientemente de si se detectaron los TILs en el estroma, intratumoral o en ambos sitios. Asimismo, en el análisis multivariable ajustado a la edad, tamaño tumoral, subtipo histológico, grado tumoral, compromiso axilar, estado de RH y el esquema quimioterápico, los TILs continuaron siendo un marcador independiente para una mayor tasa de pCR.

En un estudio de cohorte publicado por Kurozumi et al.⁴⁰, en el que 128 pacientes con tumores HER2 recibieron tratamiento neoadyuvante con Trastuzumab, se ha constatado no sólo que el alto recuento de TILs estromales iniciales predicen mayores tasas de pCR, sino que también en aquellos que no alcanzaron pCR, las mayores concentraciones de TILs en el tumor residual mostraron mejor pronóstico que aquellos tumores residuales con bajos TILs. En efecto, son varios los estudios que sugirieron que la evaluación de los TILs en el tumor residual luego de la neoadyuvancia también podría tener un valor pronóstico en aquellos pacientes en los que no se alcanzó la respuesta patológica completa. Kurozumi⁴⁰ y Hwang et al.⁴¹ evaluaron los TILs entre las pacientes con tumores HER2 positivos que no alcanzaron pCR luego de la neoadyuvancia con Trastuzumab y observaron que aquellos tumores residuales con alto recuento linfocitario se asociaron a un pronóstico significativamente mejor en comparación con los tumores residuales con un bajo porcentaje de TILs. Del mismo modo, Dieci et al.⁴² compararon los niveles de expresión de TILs en tumores Triple Negativos antes y después del tratamiento sistémico neoadyuvante en las pacientes que no lograron pCR e informaron también pronósticos significativamente mejores en el grupo con alta expre-

sión de TILs en tumores residuales. Por esta razón, sería interesante para un futuro estudio, realizar la evaluación del porcentaje de TILs en los tumores residuales y así poder identificar entre los pacientes que no logran pCR, aquellos que podrían tener mejor pronóstico.

No está establecido el punto de corte para hablar de infiltración linfocitaria dominante. Los diferentes autores establecen su propio valor de corte de TILs, por lo que algunos utilizaron la mediana⁴³, otros más del 10%¹⁰ o incrementos de 10% de TILs^{10,11,35} y también el término de cáncer de mama con predominio linfocitario (LPBC).^{10-11,38} Este último es un término descriptivo y típicamente usado con un umbral de linfocitos estromales de alrededor del 50%-60% del área de la superficie del estroma.²⁸ Es el caso de Denkert et al., que definen a los LPBC a aquellos tumores con valores de TILs $\geq 60\%$. En nuestro estudio hemos decidido que el valor de corte sea 50%.

Los TILs están presentes en todos los CM en distintas proporciones según los distintos subtipos moleculares, siendo más probable encontrar mayor infiltrado linfocitario en los tumores más agresivos de alto grado y con RH negativos. Al igual que Denkert et al.²⁴, hemos demostrado que los tumores HER2 positivos y en los Triple Negativos presentan mayor porcentaje de TILs, en comparación con los tumores Luminales like. La diferencia del infiltrado linfocitario en los diferentes subtipos moleculares de CM podría llegar a explicar el impacto diferencial de los TILs en cuanto a la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y el pronóstico en los subtipos HER2 positivos y Triple Negativos, respecto a los Luminales.

La evaluación de los TILs en la biopsia tumoral previo al tratamiento sistémico, no sólo nos permite tomar conocimiento de la respuesta inmune preexistente del paciente, sino que también nos permite identificar un subgrupo de CM que van a tener mejor respuesta a la neoadyuvancia. Hasta ahora, no se recomienda usar a los TILs en la toma de decisión para indicar tratamiento sistémico, puesto que no existen actualmente pautas de evaluación estandarizadas e información confirmada.⁴⁴ Es así que los TILs estromales sólo proporcionan una información útil para los oncólogos y mastólogos para identificar un subgrupo de pacientes que tendrán mayor beneficio con la neoadyuvancia y mejor pronóstico. El panel de St Gallen 2019⁴⁵ recomendó caracterizar los TILs en el CM Triple Negativo debido a su valor pronóstico. Sin embargo, los datos son insuficientes para recomendar a los TILs como prueba para guiar las opciones de tratamiento adyuvante o neoadyuvante en los tumores Triple Negativos.

Las principales limitaciones de nuestro estudio fueron el pequeño tamaño de la muestra, el diseño retrospectivo y el corto tiempo de seguimiento. Al estudiar la asociación entre el bajo número de eventos acontecidos (pCR) y todas las variables consideradas, disminuyó el impacto estadístico de la investigación. A su vez, cabe destacar que no hemos llevado a cabo el análisis de la lectura de los TILs estromales de forma independiente y cegada de los dos patólogos de la institución. Hubiese sido interesante estudiar la correlación de la observación de ambos patólogos y demostrar la validez analítica en la evaluación de los TILs interobservador.

Para concluir, la relevancia clínica de los TILs radica en su valor predictivo a la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y su valor pronóstico, sobre todo en los tumores Triple Negativos y HER2 positivos. Para lograr cotejar nuestros resultados con la evidencia publicada, en vísperas de un próximo estudio, será necesario incluir un mayor número de pacientes, prolongar el tiempo de seguimiento, y sería enriquecedor, no sólo evaluar los TILs en la biopsia previo al tratamiento, sino también en el tumor residual de aquellos que no logran pCR.

CONCLUSIÓN

En este estudio se ha evidenciado la relevancia clínica de los TILs como predictor de respuesta a la neoadyuvancia en los tumores de mama RH negativos. Nuestros resultados indican que existe correlación entre los tumores ricos en TILs y la mayor tasa de pCR en los tumores RH negativos. También se comprobó asociación entre los TILs y la respuesta clínica completa a la neoadyuvancia, tanto en tumores RH negativos y como HER2 positivos, aunque sin impacto estadísticamente significativo sobre la tasa de conversión quirúrgica. Puesto que no obtuvimos asociación significativa entre el valor de TILs y la SLE, no hemos logrado revelar el valor pronóstico de los TILs estromales.

REFERENCIAS

- Holmes D, et al. Performance and Practice Guideline for the Use of Neoadjuvant Systemic Therapy in the Management of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct;22(10):3184-90. doi: 10.1245/s10434-015-4753-3. Epub 2015 Jul 30. ◀
- Cortazar P, Zhang L, UntchMet al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* (2014) 384:164–172. ◀◀
- Fisher, B. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 16, 2672–2685 (1998). ◀
- Bear, H. D. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 24, 2019–2027 (2006). ◀
- Fisher CS, Ma CX, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, et al. (2012) Neoadjuvant chemotherapy is associated with improved survival compared with adjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer only after complete pathologic response. *Ann Surg Oncol* 19(1): 253–258. ◀
- Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q (2011) Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer* 47(14): 2084–2090. ◀
- Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre´ F, Tordai A, et al. (2008) Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 26(8): 1275–1281. ◀
- Von Minckwitz, G. et al. Definition and impact of pathological complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 30, 1796–804 (2012). ◀
- Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Feb 11]. *Clin Cancer Res*. 2020;clincanres.3492.2019. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3492. ◀◀
- Denkert C, Loibl S, Noske A et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 105–13. ◀◀◀
- Issa-Nummer Y, Darb-Esfahani S, Loibl S et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer—a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial. *PLoS One* 2013;8:e79775. ◀◀◀
- Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol* 2015;33:983–991. ◀
- DeNardo DG, Coussens LM: Inflammation and breast cancer: Balancing immune response—Crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 9:212, 2007. ◀
- Koebel CM, Vermi W, Swann JB et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature* 2007;450:903–907. ◀
- Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol* 2014; 27: 16–25. ◀
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331:1565–1570. ◀
- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunol*. 2004; 21:137–148. ◀
- Demaria S, Volm MD, Shapiro RL et al. Development of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer after neoadjuvant paclitaxel chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3025–3030. ◀◀
- Ma Y, Kepp O, Ghiringhelli F et al. Chemotherapy and radiotherapy: cryptic anticancer vaccines. *Semin Immunol* 2010; 22: 113–124. ◀◀

20. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, André F, Tesniere A, Kroemer G. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success?. *J Clin Invest.* 2008;118(6):1991–2001. doi:10.1172/JCI35180. ◀ ◀
21. Loi S, Sirtaine N, Piette F et al. 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. *J Clin Oncol* 2013; 31: 860–867. ◀
22. Loi S, Michiels S, Salgado R et al. Tumor infiltrating lymphocytes is prognostic and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol* 2014; 25(8): 1544–1550. finHE. ◀
23. Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):2959-2966. doi:10.1200/JCO.2013.55.0491 ◀
24. Carsten Denkert, Gunter von Minckwitz, Silvia Darb-Esfahani, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy, *Lancet Oncol* 2018; 19: 40–50, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30904-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30904-X). ◀ ◀
25. Savas P, Salgado R, Denkert C, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 4: 228–41. ◀
26. West, N. R. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 13, R126 (2011). ◀
27. Salgado R, Denkert C, Campbell C, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):448–455. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0830. ◀
28. R. Salgado, C. Denkert, S. Demaria, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology* 26: 259–271, 2015. doi:10.1093/annonc/mdu450. ◀ ◀
29. Mao Y, Qu Q, Zhang Y et al. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e115103. doi:10.1371/journal.pone.0115103. ◀ ◀
30. Ibrahim EM, Al-Foheidi ME, Al-Mansour MM et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148:467–476. ◀
31. Gabriel NH, James LC, Carl JD, Stephen BE, Elizabeth AM, Hope SR, et al. Breast. In: Mahul BA, editor. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017. pp. 589–628. ◀
32. Patrick L. Fitzgibbons, MD*; James L. Connolly*, MD; Mary Edgerton, MD, PhD; Ross Simpson, MD. Protocol for the Examination of Biopsy Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. 2020 College of American Pathologists (CAP). www.cap.org/cancerprotocols. ◀
33. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2784–2795. ◀
34. WHO. Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva: World Health Organisation Offset Publication, No. 48. 1979. ◀
35. Loi S, Jose VL, Bono P, Sirtaine N, Jose V, et al. (2013) Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) indicate trastuzumab benefit in early-stage HER2-positive breast cancer. *Cancer Res* 73(24 Suppl): Abstract nrS1-05. ◀ ◀
36. Ono M, Tsuda H, Shimizu C, Yamamoto S, Shibata T, et al. (2012) Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 132(3): 793–805. ◀
37. Yamaguchi R, Tanaka M, Yano A, Tse GM, Yamaguchi M, et al. (2012) Tumor-infiltrating lymphocytes are important pathologic predictors for neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Human Pathol* 43(10): 1688–1694. ◀
38. Denkert C, Loibl S, Salat C, Sinn BV, Schem C, et al. (2013) Increased tumor-associated lymphocytes predict benefit from addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for tri-

- ple-negative and HER2- positive early breast cancer in the GeparSixto trial (GBG66/AGO-B). Cancer Res 73(24 Suppl): Abstract nr S1-06. ◀ ◀
39. Loi S, Drubay D, Adams S, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. J Clin Oncol. 2019;37(7):559-569. doi:10.1200/JCO.18.01010. ◀
40. Kurozumi, Sasagu & Inoue, Kenichi & Matsumoto, Hiroshi & Fujii, Takaaki & Horiguchi, Jun & Oyama, Tetsunari & Kurosumi, Masafumi & Shirabe, Ken. Prognostic utility of tumor-infiltrating lymphocytes in residual tumor after neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab for HER2-positive breast cancer. Scientific Reports(2019) 9:1583 | <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38272-1>. ◀
41. Hwang, H. W., Jung, H., Hyeon, J., Park, Y. H., Ahn, J. S., Im, Y.-H., ... Cho, E. Y. (2018). A nomogram to predict pathologic complete response (pCR) and the value of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer patients. Breast Cancer Research and Treatment. doi:10.1007/s10549-018-4981-x. ◀
42. Dieci, M. V. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple negative breast cancer: a retrospective multicenter study. Ann Oncol. 26, 1518 (2015). ◀
43. Liu S, Duan X, Xu L, Xin L, Cheng Y, Liu Q, et al. Optimal threshold for stromal tumor-infiltrating lymphocytes: its predictive and prognostic value in HER2-positive breast cancer treated with trastuzumab-based neoadjuvant chemotherapy. Breast Cancer Res Treat 2015;154(2):239e49. ◀
44. Iwamoto T, Kajiwarra Y, Zhu Y, Iha S. Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer. Chin Clin Oncol 2020. doi: 10.21037/cco.2020.01.06. ◀
45. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol. 2019;30(10):1541-1557. doi:10.1093/annonc/mdz235. ◀

DEBATE

Dr. Uriburu: Me pareció muy interesante la experiencia presentada por su grupo de trabajo que los estimula a seguir avanzando en el tema. Por ejemplo, como dijo al final, en el análisis de los TILs en aquellos casos que no lograron la pCR. Como así también, tal vez, en este subgrupo, para seleccionar casos que “a priori” no serían buenos candidatos para quimioterapia neoadyuvante. Me refiero a los luminales A. Pero que sean luminales A predominantemente linfocitarios, como usted demostró, con aumento de TILs, tal vez eso sí, los luminales A serían buenos candidatos a quimioterapia neoadyuvante, dentro de este grupo que, “a priori”, no tendría respuesta. Todo esto como una línea de investigación para más adelante. ¿No?

Dra. Feldman: Sí, ahora tenemos el doble de n, así que sería mucho más interesante presentar este trabajo dentro de un año y tener mejores resultados. De todas maneras, hay muchos luminales en este trabajo. Ahora hacemos también bastante neohormonoterapia a los tumores luminales, sobre todo a los luminales A. Sería bueno ver los datos a futuro y confrontarlos con el tumor residual y el valor de TILs, a ver si eso nos cambia el pronóstico. La tendencia hoy es: a mayor TILs, mejor pronóstico, pero los valores no fueron significativos, lamentablemente.

Dr. Corrao: Primero, quería felicitarla a Carolina, me parece muy bueno el trabajo. Observamos que hay una asociación muy fuerte entre TILs mayor de 50% y tipos de inmunohistoquímica, que ya sabemos que tienen una mayor tasa de respuesta patológica completa. Es por esto que quería saber, si en la práctica diaria, están considerando solamente los TILs como para definir un tratamiento, porque por lo que vos mostraste, por ahora, los TILs se asocian a tipos tumorales que ya sabemos que van a responder mejor.

Dra. Feldman: No usamos los TILs como para guía de tratamiento. De hecho fue algo que me incentivó más a hacer este trabajo, porque teníamos el

resultado de los TILs y dije: ¿para qué sirven, me pronostica algo, me predice que va a tener más respuesta? Eso fue lo que me motivó el trabajo. Pero no lo saco como para guiar un tratamiento.

Dr. Dávalos Michel: Felicito a la doctora por el trabajo. Quería preguntarle si siempre, cuando tienen tumores triple negativos, cualquiera sea el tamaño, hacen neoadyuvancia.

Dra. Feldman: Generalmente a todos esos tumores mayores de 2 cm hacemos neoadyuvancia.

Dr. Dávalos Michel: ¿Qué pasa si esos TILs tienen alguna importancia en la adyuvancia? Creo que todavía no, porque dijeron que no tenían suficiente para la sobrevida. Yo no sé si ustedes lo hacen como investigación, porque con un tumor de 2 cm se puede hacer tranquilamente una cirugía conservadora de acuerdo con el tamaño de la mama. Entonces, no sé si ustedes lo están haciendo por investigación o por necesidad. Porque yo, un tumor de 2 cm en mama grande puedo realizar una cirugía conservadora. ¿Ustedes están haciendo esto para investigar la respuesta a la neoadyuvancia y ver el valor de los TILs? No entiendo muy bien cuál es el objetivo del trabajo, independientemente del valor de los TILs que sí lo entiendo. Porque si yo puedo operar a una paciente, la opero. Parece ser que ustedes quieren investigar, independientemente del tumor, porque al tumor de 2 cm, no necesariamente necesita achicarlo para hacer una cirugía conservadora. Entonces quisiera saber cuál es el objetivo de ustedes.

Dra. Feldman: No necesariamente, tiene usted razón. Lo que sí, el triple negativo y estar positivo mayores de 2 cm, a todos le hacemos igual neoadyuvancia, pero sobre todo para esta oportunidad de darle un tratamiento posterior con capecitabine o TM1 los tumores con enfermedad residual. Eso por un lado. A los tumores luminales también le hacemos finalmente, antes se hacía mucha más quimioterapia, sobre todo en los luminales B o con la axila positiva o localmente avanzados, sí hace-

mos neoadyuvancia, pero sobre todo para disminuir el volumen tumoral. Tuvimos bastante tasa de conversión quirúrgica alta en los luminales y esto nos sigue incentivando a hacer quimioterapia o unihormonoterapia en los tumores luminales por más que sean candidatos a cirugía de inicio. Todas las pacientes que son axilas positivas y que ya sé que se van a beneficiar por la quimioterapia neoadyuvante después, les planteo hacer quimioterapia antes. Eso lo seguimos haciendo.

Dr. Fuleston: Quería felicitarte, muy interesante el trabajo. Veo que no es complicada la inmunomarcación porque la hacen los patólogos directamente sobre los preparados. Quería preguntarte sobre los HER-2 puros, que si no entendí mal es Trastuzumab + quimio, si no usan doble bloqueo en los HER-2 como neoadyuvancia y cuál es el corte exacto del tamaño del HER-2 negativo, donde ustedes comienzan con el doble bloqueo en la neoadyuvancia, si es que lo usan.

Dra. Feldman: El tema del doble bloqueo en nuestro medio es el problema de acceso. En general no les podemos ofrecer a todas las pacientes el doble bloqueo porque no tienen acceso, sobre todo, al pertuzumab. Entonces, a falta de acceso, le hacemos antraciclinas o taxanos más trastuzumab, pero muchas hacen el esquema incompleto o sin pertuzumab y ese es el problema en nuestro medio en un hospital público. Por lo tanto, antes que nada, trastuzumab solo, esa es la verdad. Con respecto al tamaño, a partir de los 2 cm también hacemos neoadyuvancia, en HER-2 se podría considerar en más de 1 cm o 2 cm con axila positiva y se puede discutir si hacemos o no neoadyuvancia también a esos pacientes.

Dr. Uriburu: Muchas gracias, Dra. Feldman, felicitaciones.