



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DR ERNESTO RAMOS BOURS

T E S I S

EXPRESIÓN DEL INFILTRADO LINFOCÍTICO TUMORAL EN LOS CARCINOMAS DE MAMA TIPO DUCTAL INFILTRANTE INMUNOFENOTIPO TRIPLE NEGATIVO EN EL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DR ERNESTO RAMOS BOURS.

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

Jesús Alberto Segoviano Pardo

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: Dr Jorge Platt García

Hospital General del Estado "Dr Ernesto Ramos Bours"

COMITÉ TUTOR: Dr David Romo Montaña

Hospital General del Estado "Dr Ernesto Ramos Bours"

M.C. Nohelia G. Pacheco Hoyos

Hospital General del Estado "Dr Ernesto Ramos Bours"

Hermosillo Sonora; 31 de agosto de 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DR. ERNESTO RAMOS BOURS
VOTO APROBATORIO DEL COMITÉ DE TESIS

Hermosillo Sonora a 01 de Septiembre de 2021.

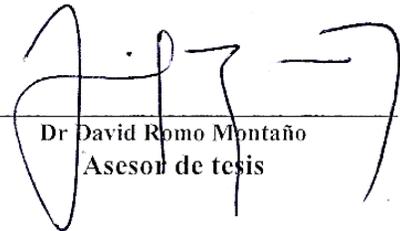
DR. JORGE RUBÉN BEJAR CORNEJO
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN; HOSPITAL GENERAL DEL
ESTADO DR. ERNESTO RAMOS BOURS

A/A: COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Por medio de la presente hacemos constar que hemos revisado el trabajo del médico residente de **tercer** año: **Jesús Alberto Segoviano Pardo** de la especialidad de **Anatomía patológica**. Una vez revisado el trabajo y tras la evaluación del proyecto por medio de seminarios hemos decidido emitir nuestro **voto aprobatorio** para que el sustentante presente su investigación en su defensa de examen y pueda continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista.



Dr Jorge Platt García
Tutor principal



Dr David Romo Montaña
Asesor de tesis



Nohelia Guadalupe Pacheco Hoyos
Asesor de tesis

DEDICATORIA

Se lo dedico a mis padres Emilia Pardo Páez y Dr Javier Segoviano López, y a mis hermanos que, gracias a su apoyo durante mis años de formación, he podido culminar una etapa más de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Secretaria de Salud por darme la oportunidad de haber realizado este posgrado.

Al Dr Jorge Platt, Dr Minor Cordero, Dra Carmen Zamudio, Dr Roberto De León Caballero, Dra Ema Ruiz, Dra Karla Navarro, Dr David Romo y a la Dra Elda Corral, por su enseñanza, orientación y apoyo en mi formación durante la especialidad.

A la Maestra Nohelia Pachecho por su apoyo y dedicación para poder llevar a cabo esta investigación.

“El único hombre que no se equivoca es el que nunca hace nada.”

(Goethe).

“Vive como si fueras a morir mañana; aprende como si el mundo fuera a durar para siempre.”

(Mahatma Gandhi).

INDICE

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	10
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS PARTICULARES	10
MARCO TEÓRICO	11
MATERIALES Y MÉTODOS	23
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
.....	39
CONCLUSIONES	45
LITERATURA CITADA	46
ANEXOS	51

RESUMEN

Antecedentes: El carcinoma ductal infiltrante triple negativo en México representa del 15 al 23% de todos los tipos de cáncer de mama. Se define como subtipo con negatividad en la expresión del receptor de estrógeno, progesterona y HER2. Además, se asocia a microambientes inmunitarios tumorales, conocidos como Infiltrado linfocítico tumoral (TILS), definido como el porcentaje de área del estroma tumoral ocupada por células inflamatorias mononucleares, el cual puede evaluarse en secciones tumorales teñidas con hematoxilina y eosina. La presencia del TILS se ha relacionado como un biomarcador de importancia pronóstica.

Objetivo principal: Determinar la expresión del infiltrado linfocítico tumoral en los carcinomas de mama tipo ductal Infiltrante inmunofenotipo triple negativo en el Hospital General del Estado de Sonora, del año 2014 a 2020.

Material y Métodos: Se presenta un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. Se analizaron biopsias trucut, producto de mastectomías y tumorectomías con diagnóstico de carcinoma ductal Infiltrante con inmunofenotipo triple negativo sin radioterapia o quimioterapia previa, recibidas en el Hospital General del Estado de Sonora durante el periodo de 2014 al 2020.

Resultados: Se analizaron 135 biopsias en las que se valoró el infiltrado linfocítico tumoral, 74 casos (55 %) resultaron con un TILS bajo (1-19 %), en 34 casos (25 %) fue intermedio (20-49 %) y 27 casos (20 %) resultó con un TILS alto (> 50 %). La edad media de presentación fue de 53 años. Las biopsias que mostraron un TILS bajo se relacionaron con un grado nuclear 3, un mayor índice mitótico (> 14 %), tamaño tumoral < 5 cm, diferenciación tumoral grado 2 (Scarff-Bloom-Richardson), presencia de permeación linfovascular y microcalcificaciones intratumorales, solamente ocho casos mostraron metástasis a ganglios linfáticos. No se encontró relación con el componente tumoral in situ.

Conclusión: De los casos analizados de carcinomas de mama tipo ductal Infiltrante inmunofenotipo triple negativo se determinó que la mayoría expresó un TILS bajo (1-19%), correlacionándose con otros factores pronósticos como el tamaño y grado de diferenciación tumoral, metástasis a ganglios linfáticos, presencia de permeación linfovascular y microcalcificaciones intratumorales.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal infiltrante triple negativo en México representa del 15 al 23% de todos los tipos de cáncer de mama. Se define como subtipo con negatividad en la expresión del receptor de estrógeno, progesterona y HER2. Además, se asocia a microambientes inmunitarios tumorales, conocidos como Infiltrado linfocítico tumoral (TILS), definido como el porcentaje de área del estroma tumoral ocupada por células inflamatorias mononucleares, el cual puede evaluarse en secciones tumorales teñidas con hematoxilina y eosina. Los carcinomas de mama triple negativos contienen microambientes inmunitarios tumorales activos, que pueden dirigirse con inmunoterapia. Este componente está conformado por el infiltrado linfocítico tumoral y una proteína llamada Ligando 1 de muerte programa (PD-L1; McIntire et al., 2018).

El infiltrado linfocítico tumoral es un marcador resultado de la reacción del sistema inmunológico al tumor y se define como todas las células mononucleares dentro del estroma asociado al tumor. Ha surgido como un indicador pronóstico de supervivencia en el cáncer de mama tipo ductal infiltrante inmunofenotipo triple negativo (Hector Chavarria et al., 2020).

La incorporación de la expresión del infiltrado linfocítico tumoral con otros factores de pronóstico, como el tamaño del tumor, diferenciación tumoral y el estado de los ganglios linfáticos, permitirá a los médicos estimar mejor la supervivencia a largo plazo después del diagnóstico de cáncer de mama (Marloes G M Derks et al., 2017).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El carcinoma de mama triple negativo no responde a ningún tratamiento endocrino o terapia dirigida a Her2. Por lo que el tratamiento en estos grupos de pacientes sigue siendo un desafío (Chavarría et al., 2020). Los carcinomas de mama triple negativo se asocian a microambientes inmunitarios tumorales, conocidos como Infiltrado linfocítico tumoral, definido como el porcentaje de área del estroma tumoral ocupada por células inflamatorias mononucleares. En la última edición de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de tumores de Mama, el infiltrado linfocítico tumoral se incluye como un importante biomarcador de pronóstico en el Carcinoma de mama (Ciminio, 2021).

La infiltración linfocítica en el tejido tumoral puede evaluarse en el Carcinoma de mama triple negativo como un parámetro principal mediante la evaluación de secciones tumorales teñidas con hematoxilina y eosina (R. Salgado et al., 2015). La evaluación del Infiltrado linfocítico tumoral del estroma proporciona información de pronóstico importante, y con éxito del bloqueo de puntos de control inmunitario en otros tipos de tumores como carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma urotelial de vejiga y adenocarcinoma gástrico. Ahora se justifica con claridad el papel pronóstico del infiltrado inmunitario del cáncer de mama triple negativo (Sherene Loi et al., 2019). Esta investigación presenta la siguiente pregunta:

¿Cuál es la expresión del infiltrado linfocítico tumoral en los carcinomas de mama tipo ductal infiltrante inmunofenotipo triple negativo en el Hospital General del Estado de Sonora, del año 2014 a 2020?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la expresión del infiltrado linfocítico tumoral en los carcinomas de mama tipo ductal Infiltrante inmunofenotipo triple negativo en el Hospital General del Estado de Sonora, del año 2014 a 2020.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Definir la edad de presentación más frecuente y su relación con el infiltrado linfocítico tumoral.
- Establecer la relación entre el Infiltrado linfocítico tumoral con el grado de diferenciación tumoral.
- Determinar la correlación entre el infiltrado linfocítico tumoral con los parámetros del sistema de estadificación del TNM.
- Determinar la relación entre la permeación linfovascular, microcalcificaciones intratumorales y componente in situ.

MARCO TEÓRICO

1. ¿QUÉ ES EL CÁNCER DE MAMA?

1.1 Definición

El cáncer de mama es un grupo de tumores epiteliales malignos de la glándula mamaria. La gran mayoría de estos tumores son adenocarcinomas que derivan de células epiteliales de la unidad lobulillar del conducto terminal, se pueden presentar in situ. Es decir, limitados al sistema ductal- lobulillar sin invasión de la membrana basal hacia el estroma circundante o, puede ser invasivo, con afectación a tejidos adyacentes y con tendencia a metastatizar a sitios distantes (Ellis et al, 2019).

1.2 Epidemiología

En el mundo, cada año se producen 458 mil defunciones por cáncer de mama, siendo entre los tumores malignos, la principal causa de muerte en las mujeres. En México, durante las últimas décadas se ha presentado un aumento en el número de casos, en 2019 se ubica la tasa de mortalidad más alta, cerca de 19 casos nuevos por cada 100 mil personas de 20 años o más, con mayor afectación a mujeres de entre los 60 a 64 años. (OMS, 2020).

1.3 Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para cáncer de mama son la edad, antecedentes familiares, exposición a hormonas estrogénicas, tanto endógenas como exógenas, y las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 con un riesgo de presentar cáncer de mama hasta del 85%, la alimentación, el consumo de alcohol y otros factores se han definido de riesgo relativo. (Abeloff, 2019).

1.4 Manifestaciones Clínicas

El cáncer de mama clínicamente se presenta como una alteración mamográfica o cambios en la arquitectura de la mama, como una masa, crecimiento asimétrico, secreción por el pezón, cambios cutáneos, incluyendo el pezón y, en ocasiones, dolor mamario localizado, no relacionado con el ciclo menstrual. (Goldman- Cecil, 2016).

1.5 Diagnóstico

El estudio diagnóstico de cáncer de mama se suele iniciar por los hallazgos sospechosos en una mamografía de detección selectiva, o por la detección de una alteración en la palpación mamaria por parte de la paciente o de un profesional sanitario. Las biopsias por aguja fina o gruesa, guiadas por estudios de imagen se consideran el estudio estándar para el diagnóstico definitivo (Bharti Rathore, 2021).

2. ANATOMÍA DE LA GLÁNDULA MAMARIA

La glándula mamaria no lactante pesa entre 150 y 250 g, mide en promedio entre 10 y 12 cm de diámetro y su espesor medio es de 5 a 8 cm. Se localiza entre la segunda y la sexta costillas en el eje vertical y, entre el borde esternal y la línea medio axilar en el eje horizontal. La mama está unida en la superficie anterior a la dermis por bandas fibrosas llamadas ligamentos de suspensión (de Cooper), y en la superficie posterior por la fascia pectoral (Figura 1) (Farid Moinfar, 2007).

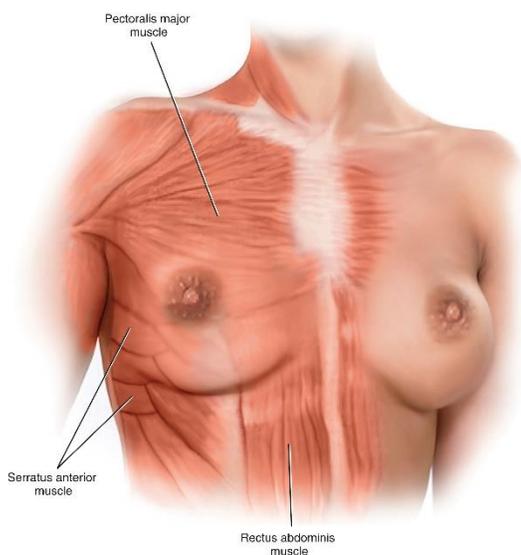


Figura 1.- Los senos están contenidos dentro de la fascia pectoral superficial. La mama invade inferiormente la fascia profunda de los músculos serrato anterior, oblicuo externo y recto del abdomen. La capa superficial profunda está claramente separada de la fascia pectoral profunda por grasa. (Donna L. 2016. *The Breast. Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery*, Philadelphia, Elsevier. 1219-1230).

La glándula mamaria se divide en cuadrantes: superior externo, superior interno, inferior externo e inferior interno; y cola axilar (Cola de Spence) del cuadrante superior externo (Figura 2).

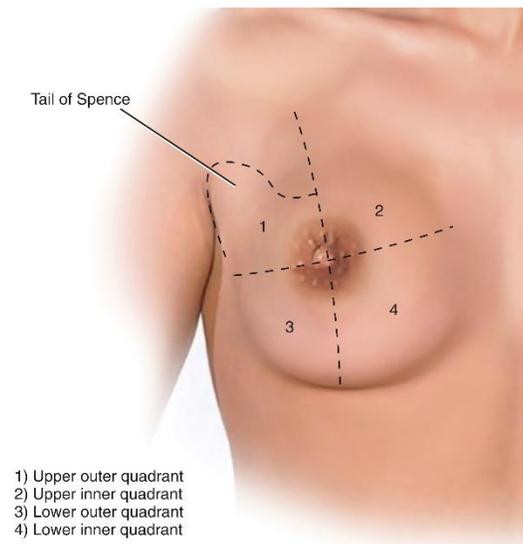


Figura 2.- A efectos de descripción, los senos se dividen en cuatro cuadrantes: dos superiores y dos inferiores. Una porción del tejido mamario en el cuadrante superior externo se extiende hacia la axila (cola de Spence). (Donna L. 2016. *The Breast. Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery*, Philadelphia, Elsevier. 1219-1230).

El suministro de sangre arterial se deriva de las arterias mamarias axilares, intercostales e internas, y el drenaje venoso se realiza en las venas mamarias axilares e internas. El drenaje linfático se dirige a los ganglios linfáticos axilares, subclaviculares y mamarios internos. Se encuentra inervada por ramas de los nervios torácicos.

El parénquima mamario se divide en 15 a 20 lóbulos, que tienen una disposición radial y convergen en conductos en el pezón. Aproximadamente de 5 a 10 conductos colectores principales se abren en el pezón. Cada conducto drena un segmento o lóbulo de la mama. Cada lóbulo contiene de 20 a 40 lobulillos. Cada lobulillo, a su vez, consta de entre 10 y 100 ácinos (Figura 3). (Donna L,2016).

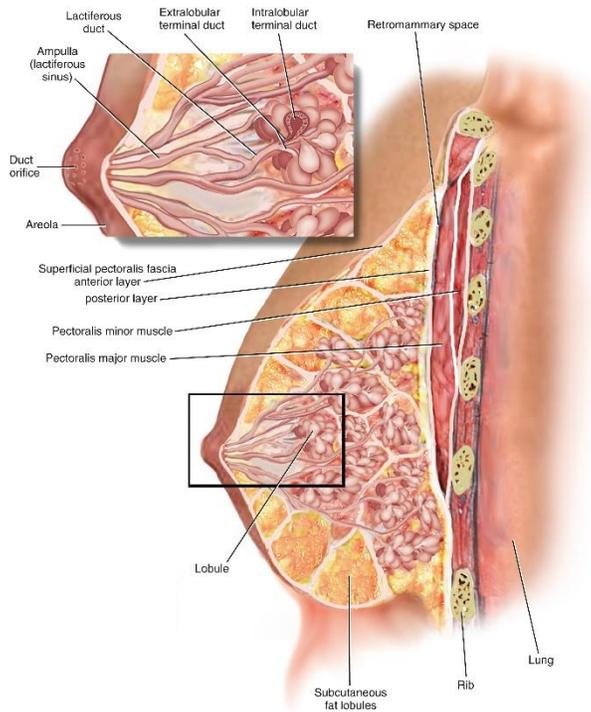


Figura 3.- La unidad funcional de la mama está formada por pequeñas glándulas revestidas por células cúbicas y mioepiteliales, que elaboran una secreción lechosa. La secreción se impulsa a través de los conductos terminales intralobulillares y extralobulillares hacia conductos colectores lactíferos más grandes. Antes de drenar en el pezón, las secreciones se almacenan en conductos ampulares. Cada conducto drena un lóbulo que consta de 20 a 40 lobulillos. (Donna L. 2016. *The Breast. Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery*, Philadelphia, Elsevier. 1219-1230).

Los lobulillos están compuestos por conductos terminales, acinos y su estroma de soporte especializado. El estroma de los lobulillos es especializado y contiene finas fibras de colágeno, abundante reticulina y numerosos vasos sanguíneos pequeños. El estroma intralobulillar muestra tejido conectivo laxo (Figura 4 y 5).

Los conductos mamarios están revestidos por dos capas celulares: células epiteliales luminales y células mioepiteliales basales. Dependiendo de su estado funcional, las células epiteliales luminales pueden ser aplanadas, cúbicas o columnares. Las células mioepiteliales están rodeadas por una lámina basal y muestran núcleos densos, de alargados a ovoides (Figura 6).

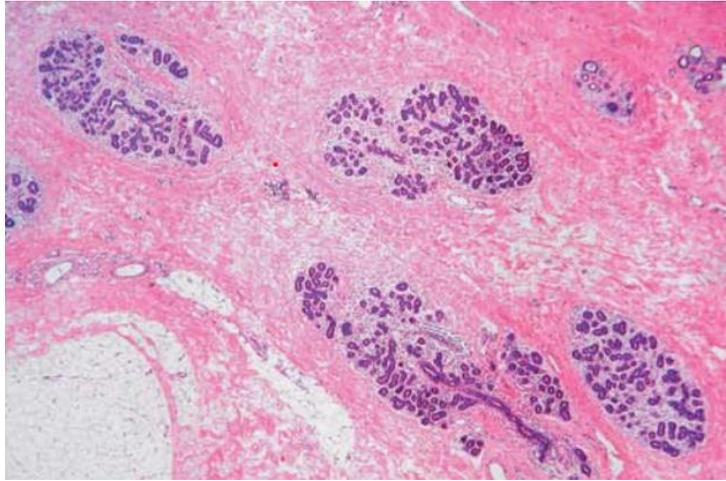


Figura 4.- Imagen a bajo aumento de la mama normal que muestra varios lobulillos compuestos por conductos terminales y acinos dentro de un estroma de especializado. (Farid Moifar, 2007. Essentials of Diagnostic Breast Pathology. Austria. Springer.2-3).

Los lóbulos mamarios normales durante la fase folicular temprana del ciclo muestran acinos con luces irregulares, células epiteliales luminales con núcleos con cromatina densa ubicados en el centro y citoplasma eosinofílico.

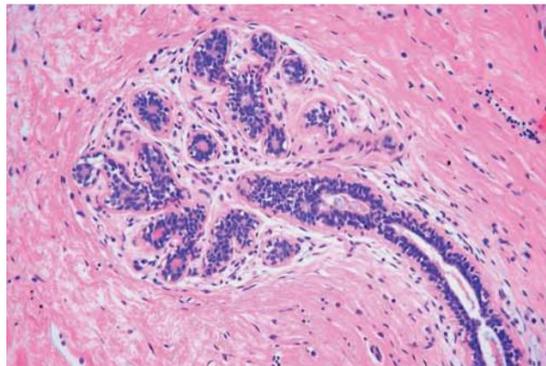


Figura 5.- Unidad lobulillar del conducto terminal conformado por acinos y un pequeño segmento de conducto extralobulillar (terminal). La gran mayoría de las proliferaciones benignas y malignas de la mama se desarrollan en las TDLU. (Farid Moifar, 2007. Essentials of Diagnostic Breast Pathology. Austria. Springer.2-3).

Los lóbulos mamarios normales en la fase lútea muestran vacuolización y abombamiento de las células mioepiteliales localizadas basalmente debido a un aumento en el contenido citoplasmático de glucógeno. Los "hocicos apicales" de las células epiteliales luminales están presentes debido a la actividad secretora. Las luces están agrandadas y contienen material secretor eosinofílico. Hay un edema estromal prominente. (Farid Moinfar, 2007).

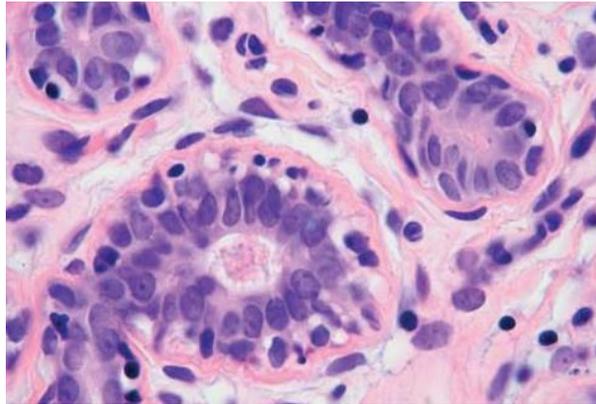


Figura 6.- Los acinos están revestidos por células epiteliales luminales y mioepiteliales basales. Las células mioepiteliales a menudo muestran núcleos alargados o bipolares. Los acinos están rodeados por una capa continua de lámina basal. (Farid Moinfar. 2007. Essentials of Diagnostic Breast Pathology. Austria. Springer.2-3).

3. CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE

Existen varios tipos de cáncer de mama como carcinoma ductal, lobular, mucinoso, tubular, metaplásico y con componente neuroendocrino, entre otros. El carcinoma ductal es una proliferación anómala de células epiteliales malignas en el sistema ductal lobulillar mamario, se presenta como in situ cuando no hay invasión al estroma circundante, e infiltrante cuando está presente. La clasificación ha estado fundamentada en el patrón arquitectural. Los tipos más frecuentes son comedo, cribiforme, micropapilar, papilar y sólido. (Bland, 2018).

Los factores pronósticos importantes en el carcinoma ductal infiltrante son el tamaño tumoral, grado histológico (medido por la clasificación de Nottingham o Scarff Bloom Richardson), grado de diferenciación, presencia de componentes in situ, patrones arquitecturales, necrosis, permeación linfovascular, el infiltrado linfocítico tumoral, márgenes quirúrgicos, metástasis a ganglios linfáticos y a otros órganos. (College of American Pathologists, 2020).

4. INMUNOHISTOQUÍMICA EN CÁNCER DE MAMA

El carcinoma de mama muestra alteraciones moleculares que la hacen susceptibles a diversos tratamientos médicos, de ahí la relevancia clínica de poder clasificar y conocer los inmunofenotipos con la ayuda de distintos marcadores inmunohistoquímicos.

El carcinoma de mama se clasifica en los subtipos luminal A, luminal B, HER2, y triple negativo. Los tumores luminales se denominan así debido a la alta expresión de genes que normalmente expresa el epitelio luminal de la mama, estos expresan receptores de estrógenos, y se subclasifican en luminales A, con la mayor expresión de receptos de estrógenos y luminales B, con una expresión en un nivel más bajo. Los tumores ricos en HER2, se caracterizan por la expresión de genes de *ERBB2* o *HER2* en 17q22.24. (Figura 7). Los tumores de tipo triple negativo presentan negatividad a los tres receptores mencionados anteriormente. Los tumores de tipo basal y HER2 tienen peor pronóstico, que los subtipos luminales. (Dabbs ,2019)

Clase molecular	Criterios de inmunohistoquímica según la literatura actual
Luminal A	ER +, PR + (al menos 20% de células +), HER2-, Ki-67 LI <14%
Luminal B	ER +, PR- (o PR + con <20% de células +), HER2- o +, Ki-67 LI ≥14%
Enriquecido con HER2	ER-, PR-, HER2 +
Similar a basal	ER-, PR-, HER2-; mayoría positiva para marcadores basales

Figura 7. ER, Receptor de estrógenos; PR, receptor progesterona, Similar a basal (triple negativo). Dabbs. (2019). Immunohistology of the Breast. Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Application. Pittsburgh, Pennsylvania. Elsevier. 718-771

5. CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE INMUNOFENOTIPO TRIPLE NEGATIVO

El carcinoma ductal infiltrante triple negativo en México representa del 15 al 23% de todos los tipos de cáncer de mama y el 20% a nivel mundial. Sus principales características incluyen el hecho de afectar principalmente a pacientes menores de 50 años, de raza negra o hispana. Por lo general, corresponde a tumores de gran tamaño, poco diferenciados, con alto grado histológico e índice mitótico y afectación ganglionar; tiene mayor tasa de recurrencia y menor supervivencia libre de enfermedad y global; además, predominan las metástasis viscerales y de tejidos blandos a cerebro y pulmón (Hernández-Álvarez, 2017).

El carcinoma ductal infiltrante triple negativo se define como subtipo que manifiesta negatividad en la expresión del receptor de estrógeno y progesterona, así como HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) negativo. El 90 % muestra mutación en el gen BRCA 1, y 80 a 90% son de tipo basal por micromatriz de ADN y análisis inmunohistoquímico con tinción de citoqueratina como CK5 / 6 o CK14. Los carcinomas de mama se han subclasificado por expresión génica de diferentes maneras: a) HER-2 neu enriquecido, fenotipo basal y bajos en claudina, b) basal 1, basal 2 (BL1 y BL2), mesenquimal y tipo mesenquimal células madres, inmunomodulador y tipo luminal asociado a andrógenos. (Goldman-Cecil, 2016).

6. TRATAMIENTO ACTUAL DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE INMUNOFENOTIPO TRIPLE NEGATIVO

El carcinoma de mama triple negativo tiende a comportarse de forma más agresiva que otros tipos de cáncer de mama. A diferencia de otros subtipos de cáncer de mama (es decir, subtipos positivos para receptores hormonales y positivos para HER2), no existen tratamientos dirigidos, aparte de la administración de quimioterapia. La inmunoterapia es un nuevo tipo de enfoque de tratamiento para los carcinomas triples negativos, independiente del tratamiento quirúrgico, la quimioterapia y la terapia endocrina. Además, la inmunoterapia funciona

deteniendo o retardando el crecimiento de las células cancerosas, evitando que el cáncer se propague a otras partes del cuerpo y ayudando al sistema inmunológico a trabajar mejor para destruir las células cancerosas. (Xiangyu Wang, 2018).

En la actualidad, cuando el cáncer de mama se encuentra en los estadios I y III, se puede realizar una cirugía conservadora de la mama o una mastectomía, con el examen de los ganglios linfáticos, seguida de quimioterapia después de la cirugía. En los estadios avanzados (estadio IV) cuando hay metástasis a otras partes del cuerpo, la quimioterapia es la primera opción. Para el cáncer de mama triple negativo avanzado en el cual el cáncer expresa la proteína PD-L1, la primera línea de tratamiento puede consistir de inmunoterapia junto con quimioterapia (ya sea atezolizumab junto paclitaxel ligado a albúmina o pembrolizumab junto con la quimioterapia). La proteína PD-L1 se encuentra en aproximadamente uno de cada cinco casos de cáncer de seno triple negativo (Lajos Pusztai, 2019).

El 8 de marzo de 2019, la FDA otorgó la aprobación acelerada a la combinación del fármaco Atezolizumab (Anti- PD-L1) en combinación con quimioterapia para el tratamiento inicial de algunas mujeres con cáncer de mama triple negativo. (Food and Drug Administration, 2019).

7. INFILTRADO LINFOCÍTICO TUMORAL Y SU EXPRESIÓN EN EL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE SUBTIPO TRIPLE NEGATIVO

El sistema inmunológico es fundamental para mantener la homeostasis a través de la inmunovigilancia y la activación coordinada de las células inmunitarias innatas y adaptativas. La teoría de la inmunoedición del cáncer describe procesos en los que el sistema inmunológico responde a la transformación maligna basándose en tres fases: eliminación, equilibrio y escape. El infiltrado linfocítico tumoral es un marcador de la reacción del sistema inmunológico al tumor durante la fase de escape y se definen como todas las células mononucleares en el tumor. (Patrick J. McIntireet, 2018).

El Grupo de Trabajo Internacional de TILS estableció pautas para el recuento del infiltrado linfocítico tumoral, que implica la estimación manual del porcentaje del área ocupada por el infiltrado linfocítico tumoral estromal en el tumor en un solo portaobjetos teñido con hematoxilina y eosina (H&E). (Mani NL, 2016).

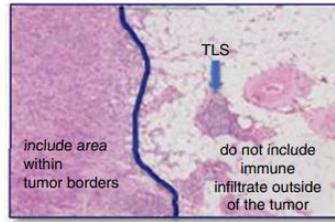
La presencia del infiltrado linfocítico tumoral es un biomarcador de pronóstico favorable en el cáncer de mama triple negativo, se ha visto que los tumores que tienen un infiltrado inflamatorio "alto" (> 60 %) presentan mejor supervivencia y menos recurrencias en comparación con aquellos cuyos tumores tenían un infiltrado inflamatorio "bajo". La presencia de infiltrado linfocítico tumoral alto predice una respuesta favorable a la quimioterapia neoadyuvante. Si bien, aun no se logra validar el uso del infiltrado linfocítico tumoral como un marcador verdaderamente predictivo que se puede usar para decidir si un paciente debe ser tratado o no con una terapia determinada. (Denkert C.,2010).

Un infiltrado linfocítico tumoral bajo o ausente puede reflejar tumores que son ignorados por el sistema inmunológico, mientras que una expresión alta en los tumores puede indicar un intento activo de rechazo del tumor o, la generación de memoria inmunológica con el potencial de controlar eficazmente la enfermedad residual. (Almendro V.,2014).

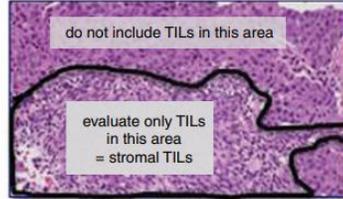
8. EVALUACIÓN DEL INFILTRADO LINFOCÍTICO TUMORAL

La evaluación del infiltrado linfocítico tumoral se basa en los estándares realizados por el Grupo de Trabajo Internacional de TILS de cáncer de mama realizado en el año 2014, la cual realiza las siguientes recomendaciones al evaluar el infiltrado linfocítico tumoral: el infiltrado linfocítico tumoral debe evaluarse en el componente estromal, dentro de los límites del tumor invasivo, se debe excluir el infiltrado fuera del borde del tumor, alrededor del componente in situ y los lóbulos mamarios normales, tampoco evaluar las zonas tumorales con artefactos de aplastamiento, necrosis, hialinización regresiva, así como en el sitio de biopsia anterior, solo deben puntuarse las células mononucleares (incluidos los linfocitos y las células plasmáticas), pero se debe excluir los leucocitos polimorfonucleares, se considera suficiente una sección de 4-5 μm con un aumento en el microscopio de $\times 200-400$. Figura 8. (Salgado, 2014).

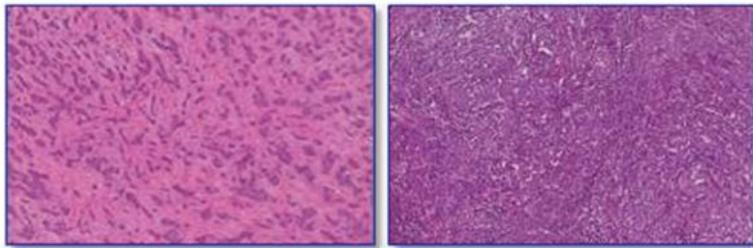
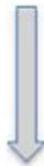
Step 1: Select tumor area



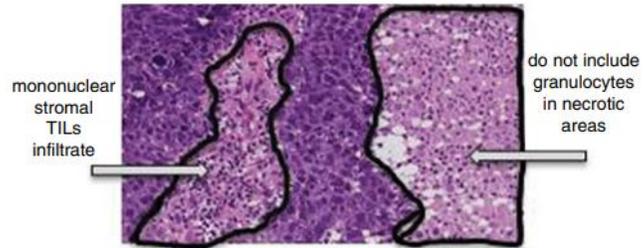
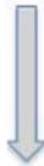
Step 2: Define stromal area



Step 3: Scan at low magnification



Step 4: Determine type of inflammatory infiltrate



Step 5: Assess the percentage of stromal TILs (examples of percentages shown in figure 4)

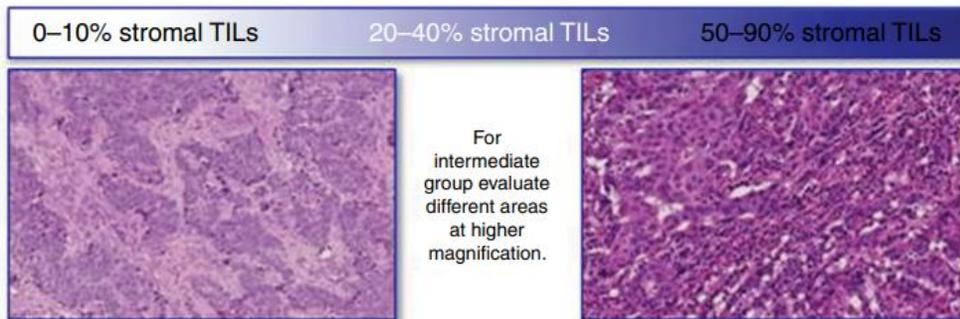


Figura 8. Enfoque estandarizado para la evaluación de TIL en cáncer de mama. (Salgado. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*, Vol 26, p. 259–271).

Los porcentajes se reportan en tres grupos: 1% a 19% bajo, 20% a 49% intermedio y $\geq 50\%$ alto. Este parámetro es obligatorio reportarlo en el carcinoma triple negativo y grupo HER-2 neu debido a que se considera actualmente un fuerte factor pronóstico y predictivo. (Consenso Mexicano de cáncer de mama, Colima. 2019).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

- Tipo de estudio: Descriptivo.
- Método de observación: Transversal.
- Temporalidad: Retrospectivo.

Población y periodo de investigación:

- Pacientes del sexo femenino con diagnóstico de cáncer de mama tipo ductal infiltrante inmunofenotipo triple negativo, en el periodo que comprende del año 2014 al 2020.

Lugar de aplicación de estudio:

- Se llevó a cabo en el Hospital General del Estado Dr. Ernesto Ramos Bours, ubicado en la ciudad de Hermosillo, Sonora México.

Muestra

- Todos los casos de cáncer de mama tipo ductal infiltrante inmunofenotipo triple que cumplen los criterios establecidos.

CRITERIOS DE MUESTREO:

Criterios de Inclusión.

- Biopsias trucut, producto de mastectomías y tumorectomías con diagnóstico de carcinoma ductal Infiltrante con inmunofenotipo triple negativo sin radioterapia o quimioterapia previa, recibidas en el Hospital General del Estado de Sonora durante el periodo de 2014 al 2020.

Criterios de Exclusión

- Biopsias trucut, producto de mastectomías y tumorectomías de Carcinoma ductal infiltrante con tratamiento previo de quimioterapia o radioterapia.
- Biopsias de mama sin expediente clínico.
- Biopsias con escaso tejido tumoral.
- Biopsias con material mal conservado.
- Biopsias en las que no se cuente con las laminillas.

DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA DEL ESTUDIO

Se recuperaron las laminillas de las pacientes diagnosticadas con Carcinoma Ductal Infiltrante y que contaban con resultado del reporte de inmunohistoquímica con los siguientes marcadores: receptor de estrógenos, receptor de progesterona, Her2/neu y ki67, con resultado de subtipo triple negativo durante el periodo del año 2014 a 2020, de biopsias trucut, producto de mastectomías y tumorectomías sin tratamiento de quimioterapia o radioterapia previo, la información de cada paciente cada laminilla teñida con hematoxilina y eosina, cortadas con un espesor de 4-5 μm , fueron examinadas en un microscopio de dos cabezales por un patólogo del laboratorio del Hospital General de Sonora y un residente del servicio de Anatomía patológica.

Cada laminilla fue revisada en el microscopio con un aumento de 100 a 400 x. Se valoraron todos los campos microscópicos con presencia de tumor, la evaluación del infiltrado linfocítico tumoral se basó en los estándares realizados por el Grupo de Trabajo Internacional de TILS de cáncer de mama del año 2014 (ver figuras 9 a 16 en Anexos). Se evaluó únicamente el infiltrado inflamatorio conformado por linfocitos y células plasmáticas que se encontraba en el componente estromal alrededor del tumor, descartando zonas de necrosis, tejido mamario normal, componente in situ y áreas con artefactos en la biopsia como contaminación por presencia de otro tejido o tumor, retracción del tejido observada como espacios vacíos en el tejido, muescas por irregularidades por el filo de la cuchilla, arrugas y pliegues al realizar el montaje y no extender los cortes del tejido de manera correcta.

Los resultados obtenidos se clasificaron según el consenso de Colima 2021 en grado bajo: 1-19 %, intermedio: 20-49 % y alto: >50 %, los resultados se expusieron en listas y se expresaron en gráficas, para describir la proporción y la relación con el Infiltrado linfocítico tumoral.

RECURSOS EMPLEADOS:

Recursos humanos, físicos y financieros:

- El recurso humano será realizado por el Médico residente de tercer año de la especialidad de Anatomía Patológica y médico adscrito del servicio responsables de esta investigación.

Recursos físicos:

- Expediente electrónico ASSIST.
- Laminillas teñidas con Hematoxilina - eosina del material de laboratorio.
- Laminillas marcadas con anticuerpos: Receptor de estrógenos, progesterona, Her2/Neu y ki67.
- Insumos habituales, propios del departamento de patología.

Recursos financieros:

- Los recursos fueron cubiertos por el Hospital General del Estado de Sonora.

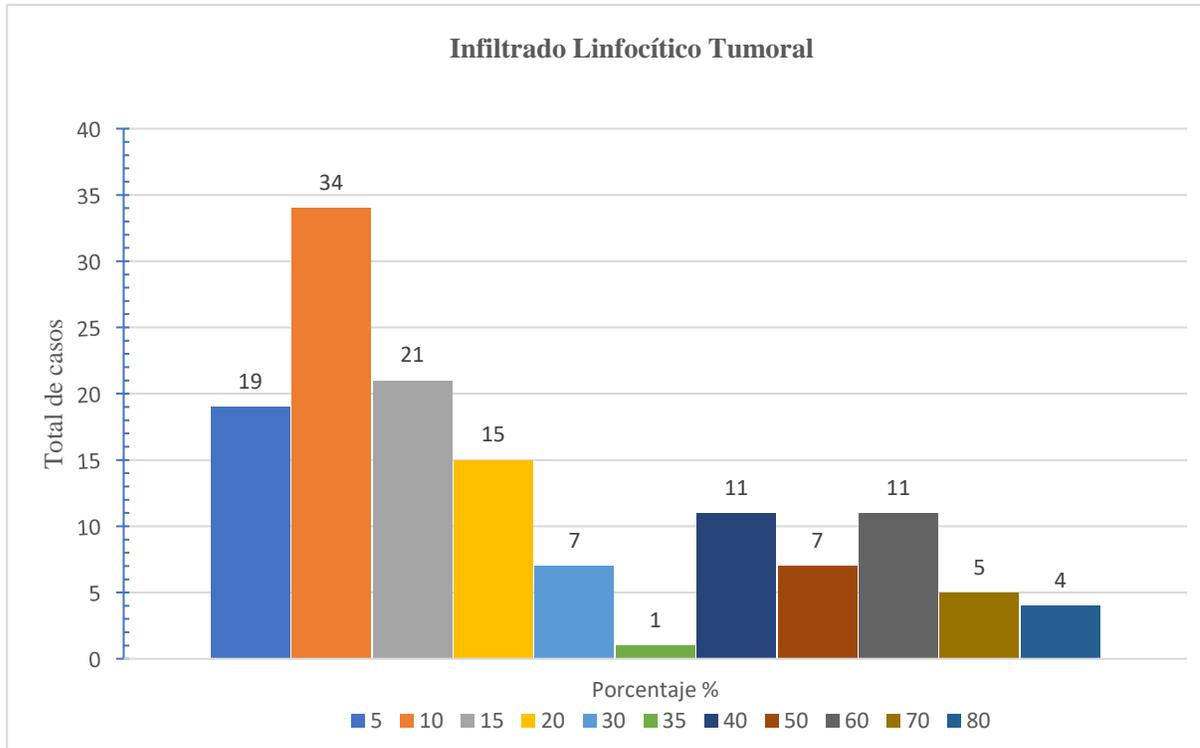
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Expresión del Infiltrado Linfocítico Tumoral

De las 135 biopsias en las que se valoró el infiltrado linfocítico tumoral (TILS), 74 casos (55 %) resultaron con un TILS bajo, en 34 casos (25 %) fue intermedio y 27 casos (20 %) resultó con un TILS alto. El porcentaje mínimo de TILS que se registró fue de 5 % (19 casos), el porcentaje máximo fue de 80 % (4 casos); el porcentaje más frecuente obtenido 10 % (34 casos) y la media obtenida de 25.2 % (Tabla 1 y 2, Gráfica 1 y 2). Pruneri et al., (2015) describieron en su estudio de 897 casos una media de TILS de 20 %, y solamente el 21.9 % tuvo un TILS > 50 %. Kojima et al., (2018) en su estudio de 129 casos observaron que 10 casos tuvieron > 50 %, 90 casos < 10 % y 29 casos estuvo entre el rango de 10 a 50 %. Ruan et al., (2018) evaluaron el TILS de 166 casos obteniendo un TILS promedio de 15 %, la mayor cantidad de casos (80 casos) tuvieron un TILS bajo de 10 %. Por otro lado, Tramm et al., (2018) evaluaron 124 casos obteniendo un rango de TILS de 10 a 23 %. Denkert et al., (2018) en su estudio de 906 casos el porcentaje medio de TILS fue de 30 %. De acuerdo a los resultados obtenidos en éste estudio, la mayoría de los casos pertenecieron a un TILS bajo (rango 1-19 %), seguido de un TILS moderado (20 - 49 %) concordando con los estudios de los autores antes mencionados.

Infiltrado Linfocítico Tumoral	
Porcentaje %	Cantidad
5	19
10	34
15	21
20	15
30	7
35	1
40	11
50	7
60	11
70	5
80	4

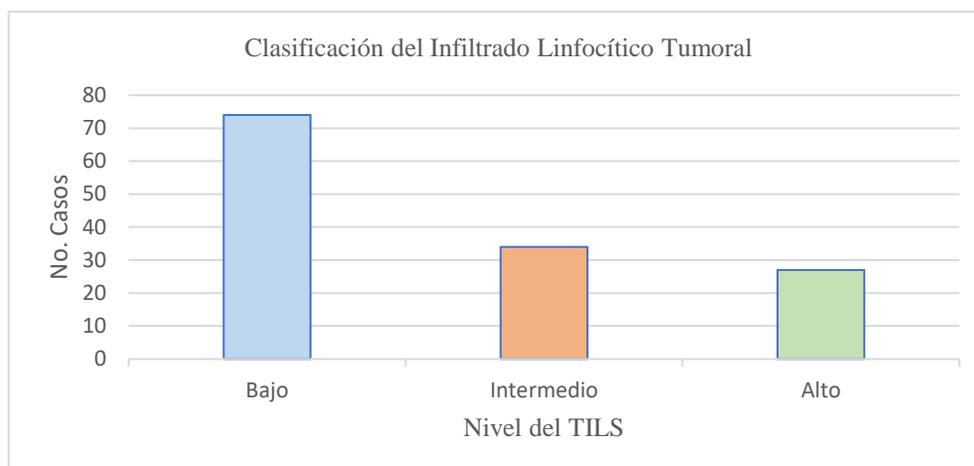
Tabla 1.- Relación del total casos con el infiltrado linfocítico tumoral.



Gráfica 1.- Relación del total casos con el infiltrado linfocítico tumoral.

Infiltrado Linfocítico Tumoral Clasificación por nivel (Colima, 2021)	
Porcentaje %	Cantidad
Bajo (1-19 %)	74 (55%)
Intermedio (20-49 %)	34 (25%)
Alto (> 50 %)	27 (20%)

Tabla 2.- Relación del total casos con el nivel del infiltrado linfocítico tumoral.



Gráfica 2.- Relación del total casos con el nivel del infiltrado linfocítico tumoral.

Relación del TILS con la edad

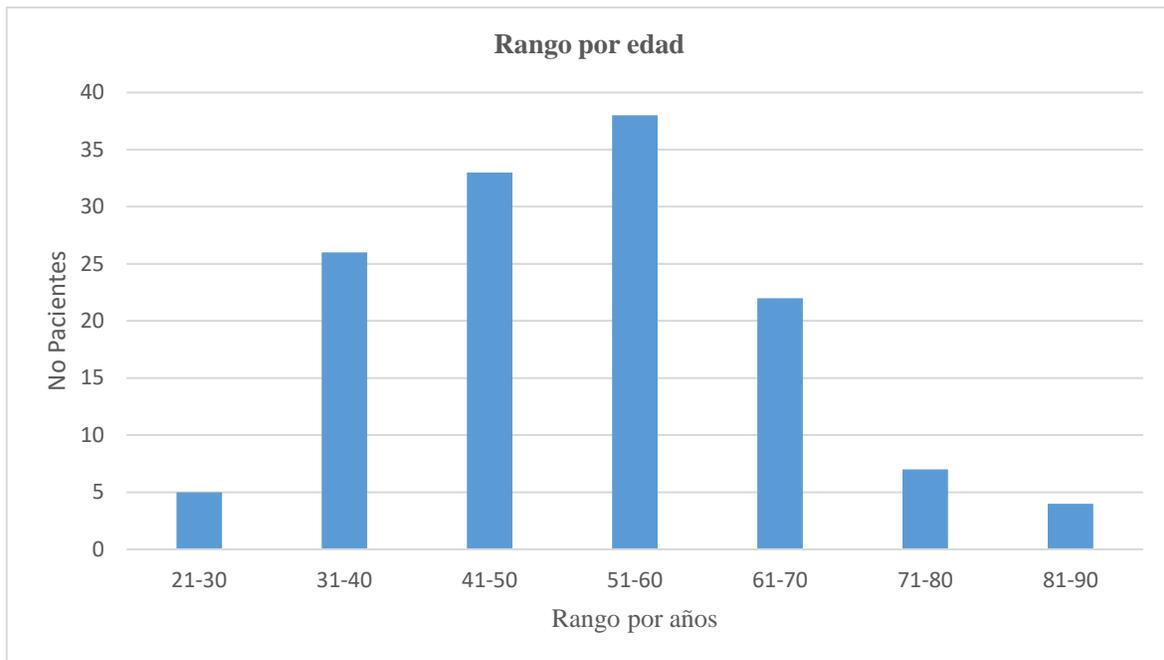
Las pacientes con biopsias que resultaron con TILS bajo comprendieron el rango de 25 a 87 años de edad, con una media de 53 años. Las pacientes con biopsias que resultaron con TILS alto pertenecieron al rango de 31 a 75 años, con una media de 48 años (Tabla 3 y 4, Gráfica 3). Leon-Ferre et al., (2018) en su estudio de 605 casos se presentaron con un rango de edad de 26.9 - 93.7 años), con una media de 56.3, y la media de TILS fue de 20 %. Pruneri et al., (2015) describieron en su estudio de 897 casos, el rango fue de 40-60 años con una media 49 años. %. En el estudio de Ruan et al., (2018) donde se evaluó el TILS de 166 casos, la edad de las pacientes iba de 25 a 77 años, con una media de 50 años. El rango de edad de nuestras pacientes es muy amplio. Sin embargo, la edad media es compatible con la edad de presentación habitual del carcinoma de mama, coincidiendo con la media de otros estudios.

Edad de los pacientes	
Años	Cantidad
21-30	5
31-40	26
41-50	33
51-60	38
61-70	22
71-80	7
81-90	4

Tabla 3.- Edad del total de los pacientes.

Relación Edad con Infiltrado Linfocítico Tumoral (TILS)		
Rango de Edad	Edad Promedio	TILS
25 – 87	53	Bajo
29 – 79	52	Intermedio
31-75	48	Alto

Tabla 4.- Relación de la edad con el Infiltrado linfocítico tumoral.



Gráfica 3.- Edad de los pacientes.

Relación del TILS con el grado de diferenciación tumoral

El grado de diferenciación tumoral fue determinado a partir del grado nuclear y el índice mitótico, según la clasificación de Scarff- Bloom-Richardson. Las biopsias con un TILS bajo tuvieron mayor cantidad de casos (42 pacientes) con grado nuclear 3 en relación al grado nuclear 2 (32 pacientes), el TILS intermedio fue mayor en los casos de grado nuclear 2 (18 pacientes) en comparación con los de grado nuclear 3 (15 pacientes), y los que obtuvieron un TILS alto correspondió a un grado nuclear 2 (15 casos) frente a menor número de biopsias con grado nuclear 3 (12 casos). (Tabla 5 y 6, Gráfica 4). En el estudio de Pruneri et al., (2015) de los 897 casos, 836 casos tuvieron grado nuclear 3, solamente 646 casos tuvieron un TILS < 50 % y solo 59 casos tuvieron grado nuclear 1-2. Ruan et al., (2018) obtuvieron que la

mayor cantidad de casos (81.3 %) eran grado nuclear 3 y mostraron un TILS alto. Leon-Ferre et al., (2018) en su estudio la mayoría (88 %) con grado nuclear 3. Con los resultados pertinentes se observa que el TILS bajo se relaciona con un grado nuclear 3, concordando con los estudios mencionados.

Se comparó el índice mitótico de las biopsias recibidas, los tumores con un índice mitótico alto (> 14%) tuvieron 68 casos con TILS bajo, 34 casos de intermedio y 26 casos con TILS alto; y los tumores con un índice mitótico bajo (< 14 %) resultaron con 6 casos con TILS bajo, 7 casos con TILS alto y ninguno de intermedio (Tabla 7 y 8, Gráfica 5). Pruneri et al., (2015) resultaron con un índice mitótico > 50 % en el 56.9 % de los casos. Leon – Ferre et al., (2018) con un índice mitótico > 15 % en el 75 % de los casos. En nuestro estudio observamos una relación inversa entre el índice mitótico y el TILS, entre mayor índice mitótico, menor es el TILS.

Del total de casos analizados, sólo 61 casos reportaban el grado de diferenciación tumoral de acuerdo a la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson en tres grados: grado 1: bien diferenciado, grado 2: moderadamente diferenciado y grado 3: poco diferenciado; los resultados obtenidos se resumen en las tablas 9 y 10 (Gráfica 6). Pruneri et al., (2015) en la mayoría de sus casos (93.2 %) estaban poco diferenciados. Denkert et al., (2018) con mayor cantidad de casos (49 %) con grado nuclear 3, la mayoría de los casos (39 %) tuvo un TILS intermedio. En este estudio la mayoría de los casos analizados presentaban un grado de diferenciación grado 3, con relación con un TILS bajo, siendo el resultado esperado según la literatura.

Relación Grado nuclear con Infiltrado Linfocítico Tumoral (TILS)		
TILS	Grado 2	Grado 3
Bajo	32	42
Intermedio	18	15
Alto	15	12

Tabla 5.- Grado nuclear del total de casos.

Grado Nuclear	
Grado	Total de casos
2	65 (48%)
3	70 (52%)

Tabla 6.- Relación del Grado nuclear con el Infiltrado linfocítico tumoral.

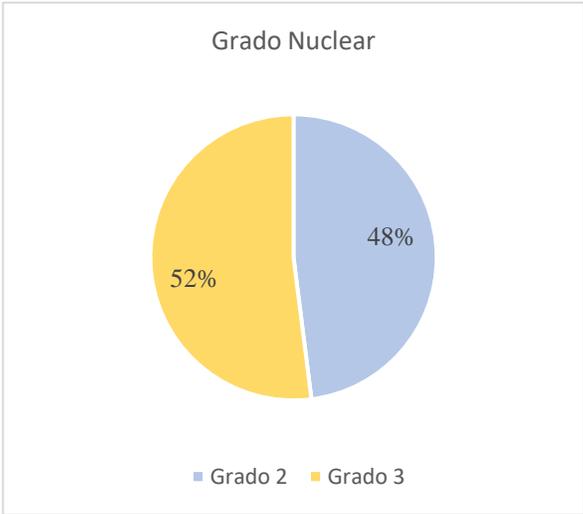


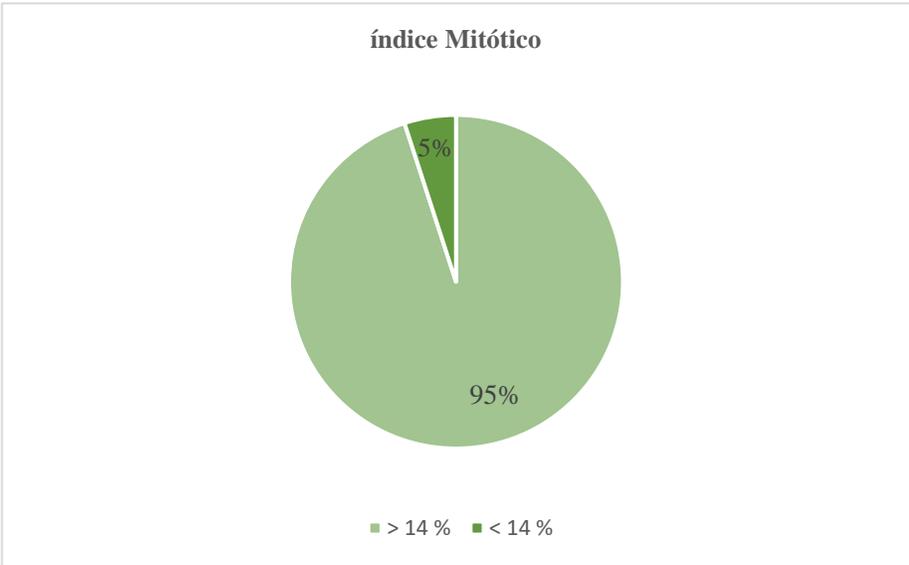
Gráfico 4.- Grado nuclear del total de los casos.

Relación del Índice Mitótico con el Infiltrado Linfocítico tumoral (TILS)			
Índice Mitótico Ki67 (14 %)	Bajo	Intermedio	Alto
Mayor	68	34	26
Menor	6	0	1

Tabla 7.- Índice Mitótico.

Índice Mitótico	
Ki67 14 %	Cantidad
Mayor	128 (95 %)
Menor	7 (5%)

Tabla 8.- Relación índice mitótico con el infiltrado linfocítico tumoral.



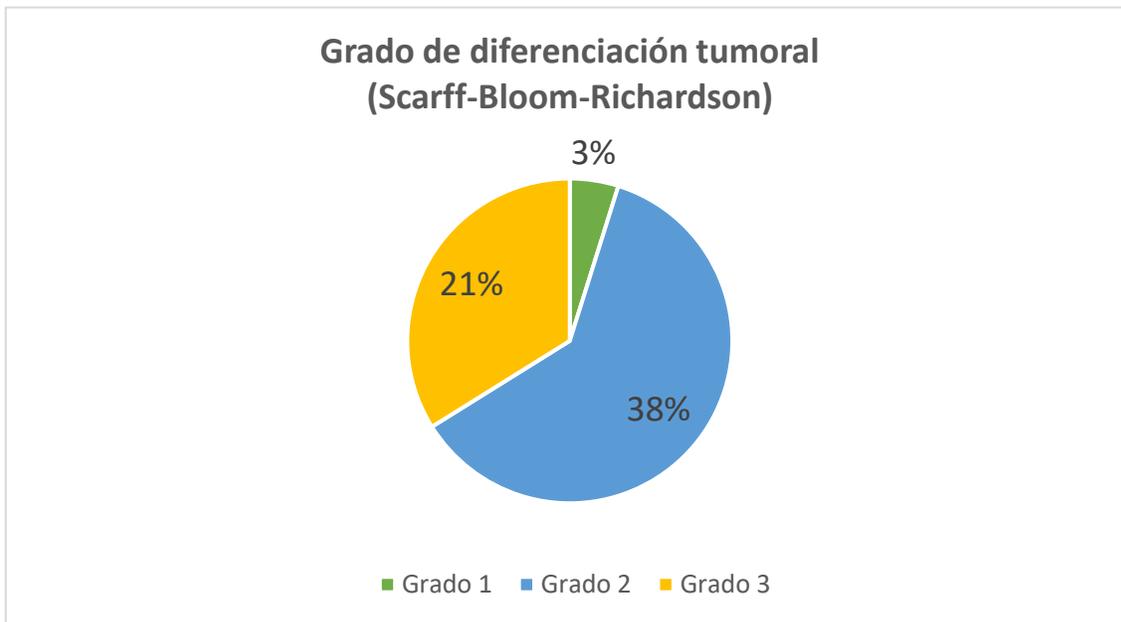
Gráfica 5.- Índice Mitótico.

Grado de diferenciación tumoral (Scarff- Bloom-Richardson)	
Grado	Cantidad
1	2 (3%)
2	38 (63%)
3	21 (21%)

Tabla 9.- Grado de diferenciación tumoral (Clasificación de Scarff-Bloom-Richardson).

Relación del grado de diferenciación por Scarff- Bloom-Richardson con el TILS		
Grado	TILS	Casos
1	Bajo	1
	Intermedio	1
	Alto	0
2	Bajo	14
	Intermedio	12
	Alto	12
3	Bajo	17
	Intermedio	3
	Alto	1

Tabla 10.- Relación del grado de diferenciación tumoral con el Infiltrado linfocítico tumoral.



Gráfica 6.- Grado de diferenciación tumoral (Clasificación de Scarff-Bloom-Richardson).

Relación del TILS con el Sistema de estadificación TNM

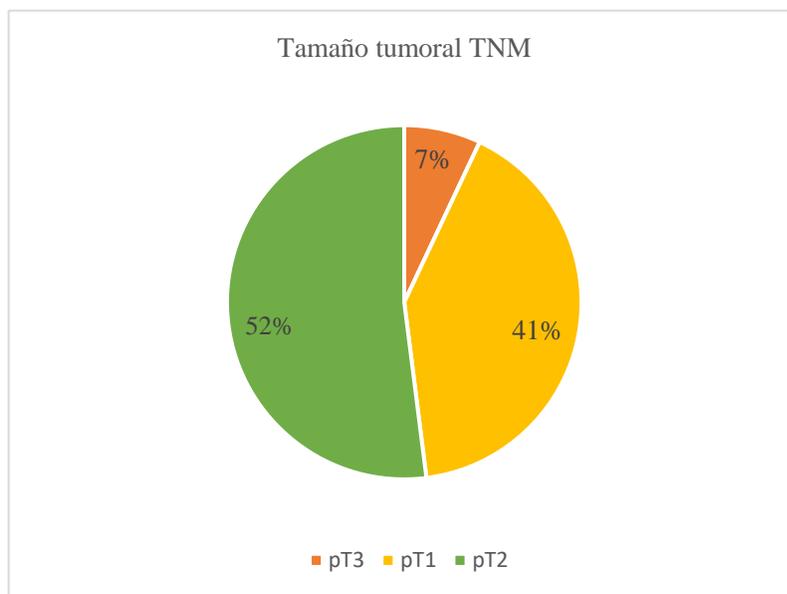
Del total de casos revisados que citaba la información del tamaño tumoral (48 casos), resultó que la mayoría de los tumores que midieron menos de 5 cm (45 casos), tuvieron un TILS Bajo, mientras que los tres tumores que eran mayores de 5 cm, dos tuvieron TILS Bajo y uno TILS Alto (Tabla 11 y 12, Gráfica 7). Leon-Ferre et al., (2018) la mayor parte de los casos tuvieron un tamaño tumoral < 2 cm. En los datos analizados se vio que la mayoría de los tumores tenían un tamaño entre los 2 a 5 cm, difieren al de otros autores, probablemente al ser una muestra pequeña en cuanto los tumores de > 5 cm, no es posible valorar la relación con el TILS.

Solamente 45 casos analizados contenían información sobre la afectación a ganglios linfáticos, se encontró 8 casos (18 %) con metástasis, de estos el TILS correspondiente fue 5 para bajo, 1 de intermedio y 2 con alto; 37 casos (82 %) fueron negativos (Tabla 13 y 14, Gráfica 8). Ruan et al., (2018) en los casos analizados obtuvieron que el 68.1 % tenía afectación a

ganglios linfáticos. En nuestro estudio la metástasis a ganglios linfáticas se relacionó con un TILS bajo.

Clasificación del Tamaño tumoral de acuerdo al TNM	
TNM (cm)	Cantidad
pT1 (1-2 cm)	20 (41%)
pT2 (> 2-5 cm)	25 (52 %)
pT3 (>5 cm)	3 (7%)

Tabla 11.-Total de casos de acuerdo a la clasificación del tamaño tumoral (TNM).



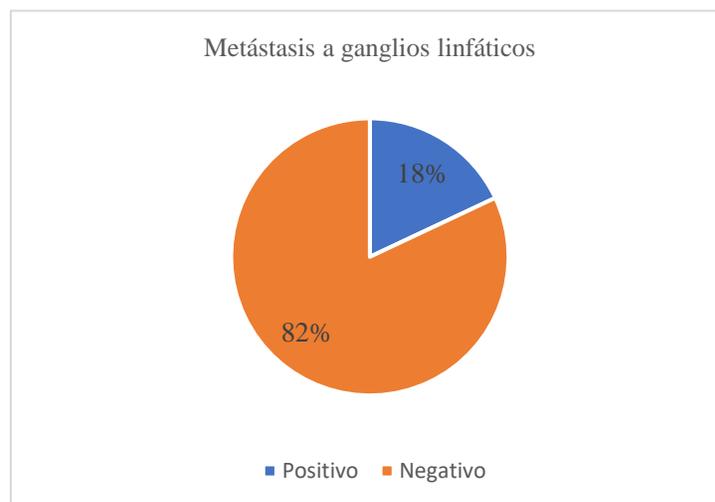
Gráfica 7.- Total de casos de acuerdo a la clasificación del tamaño tumoral (TNM).

Relación del Tamaño tumoral de acuerdo al TNM con el TILS		
TILS	TNM	Casos
Bajo	pT1	10
	pT2	16
	pT3	2
Intermedio	pT1	7
	pT2	3
	pT3	0
Alto	pT1	3
	pT2	6
	pT3	1

Tabla 12.-Relación del total de casos de acuerdo a la clasificación del tamaño tumoral con el TILS.

Metástasis a Ganglios Linfáticos	
Positivo	8 (18%)
Negativo	37 (82%)

Tabla 13.-Metástasis a ganglios linfáticos.



Gráfica 8.- Metástasis a ganglios linfáticos.

Relación de metástasis a Ganglios Linfáticos con el TILS		
Positivo	Bajo	5
	Intermedio	1
	Alto	2
Negativo	Bajo	19
	Intermedio	10
	Alto	8

Tabla 14.-Relación de metástasis a ganglios linfáticos con el infiltrado linfocítico tumoral.

Relación del TILS con la permeación linfovascular y Microcalcificaciones intratumorales

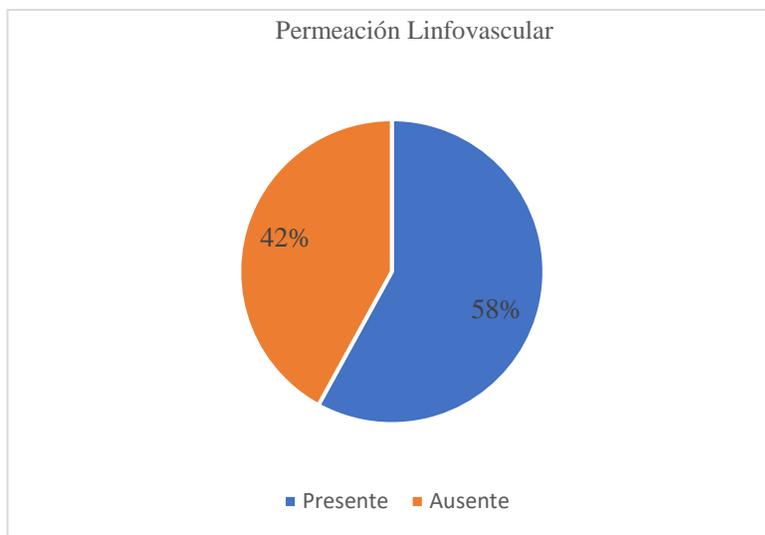
Los 48 casos que reportaban información sobre la permeación linfovascular, resultó que solamente 28 casos lo presentaron, de los cuales la mayoría (64 %) tuvieron un TILS bajo. Así mismo se vio que de los casos que presentaron microcalcificaciones intratumorales (33 %) la mayor parte (62 %) mostró un TILS bajo. Ruan et al., (2018) en su estudio obtuvieron que de los casos analizados el 78.3 % mostró invasión linfovascular con un TILS bajo. Se observó que la mayoría de los casos con un TILS bajo se correlaciona con permeación linfovascular, datos similares para la presencia de microcalcificaciones intratumorales, de los cuales no se han valorado en estudios previos.

Permeación Linfovascular	
Presente	28 (58%)
Ausente	20 (42%)

Tabla 15.-Permeación linfovascular.

Relación de la permeación Linfovascular con el TILS		
TILS	Presente	Ausente
Bajo	18	10
Intermedio	4	6
Alto	6	4

Tabla 16.-Relación de la permeación linfovascular con el Infiltrado linfocítico tumoral.



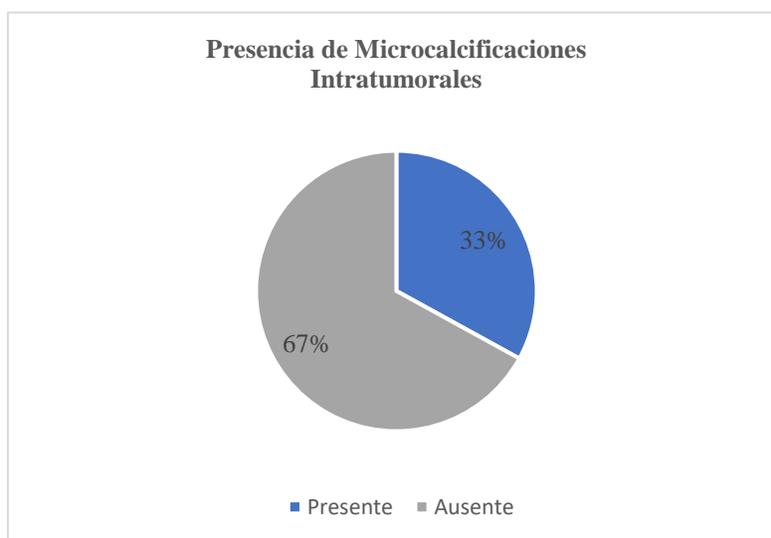
Gráfica 9.-Permeación linfovascular.

Presencia de Microcalcificaciones intratumorales	
Presente	16 (33%)
Ausente	32 (67%)

Tabla 17.-Presencia de Microcalcificaciones intratumorales.

Relación de las microcalcificaciones con el TILS		
TILS	Presente	Ausente
Bajo	10	18
Intermedio	3	7
Alto	3	7

Tabla 18.-Relación de Microcalcificaciones intratumorales con el Infiltrado linfocítico tumoral.



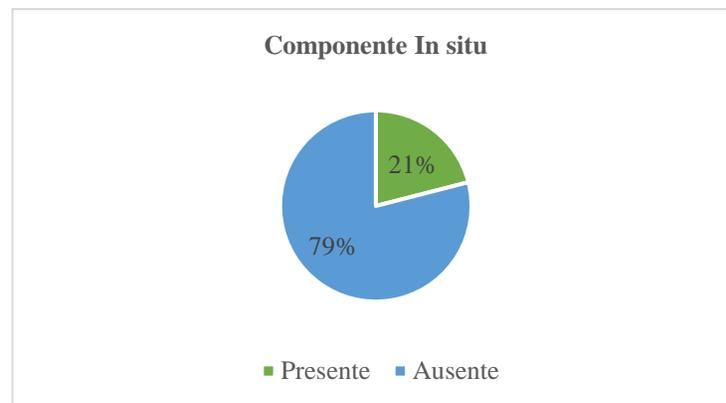
Gráfica 10.-Presencia de Microcalcificaciones intratumorales.

Componente Tumoral In situ	
Presente	7 (21%)
Ausente	27 (79%)

Tabla 19.-Componente Tumoral In situ

Relación del Componente In situ con el TILS		
TILS	Presente	Ausente
Bajo	4	10
Intermedio	2	8
Alto	1	9

Tabla 20.- Relación del componente Tumoral In situ con el Infiltrado linfocítico tumoral.



Gráfica 11.-Componente Tumoral In situ

Relación del TILS con el Componente tumoral In situ

Se evaluó el componente in situ tumoral de los casos que contaban con la información (34 casos), y resultó que la mayoría de los tumores que tenían un componente in situ (51 %), tuvo un TILS bajo (Tabla 19 y 20, Gráfica 11). Herrero et al (2019) en su estudio obtuvieron que el 6 % de los casos con un TILS bajo presentaron componente in situ y el 10 % un TILS alto. Nuestros resultados difieren de lo de otros autores, en este estudio no se obtuvo un predominio en cuanto al porcentaje del TILS, por lo que no se observa una relación entre el TILS y el componente in situ.

Dentro de los objetivos de la investigación es determinar la relación que pudiese presentarse entre el infiltrado linfocítico tumoral (TILS) con distintas variables de interés. Estas variables son el grado nuclear, índice mitótico (ki67), el grado de diferenciación SBR, la presencia o ausencia de permeación linfovascular, el tamaño tumoral, la metástasis a ganglios linfáticos, presencia o ausencia de microcalcificaciones y con el componente in situ. Esta relación se presenta entre el grado de proporción de cada una de estas variables y la ocurrencia de casos. Con excepción del tamaño tumoral, todas las variables fueron evaluadas mediante estadístico X^2 considerando que los valores esperados bajo condiciones normales cumplían los criterios para poder evaluar los datos mediante esta prueba. Por otro lado, una prueba de Kolmogorov Smirnov indicó ($p < 0.05$) que la distribución del tamaño presenta un comportamiento normal y considerando el tamaño de muestra se decidió implementar una prueba de Anova de Fisher para evaluar la diferenciación. La tabla 21 muestra los resultados para el estadístico X^2 mientras que la tabla 22 muestra los resultados de la prueba de ANOVA. Los resultados de la tabla 21 sugieren que no existen diferencias en la proporción de casos para cada una de las

categorías por lo que no se puede establecer una relación entre las variables. Este resultado ocurre de igual manera en lo que respecta al tamaño del tumor según lo indicado en la prueba Anova de Fisher.

Tabla 21. Pruebas de hipótesis para establecer diferenciación en proporciones

	TILS	X2	P
	Grado nuclear	13.35	0.20
	Indice mitotico Ki69	6.07	0.80
	Grado de diferenciación	38.26	0.88
	Permeación linfovascular	13.6	0.84
	Microcalcificación	8.66	0.98
	Componente in situ	14.80	0.78
	Metástasis a ganglios	11.92	0.91

Tabla 22. Análisis ANOVA

Prueba de homogeneidad de varianzas

Estadístico de

Levene	df1	df2	Sig.
1.832 ^a	9	124	.069

ANOVA					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	18.676	10	1.868	.658	.761
Dentro de grupos	351.788	124	2.837		
Total	370.464	134			

CONCLUSIONES

En el presente estudio la mayoría casos analizados expresaron un infiltrado linfocítico tumoral bajo con una edad media de 53 años de edad. Se vio que las biopsias que mostraron un TILS bajo se podrían relacionar con un grado nuclear 3 y con un mayor índice mitótico (> 14 %).

De los casos que reportaban el grado de diferenciación tumoral según la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson, la mayoría presentaron una diferenciación grado 2 con un TILS bajo. Así mismo, se obtuvo un predominio del tamaño tumoral < 5 cm (pT1-pT2) que se relaciona con un TILS bajo. De estas biopsias analizadas solamente ocho casos mostraron metástasis a ganglios linfáticos.

Sólo 45 casos contenían información sobre la permeación linfovascular y presencia de microcalcificaciones intratumorales y, se encontró que las biopsias positivas se relacionaron con un TILS bajo. En cuanto al componente tumoral in situ, no se encontró una relación con el TILS.

La valoración del TILS es una herramienta útil, porque nos brinda información sobre la respuesta inmune hacia el tumor, por lo general, el cáncer de mama subtipo triple negativo se asocia con un TILS bajo (como se vio en este estudio), el cual se correlaciona con otros factores pronósticos como el tamaño y grado de diferenciación tumoral, metástasis a ganglios linfáticos y permeación linfovascular, confirmando así, la utilización del TILS como un biomarcador pronóstico.

LITERATURA CITADA

1. Marloes G M Derks. (2018). Tumour infiltrating lymphocytes in breast cancer: increasing clinical relevance. *TheLancetOncology*, Vol 19, p. 3-5.
2. R. Salgado. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*, Vol 26, p. 259–271
3. Patrick J. McIntire et al, (2018). Hot Spot and Whole-Tumor Enumeration of CD8 β Tumor-Infiltrating Lymphocytes Utilizing Digital Image Analysis Is Prognostic in Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, Vol.18, 451-458.
4. Diecia, M.V.. (2017). Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International ImmunoOncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, p.1-10.
5. Shona Hendry et al, (2017). Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol*, Vol 24, 235-251.
6. Ryuma Tokunaga et al, (2019). B cell and B cell-related pathways for novel cancer treatments. *Cancer Treatment Reviews*, Vol. 73, p. 10-19.
7. Dabss. (2019). Immunohistology of the Breast. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Application*. Pittsburgh, Pennsylvania. Elsevier. 718-771
8. N. Lynn Henry, Payal D. Shah. (2020). Cáncer de mama. *Oncología Clínica*, Vol. 88, 1560-1603.
9. Ostrand-Rosenberg S, Horn LA, Haile ST. The programmed death-1 immune-suppressive pathway: barrier to antitumor immunity. *J Immunol*. 2014 Oct 15;193 :3835-41.

10. Jonathan D. Marotti, Francine B. de Abreu et al, (2017). Triple-Negative Breast Cancer Next-Generation Sequencing for Target Identification. *The American Journal of Pathology*, Vol.187, 2134 – 2138.
11. Michael B. Atkins. (August 2015). Cancer Immunotherapy. *Seminars in Oncology*, Volume 42, Issue 4, A1-A8, e67-e94.
12. Mauricio Hernández Ávila, (2017). Instituto Nacional de Salud Pública Aportaciones a la salud de los mexicanos. México: INSP.
13. Xiao Huang MD et al, (19 November 2020). Comparison of three FDA-approved diagnostic immunohistochemistry assays of PD-L1 in triple negative breast carcino. *Human Pathology*, Vol. 108, 42-50.
14. Semir Vranic et al, (October 2019). PD-L1 status in breast cancer: Current view and perspectives. *Seminars in Cancer Biology*, Pág 1- 9.
15. Raquel David. (2015). PD-L1 expression by circulating breast cancer cells. *Lancet Oncology*, Vol. 16, Pág 321.
16. Park IH, et al. Prognostic implications of tumor-infiltrating lymphocytes in association with programmed death ligand 1 expression in early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2016 Feb;16: 51-8.
17. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2015 Apr;14:847-56.
18. Sunil R. Lakhani. (2014-01-01). Update on WHO breast classification -2 years on. *Pathology*, Vol. 46, Pág S1.
19. Maschenka CA et al, (2021). Optimized tumour infiltrating lymphocyte assessment for triple negative breast cancer prognostics. *The Breast*, Vol. 56, Pág 78-81.

20. Naoko Honma MD et al., (November 2020). Clinicopathological characteristics and prognostic marker of triple-negative breast cancer in older women. *Human Pathology*, Vol. 111, 10-20.
21. Guillaume P Andrieu et al, (November 2019). BET protein targeting suppresses the PD-1/PD-L1 pathway in triple-negative breast cancer and elicits anti-tumor immune response. *Cancer lett.*
22. Preeti Narayan et al. (Jan 30 2020). FDA Approval Summary: Atezolizumab Plus Paclitaxel Protein-bound for the Treatment of Patients with Advanced or Metastatic TNBC Whose Tumors Express PD-L1. *Clin Cancer Res*, Vol . 16, 2284-2289
23. Abeloff. (2019). *Breast Cancer. Clinical Oncology*. España. Elsevier. 1560-1603.
24. Goldman-Cecil. (2016). *Cáncer de mama y trastornos benignos de la mama*. En *Tratado de Medicina Interna*. España. Elsevier. 1321-1329.
25. Farid Moinfar. (2007). *Essentials of Diagnostic Breast Pathology*. Austria. Springer. 2-3.
26. Donna L. (2016). *The Breast. Atlas of Pelvic Anatomy and Gynecologic Surgery*, Philadelphia, Elsevier. 1219-1230.
27. Bland. (2018). *Infiltrating Carcinomas of the Breast: Not One Disease*. *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases* Alabama, Elsevier. 145-155.
28. College of American Pathologists. (2020). *Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast*. 1-33.
29. Consuelo Hernández-Álvarez. (2017). *Cáncer de mama triple negativo: frecuencia y características en el Hospital Ángeles Pedregal*. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 15, 269-274.

30. Burstein M.D. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin. Canc. Res.* 2015; 2. 1688-1698.
31. Lajos Pusztai. (2019). Changing frameworks in treatment sequencing of triple-negative and HER2-positive, early-stage breast cancers. *Lancet Oncology*, 20, e390-e396.
32. Mani NL, Schalper KA, Hatzis C, et al. Quantitative assessment of the spatial heterogeneity of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2016; 18:78.
33. 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. 105-113.
34. Almendro V, Kim HJ, Cheng YK et al. Genetic and phenotypic diversity in breast tumor metastases. *Cancer Res* 2014; 74: 1338–1348.
35. Cárdenas -Sánchez. (2019). Consenso Mexicano Ca Mama, Colima. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 8va, 141-231
36. G. Pruneri et al. (November 2015). Clinical validity of tumor-infiltrating lymphocytes analysis in patients with triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology*, 27, 249–256.
37. Kojima et al.. (2018). Reproducible evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) using the recommendations of International TILs Working Group 2014. *Annals of Diagnostic Pathology*, 35, 77-79.
38. Ruan. (2018). Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes to pathological complete response in neoadjuvant treated triplenegative breast cancers. *Diagnostic Pathology* , 66, 2-11.
39. Tramm et al. (2018). Standardized assessment of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: an evaluation of inter-observer agreement between pathologists. *Acta Oncologica*, 57, 90-94.

40. Denkert. (2018). Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol*, 19, 40-50.
41. Leon-Ferre. (2018). Impact of histopathology, tumor-infiltrating lymphocytes, and adjuvant chemotherapy on prognosis of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 167, 89-99.
42. Herrero et al. (Marzo 2019). Evaluación de los cambios en la respuesta linfocitaria en el microambiente tumoral como factor pronóstico y predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante del cáncer de mama triple negativo estadio II-III

ANEXOS

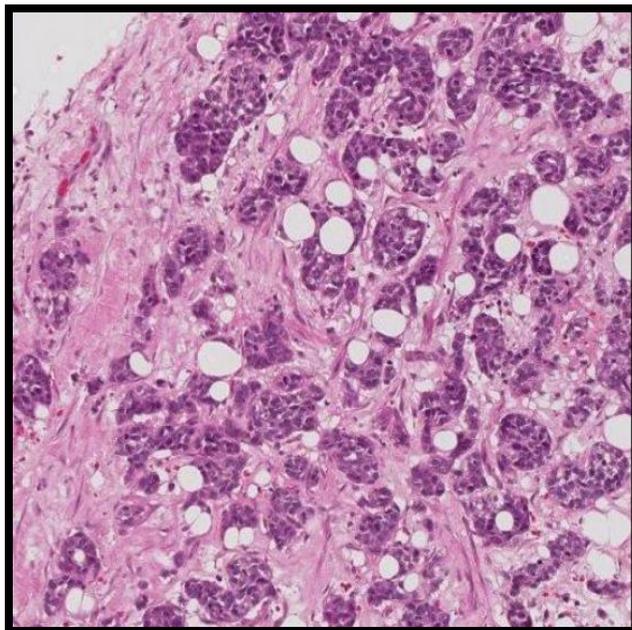


Figura 9- (HE,40x) Microfotografía de Carcinoma ductal infiltrante con **TILS 0 %**.
(International Immuno-oncology Working Group, 2014).

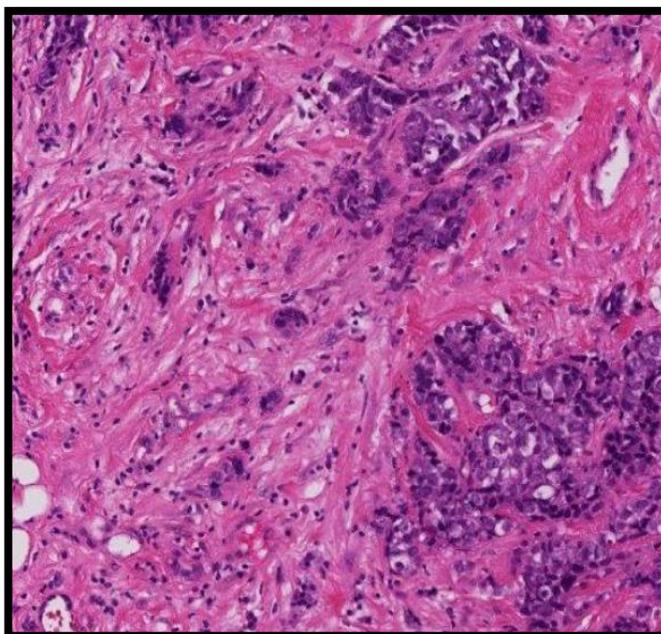


Figura 10- (HE,100x) Microfotografía de Carcinoma ductal infiltrante con **TILS 10 %**.
(International Immuno-oncology Working Group, 2014).

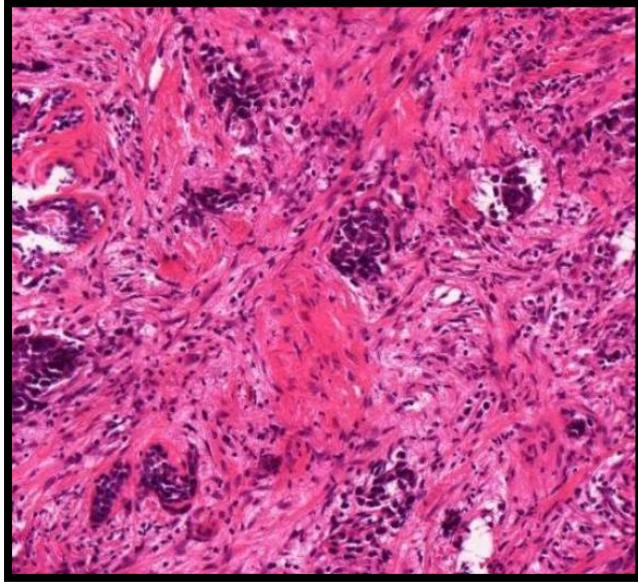


Figura 11- (HE,100x) Microfotografía de Carcinoma ductal infiltrante con **TILS 20 %**.
(International Immuno-oncology Working Group, 2014).

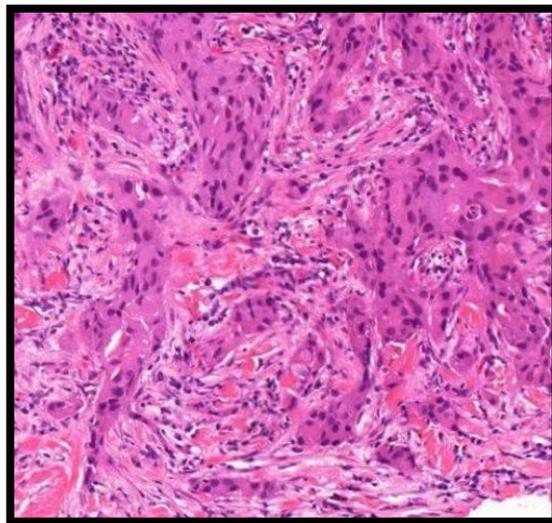


Figura 12- (HE,100x) Microfotografía de Carcinoma ductal infiltrante con **TILS 30 %**.
(International Immuno-oncology Working Group, 2014).

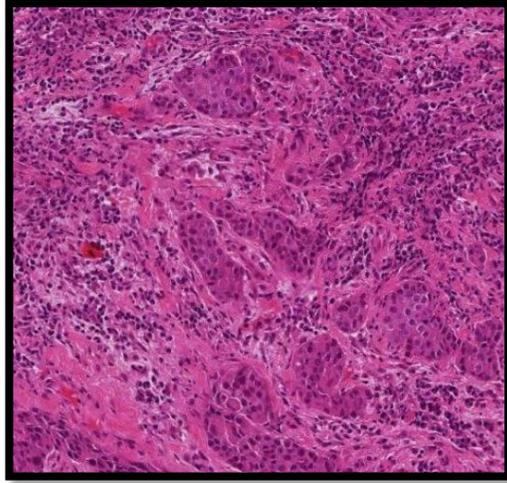


Figura 13- (HE,100x) Microfotografía de Carcinoma ductal infiltrante con **TILS 40 %**.
(International Immuno-oncology Working Group, 2014).

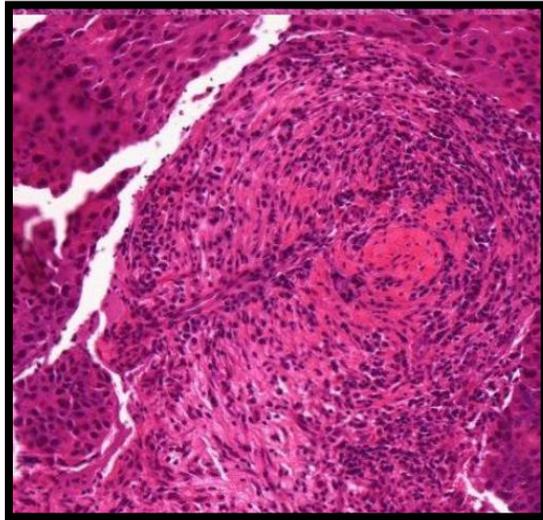


Figura 14- (HE,100x) Microfotografía de Carcinoma ductal infiltrante con **TILS 50 %**.
(International Immuno-oncology Working Group, 2014).

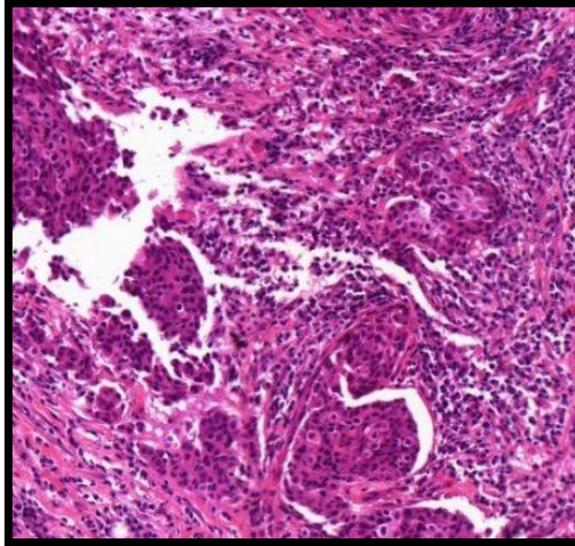


Figura 14- (HE,100x) Microfotografía de Carcinoma ductal infiltrante con **TILS 60 %**.
(International Immuno-oncology Working Group, 2014).

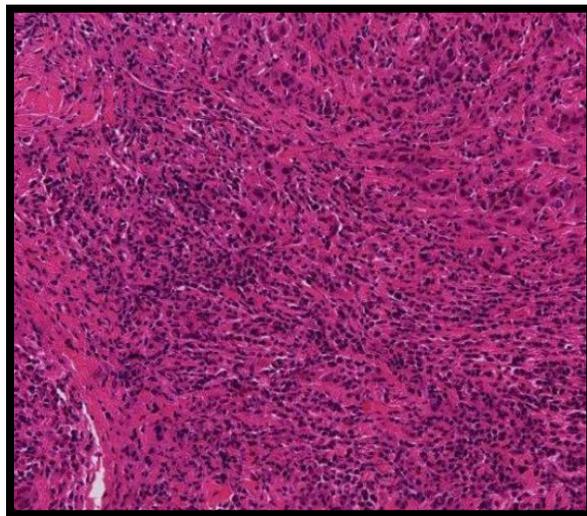


Figura 15- (HE,40x) Microfotografía de Carcinoma ductal infiltrante con **TILS 70 %**.
(International Immuno-oncology Working Group, 2014).

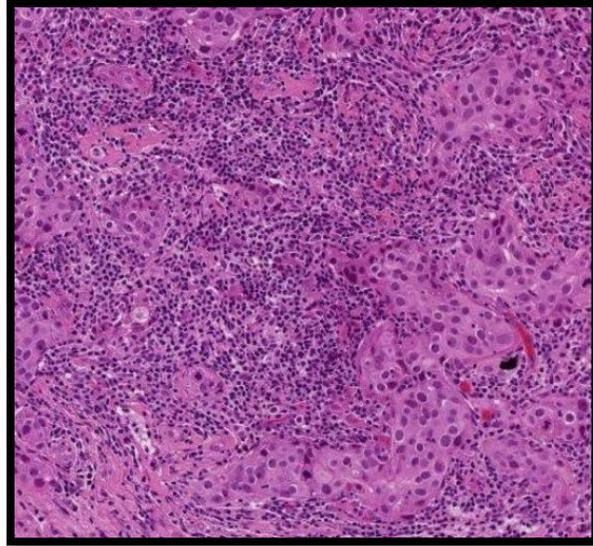


Figura 16- (HE,100x) Microfotografía de Carcinoma ductal infiltrante con **TILS 80 %**.
(International Immuno-oncology Working Group, 2014).