



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4  
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

**VARIACIÓN EN LA PROPORCIÓN DE INFILTRADOS LINFOCITARIOS  
TUMORALES EN CÁNCER DE MAMA INVASOR DE ACUERDO AL  
SUBTIPO INTRÍNSECO**

**R-2023-3606-001**

**TESIS  
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN  
GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA  
DR. ABEL ENRÍQUEZ VÁZQUEZ**

**ASESORES:  
DRA. JANETT CABALLERO JASSO  
DRA. EN C. EUNICE LÓPEZ MUÑOZ  
DR. CHRISTIAN DANIEL MARTÍNEZ RODRÍGUEZ**



**CD. MX. GRADUACIÓN FEBRERO DE 2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**Índice**

Carta de aceptación del trabajo de tesis	3
Agradecimientos	4
Resumen	5
Abstract	6
Marco teórico	7
Justificación	16
Planteamiento del problema	17
Objetivos	18
Material y métodos	19
Definición de variables	20
Procedimientos para la recolección de datos	26
Consideraciones éticas	27
Resultados	28
Discusión	34
Conclusión	37
Bibliografía	38
Anexos	41

## Carta de aceptación del trabajo de tesis

Por medio de la presente informamos que el Dr. Abel Enríquez Vázquez, residente de la especialidad de rama en Ginecología Oncológica ha concluido la escritura de su tesis "VARIACIÓN EN LA PROPORCIÓN DE INFILTRADOS LINFOCITARIOS TUMORALES EN CÁNCER DE MAMA INVASOR DE ACUERDO AL SUBTIPO INTRÍNSECO" y otorgamos la autorización para su presentación y defensa.

---

**Dr. Oscar Moreno Álvarez**

Director

Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer**

Director de Educación e Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**Dr. Rogelio Apolo Aguado Pérez**

Jefe de la División de Educación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**Dra. Janett Caballero Jasso**

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Mamaria

Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**Dra. en C. Eunice López Muñoz**

Investigador titular A, Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva

Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**Dr. Christian Daniel Martínez Rodríguez**

Médico adscrito al Servicio de Patología

Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

## Agradecimientos

A mi madre, quien es una de las personas más importantes en mi vida, un ejemplo a seguir y mi soporte en todos los aspectos de mi vida, una mujer perseverante y trabajadora, no tengo forma de devolver un poco de lo mucho que me has dado.

A mi esposa, quien ha sido mi compañera incondicional durante toda la residencia, eres una mujer maravillosa, siempre apoyándome y dándome ánimo en los momentos más difíciles.

A mis asesores de tesis, Dra. Janett Caballero Jasso, Dra. Eunice López Muñoz y Dr. Christian Daniel Martínez Rodríguez, por el apoyo y orientación que me dieron, y por la paciencia y la dedicación a este proyecto, gracias por todo su tiempo invertido.

A mis maestros, agradezco las enseñanzas brindadas por todos y cada uno de ellos, y por enseñarme que jamás se deja de aprender y que debemos de actualizarnos todos los días.

Muchas gracias, a todos.

## Resumen

**Antecedentes.** La neoplasia maligna diagnosticada con mayor frecuencia, y que representa más de dos millones de casos nuevos cada año es el cáncer de mama, también es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. La interacción entre las células cancerosas y su microambiente es una parte fundamental del desarrollo y la progresión del tumor. La capacidad de los tumores para evadir el sistema inmunitario se describe como un proceso de tres fases (eliminación, equilibrio y escape) que comúnmente se denomina inmunoección del cáncer. La respuesta inmunitaria del hospedero a los tumores es actualmente de gran interés para los oncólogos e investigadores tras los impresionantes resultados preliminares de la terapia con inhibidores del punto de control inmunitario.

**Objetivo.** Describir la variación en la proporción de infiltrados linfocitarios tumorales (TILs) en cáncer de mama invasor de acuerdo al subtipo intrínseco.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio observacional, transversal, retroactivo y descriptivo, donde se identificaron las muestras de pacientes con diagnóstico de primera vez que contaban con reporte histopatológico de cáncer de mama invasor y TILs, por el servicio de anatomía patológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS, durante el periodo comprendido entre el 01 de noviembre de 2020 al 31 de junio de 2022. Mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov se evaluó la distribución de las variables cuantitativas. Sólo la edad mostró distribución aproximada a la normal ( $p = 0.237$ ), por lo que se presenta como media y desviación estándar. El resto de las variables que no presentaron distribución aproximada a la normal se presentan en mediana, mínimo y máximo. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y relativas.

**Resultados.** Durante el periodo del 1 de noviembre de 2020 al 31 de junio de 2022, se analizaron 115 casos de cáncer de mama, con una edad media de  $59.61 \pm 11.16$  años. La histología más frecuente fue el carcinoma invasor sin patrón específico que representó el 73.9 % ( $n = 85$ ), le siguieron en orden de frecuencia el carcinoma invasor mixto con 13.9 % ( $n = 16$ ), y carcinoma lobulillar invasor con 5.2% ( $n = 6$ ). Las pacientes postmenopáusicas fueron el 82 % ( $n = 94$ ). El subtipo intrínseco predominante fue Luminal A con el 61.7 % ( $n = 71$ ). El 93 % de los casos ( $n = 107$ ) presentó infiltración linfocitaria tumoral. Las medianas de los porcentajes de los infiltrados linfocitarios estromales, son mayores en el triple negativo, que en el HER2, y a su vez que en el luminal B y luminal A.

**Conclusiones.** Este estudio demuestra que existe una variabilidad en la mediana de la proporción de los infiltrados tumorales en los diferentes inmunofenotipos de cáncer de mama. La evidencia ha demostrado que los TILs, especialmente los estromales, pueden influir en la respuesta al tratamiento de manera particular en los subtipos triple negativo y HER2, al igual que en el pronóstico, por lo que es necesario continuar su estudio.

**Palabras clave.** TILs, cáncer, mama, infiltrado linfocitario, subtipo intrínseco, microambiente tumoral.

## Abstract

**Background.** The most frequently diagnosed malignancy, accounting for more than two million new cases each year, is breast cancer, it is also the leading cause of cancer death in women worldwide. The interaction between cancer cells and their microenvironment is a fundamental part of tumor development and progression. The ability of tumors to evade the immune system is described as a three-phase process (elimination, equilibrium, and escape) commonly referred to as cancer immunoediting. The host immune response to tumors is currently of great interest to oncologists and researchers following the impressive preliminary results of immune checkpoint inhibitor therapy.

**Objective.** To describe the variation in the proportion of tumor lymphocytic infiltrates (TILs) in invasive breast cancer according to the intrinsic subtype.

### **Material and methods.**

An observational, cross-sectional, retrospective and descriptive study was carried out, where the samples of patients diagnosed for the first time who had a histopathological report of invasive breast cancer and TILs were identified by the pathological anatomy service of the Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAЕ) Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS, during the period from November 1, 2020 to June 31, 2022. Using the Kolmogorov-Smirnov test, the distribution of quantitative variables was evaluated. Only age variable showed an approximate normal distribution ( $p = 0.237$ ), so it is presented as mean and standard deviation. The rest of the variables that did not present an approximate normal distribution are presented in median, minimum and maximum. Qualitative variables are presented as absolute and relative frequencies.

**Results.** During the period from November 1, 2020 to June 31, 2022, 115 cases of breast cancer were analyzed, with a mean age of  $59.61 \pm 11.16$  years. The most frequent histology was invasive carcinoma without a specific pattern, which represented 73.9 % ( $n = 85$ ), followed in order of frequency by mixed invasive carcinoma with 13.9 % ( $n = 16$ ), and invasive lobular carcinoma with 5.2 % ( $n = 6$ ). Postmenopausal patients were 82 % ( $n = 94$ ). The predominant intrinsic subtype was Luminal A with 61.7 % ( $n = 71$ ). 93 % of the cases ( $n = 107$ ) presented tumor lymphocytic infiltration. The medians of the percentages of stromal lymphocytic infiltrates are higher in the triple negative than in HER2, and in turn than in luminal B and luminal A.

**Conclusions.** This study demonstrates that there is variability in the median proportion of tumor infiltrates in the different breast cancer immunophenotypes. Evidence has shown that TILs, especially stromal ones, can influence treatment response, particularly in triple negative and HER2 subtypes, as well as prognosis, so further study is necessary

**Keywords.** TILs, cancer, breast, lymphocyte infiltrate, intrinsic subtype, tumor microenvironment.

## Marco teórico

La neoplasia maligna diagnosticada con mayor frecuencia, y que representa más de dos millones de casos nuevos cada año es el cáncer de mama, también es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo. Según GLOBOCAN, la incidencia en 2020 en todo el mundo fue de 2,261,419 mujeres, representando el 25.8 % y la mortalidad en 2020 en el mundo fue de 684,996 mujeres, representando el 15.6 %, tomando en cuenta todos los tipos de cáncer. En México la incidencia en el 2020 fue de 29,929 mujeres que representa el 29.4 %, y la mortalidad fue de 7,931 mujeres, que representa el 17.4 % de todos los tipos de cáncer (1).

La interacción entre las células cancerosas y su microambiente es una parte fundamental del desarrollo y la progresión del tumor. La capacidad de los tumores para evadir el sistema inmunitario se describe como un proceso de tres fases (eliminación, equilibrio y escape) que comúnmente se denomina inmunoección del cáncer (2). Este proceso se ve facilitado por la alteración de las diferentes interacciones de las células inmunitarias en el microambiente tumoral. Se cree que todas las neoplasias malignas pasan por la inmunoección del cáncer y solo se vuelven clínicamente detectables en la fase de escape. El microambiente tumoral incluye células polimorfonucleares, macrófagos, células T, células asesinas naturales, células dendríticas y células B. Estos componentes varían en intensidad y composición entre los diferentes tipos de cáncer. Por ejemplo, se sabe que el melanoma, el cáncer de células renales, de pulmón y colorrectal tienen infiltrados inmunitarios más extensos en comparación con otros tipos de cáncer, como los carcinomas de mama o de próstata (3). Los patólogos han reconocido durante mucho tiempo que el estroma, el infiltrado inmunitario, los nervios y la vasculatura son partes integrales del microambiente tumoral, que a menudo brindan información importante sobre el comportamiento del tumor, el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Está bien establecido que los tumores son antigénicos y pueden inducir una respuesta inmunitaria, debido en parte a productos proteicos



alterados que pueden ser reconocidos como extraños por el sistema inmunitario del hospedero (4).

La presencia de importantes poblaciones celulares del sistema inmunitario innato y adaptativo se ha informado en el cáncer de mama. Si bien las células del sistema inmunitario adaptativo han sido el foco principal en el cáncer de mama, las células inmunitarias innatas, como los neutrófilos y los macrófagos asociados a tumores, también desempeñan un papel y se encuentran con frecuencia en las muestras de tumores (5).

Los neutrófilos son conocidos principalmente por su importante papel en la eliminación de microorganismos en los sitios de infección. En el cáncer, las citocinas secretadas en el microambiente tumoral, como la IL - 8, ayudan en el reclutamiento y la reposición de estas células de vida corta. En estudios preclínicos, se ha demostrado que los neutrófilos asociados a tumores son inmunosupresores al reducir la proliferación de células T en modelos de ratones con cáncer de mama. Las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), una población heterogénea de células mieloides inmaduras con actividad inmunosupresora, cuya presencia en tumores de pacientes con cáncer de mama se correlaciona con la enfermedad en etapa tardía y un mal pronóstico (3).

La evidencia acumulada sugiere que la inmunidad adaptativa mediada por linfocitos T y B proporciona la base fundamental para respuestas antitumorales efectivas y sostenidas. En el cáncer de mama, la infiltración tumoral extensa por células T CD8+ citotóxicas se asoció fuertemente con la supervivencia del paciente y la respuesta a la terapia. De las células T CD4+, las células Th1 (la principal fuente celular de interferón- $\gamma$ ) se han asociado con resultados clínicos favorables, mientras que se ha informado que las células Th2 están asociadas con la amortiguación de la respuesta antitumoral. Las células Th17, productoras de la familia de citocinas proinflamatorias interleucina 17, parecen tener efectos variables según el entorno de citocinas circundantes, lo que puede estar relacionado en parte con el sitio del órgano y el tipo de tumor. La presencia de células auxiliares foliculares (Tfh), se asoció recientemente de manera positiva con el resultado del paciente tanto en el entorno adyuvante como neoadyuvante. En el

cáncer de mama, los infiltrados linfocitarios tumorales (TILs) compuestos principalmente por células T se observan en aproximadamente el 80 % de los pacientes. La medición de los TILs generalmente se realiza en portaobjetos estándar de hematoxilina y eosina (H&E) elaborados a partir de biopsias con aguja de corte o muestras de escisión quirúrgica de pacientes con cáncer de mama. Los TILs intratumorales se definen como linfocitos en nidos tumorales que tienen contacto de célula a célula sin estroma intermedio y que interactúan directamente con las células neoplásicas, mientras que los TILs estromales se encuentran dispersos en el estroma sin contactar directamente con las células neoplásicas. Dado que ambos están localizados en la región definida como tejido tumoral, se debe enfatizar que ambas categorías representan verdaderos TILs (3, 6).

La hipótesis original era que los linfocitos que interactúan directamente con las células del carcinoma podrían ser más relevantes y, por lo tanto, más útiles para la evaluación diagnóstica. Si bien esta hipótesis aún puede ser biológica o clínicamente relevante, para fines de diagnóstico en secciones teñidas con H&E, la mayoría de los estudios actuales han encontrado que los TILs estromales son un parámetro superior y más reproducible. Las razones principales son que los TILs intratumorales suelen estar presentes en menor número y se detectan en menos casos, son más heterogéneos y difíciles de observar en portaobjetos teñidos con H&E (es decir, sin usar inmunohistoquímica o inmunofluorescencia) (6).

Las estructuras linfoides terciarias (TLS) no son una característica común del microambiente inmunitario en el cáncer de mama. Los TLS se asemejan a los órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos o las placas de Peyer, y consisten en un agregado folicular que contiene predominantemente linfocitos B con un centro germinal que contiene células dendríticas foliculares. Se cree que los TLS son importantes en la generación de linfocitos T y linfocitos B de memoria específicos de antígenos. TLS típicamente forma un anillo incompleto alrededor del perímetro exterior del tumor en el tejido normal adyacente. En los últimos años, se ha cobrado un interés creciente en las alteraciones del microambiente tumoral como determinantes de la progresión neoplásica y como factores predictivos de la

respuesta al tratamiento con quimioterapia. Entre los factores del microambiente tumoral que probablemente interactúen con la quimioterapia modulando su eficacia, se encuentra la respuesta inmune antitumoral, determinada por el grado y tipo de infiltración linfocitaria del tumor, que parece especialmente importante en el caso del cáncer de mama triple negativo (CMTN) (7).

La validez analítica se define como la precisión con la que una prueba predice la presencia o ausencia de una variable biológica. En otras palabras, ¿puede la “prueba” distinguir correctamente entre TILs y otras células inmunes? Los estudios previos de reproducibilidad entre patólogos de TILs (estudios RING) han demostrado que los patólogos (usando un portaobjetos de H&E) pueden evaluar de manera confiable los TILs con una concordancia muy alta (coeficiente de correlación intraclase de 0.7 a 0.89). Sin embargo, la validez analítica no se puede demostrar formalmente debido a la falta de un "estándar de oro" contra el cual evaluar el método propuesto. La validez clínica se refiere a la presencia de evidencia suficiente, generalmente evidencia de nivel 1 del efecto de una prueba (biomarcador) para demostrar su validez en un entorno clínico. Es decir, existe evidencia sólida validada estadísticamente de que la prueba (biomarcador) se relaciona con un resultado clínico (pronóstico o predictivo) o un fenotipo específico (TILs), etc. (8).

La respuesta inmunitaria del huésped a los tumores es actualmente de gran interés para los oncólogos e investigadores tras los impresionantes resultados preliminares de la terapia con inhibidores del punto de control inmunitario. Un mecanismo importante de la evasión inmunitaria tumoral es la expresión de moléculas de control inmunitario como CTLA-4 y PD-L1, tanto en las células tumorales como en las células inmunitarias infiltrantes. Al bloquear estas vías de señalización, los inhibidores del punto de control inmunitario pueden reactivar el sistema inmunitario del huésped para que reconozca y controle el tumor (9).

En el enfoque estandarizado para la evaluación de TILs en tumores sólidos, primero hay que seleccionar el área del tumor, definir las áreas estromales e intratumorales, escanear con bajo aumento, determinar el tipo de infiltrado inflamatorio y finalmente evaluar el porcentaje de TILs (ver anexo 2 y 3) (6).

Feng y cols. (2021) Diseñaron un modelo de nomograma, en donde se utilizó TILs = 10 % como valor de corte y los pacientes se dividieron en dos grupos: los pacientes con TILs > 10 % se definieron como subgrupo de TILs altos, mientras que TILs ≤ 10 % es el subgrupo de TILs bajos. Los pacientes del grupo de TILs altos tendieron a tener una mejor eficacia de la terapia neoadyuvante y de los Inhibidores de puntos de control inmunitarios (10). Varias revisiones sistemáticas y metanálisis han confirmado que los niveles altos de TILs se asocian con una mejor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia general (SG) solo en los subtipos triples negativo [Hazard Ratio (HR) = 0.82; Intervalo de confianza (IC) 95 %: 0.76 - 0.88 para SLE; HR = 0.79; IC 95 %: 0.71 - 0.87 para SG] y HER2 positivo (HR = 0.90; IC 95 %: 0.82 - 0.99 para DFS; HR = 0.91; IC 95 %: 0.82 - 1.01 para SG), sin que se observe un beneficio significativo en el carcinoma de mama con receptor de estrógeno positivo (HR = 1.01; IC 95 %: 0.94 - 1.07 para DFS; HR = 1.09; IC 95 %: 0.98 - 1.21 para OS) (11-13).

La infiltración de TILs es menor en los tumores RE positivos en comparación con los tumores RE negativos, y existe una correlación inversa entre la positividad del receptor de estrógeno (RE) y la expresión de PD-1 / PD-L1. La terapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios ha revolucionado el panorama del tratamiento y ha mejorado el pronóstico de muchas neoplasias malignas. Sin embargo, hasta la fecha, las respuestas a la monoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios han sido marginales en el cáncer de mama que expresa receptores hormonales (RH+). En pacientes con cáncer de mama metastásico RH+ / HER2- refractario, el anticuerpo anti-PD-L1 avelumab produjo una tasa de respuesta general del 2.8 % (entre pacientes no seleccionados por el estado de PD-L1), y el anticuerpo anti-PD-1 pembrolizumab provocó a una tasa de respuesta general del 12 % (entre pacientes con tumores positivos para PD-L1) (14).

Park et al. (2019), investigaron el impacto pronóstico de los TILs en el cáncer de mama triple negativo (CMTN) en etapa temprana en base a cuatro cohortes multicéntricas (476 pacientes) que no fueron tratados con quimioterapia (neo) adyuvante. La presencia de TILs al inicio del estudio se correlacionó con varios

criterios de valoración clínicos, incluida la SG. Los análisis multivariados demostraron que los TILs son un biomarcador pronóstico independiente de SG ( $p = 0.015$ ), SLE invasiva y SLE a distancia para CMTN ( $p < 0.001$  para ambos). Un aumento del 10 % en los TILs también se correlacionó positivamente con la SG (HR: 0.88; IC 95 %: 0.79 - 0.98), SLE invasiva (HR: 0.90; IC 95 %: 0.82 - 0.97) y SLE a distancia (HR: 0.86; IC 95 %: 0.77 - 0.95). En un subgrupo de pacientes con CMTN con tumores en estadio I y TILs  $\geq 30$  %, se alcanzaron excelentes resultados de supervivencia a los 5 años, incluido un 98 % de SG a los 5 años (15). Loi et al. (2021), refieren que al centrarse en pacientes en etapa 1 con al menos 30 % de TILs, las estimaciones de 3 años para la supervivencia sin enfermedad invasora, supervivencia sin enfermedad a distancia y la supervivencia global (SG) fueron del 93 % (90 - 97 %), 98 % (95 - 100 %) y 99 % (98 - 100 %), respectivamente. Estos datos respaldan la inclusión del porcentaje de TILs en cualquier ensayo clínico futuro de nuevas terapias en CMTN en etapa temprana y pueden tener una relevancia aún mayor a medida que avanzamos hacia una era de incorporación de inhibidores de puntos de control (16).

Para el subtipo molecular luminal de cáncer de mama, no hubo un aumento significativo en la tasa de respuesta patológica completa en el grupo de TILs altos (> 10 %). Además, no hubo una mejora significativa en supervivencia libre de enfermedad en el grupo de TILs altos. Por el contrario, el análisis agrupado confirmó que el grupo TILs altos del subtipo molecular luminal de cáncer de mama se correlacionó significativamente con una SG desfavorable (17).

La mayoría de los carcinomas de mama muestran algún grado de infiltrado linfocítico, con tasas más altas de "carcinoma de mama con predominio de linfocitos", definido de forma variable como > 50 % o > 60 % del área tumoral ocupada por TILs, observado en carcinoma de mama triple negativo (20 %) y HER2 carcinoma de mama positivo (16 %) en comparación con el carcinoma de mama positivo para receptores de estrógeno (6 %) (18).

Como panel de consenso global, la conferencia de St. Gallen recomendó que los TILs se caractericen de forma rutinaria en el cáncer de mama triple negativo (CMTN) debido a su valor pronóstico. Sin embargo, los datos son inadecuados

para recomendar TILs como una prueba para guiar las opciones de tratamiento neo/adyuvante en CMTN, ya que los tratamientos se rigen en gran medida por la etapa anatómica. La expresión de PD-L1 en el tumor o de PD-1 en las células inmunitarias, se reconocen como marcadores que pueden predecir el beneficio del tratamiento con inmunoterapia en el cáncer de mama avanzado. Sin embargo, el Panel recomendó que no se realicen pruebas de rutina de PD-L1 o PD-1 en CMTN en etapa temprana, ya que los algoritmos de tratamiento actuales no se basan en dichas pruebas (19).

Althobiti y cols. (2018), refieren que el cáncer de mama triple negativo (CMTN) mostró un porcentaje de TILs más alto, que otros subtipos intrínsecos ( $p < 0.001$ ). TILs elevados, células CD3+, células CD8+ y células CD20+ se asociaron con una supervivencia más prolongada en pacientes con CMTN ( $p < 0.05$ ) (20).

Según El Bairi y cols. (2021), los TILs son un biomarcador de pronóstico robusto y económico que representa un sustituto de la inmunidad mediada por células T antitumorales. La incorporación de TILs en la práctica clínica estándar debe considerarse seriamente en el CMTN temprano y avanzado y en el cáncer de mama HER2 positivo. La evaluación de TILs en el momento del diagnóstico puede permitirle a un médico evaluar el pronóstico y, en el futuro, informar la toma de decisiones terapéuticas con mayor precisión, además su evaluación es informativa con fines predictivos, puede ayudar a interpretar los ensayos de PD-L1 y, ciertamente en países de ingresos bajos y medios, puede considerarse como una herramienta de detección antes de embarcarse en costosos inmunoensayos, ya sea PD-L1 u otros (21). La expresión de PD-L1 se ha asociado con un aumento de los TILs y un mejor pronóstico en el cáncer de mama. Aunque el aumento de TILs también se ha asociado con un mayor infiltrado de PD-L1, aún no se ha establecido la asociación entre el aumento de TILs y la respuesta a la terapia de inhibidores del punto de control inmunitario (22).

Según Denkert y cols. (2018), en el subtipo de cáncer de mama luminal-HER2-negativo, se logró una respuesta patológica completa (pCR) en 45 (6 %) de 759 pacientes con TILs bajos, 48 (11 %) de 435 con TILs intermedios y 49 (28 %) de 172 con TILs elevados. En el subtipo HER2 positivo, se observó pCR en 194 (32

%) de 605 pacientes con TILs bajos, 198 (39 %) de 512 con TILs intermedios y 127 (48 %) de 262 con TILs altos. Finalmente, en el subtipo TNBC, pCR se logró en 80 (31 %) de 260 pacientes con TILs bajos, 117 (31 %) de 373 con TILs intermedios y 136 (50 %) de 273 con TILs altos ( $p < 0.0001$  para cada subtipo). Un aumento del 10 % en los TILs se asoció con una supervivencia libre de enfermedad más larga en CMTN y Cáncer de mama HER2 positivo, pero no en tumores luminales-HER2 negativos. El aumento de los TILs también se asoció con una supervivencia global más prolongada en CMTN, pero no se asoció con el cáncer de mama HER2 positivo y se asoció con una supervivencia global más corta en tumores luminal-HER2-negativos (23).

La eficacia de la quimioterapia se debe, en parte, a su capacidad para inducir una respuesta inmunitaria antitumoral (24). En su estudio, Luen y cols. (2019), excluyeron a los pacientes con respuesta patológica completa después de quimioterapia neoadyuvante, seleccionando a pacientes con enfermedad residual después de quimioterapia neoadyuvante, encontrando que los niveles más altos de TILs en enfermedad residual estaban significativamente asociados con mejorar la supervivencia libre de recurrencia y la supervivencia global, además los niveles de TILs en la enfermedad residual (RD) del cáncer de mama triple negativo (CMTN) después de la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) agregan información pronóstica a la carga de cáncer residual (RCB) y a los TILs previos al tratamiento. La influencia pronóstica de TILs en enfermedad residual es mayor en pacientes con RCB moderado (25). Como menciona Dieci y cols. (2018), se pueden tener tres escenarios posibles en caso de enfermedad residual, después de quimioterapia neoadyuvante (QTNA): (i) TILs intermedios a altos, (ii) TILs bajos y (iii) cambio en los TILs de antes a después de QTNA. El primer caso representa el candidato ideal para la monoterapia/combinación de inhibidores de punto de control inmunitario, ya que es concebible que la presencia de TILs refleje la inmunidad antitumoral existente pero parcialmente agotada, que solo necesita mantenerse y/o potenciarse. En el segundo escenario, la ausencia de una respuesta inmune antitumoral socavaría virtualmente el efecto de la inmunoterapia

sola. El potencial del tercer escenario debe interpretarse dentro del contexto del primero y el segundo escenario (26).

A pesar de los problemas de reproducibilidad y estandarización de la técnica, la evidencia indica claramente que los TILs se pueden usar para predecir la respuesta a la quimioterapia, independientemente del subtipo de tumor, los factores clínico-patológicos, el régimen de quimioterapia y el programa de tratamiento. Los investigadores demostraron que el porcentaje de linfocitos intratumorales predijo de manera significativa e independiente la respuesta patológica completa (RPC) y en general, tanto los TILs estromales como los TILs intratumorales fueron fuertes predictores de RPC (27).

Hay varios estudios que evalúan los beneficios clínicos de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) en cáncer de mama metastásico que sugieren que se puede lograr un beneficio clínico sostenido aplicando monoterapia antiPD-1/PD-L1 en un subconjunto de pacientes metastásicos, particularmente en aquellos con CMTN. Con base en los resultados de las monoterapias que utilizan ICI en pacientes con cáncer de mama metastásico, seguramente se necesitan estudios de tratamientos combinados que puedan aumentar la probabilidad de beneficio clínico. Con este fin, se han informado beneficios clínicos en CMTN para un régimen terapéutico de atezolizumab administrado en combinación con quimioterapia con nabpaclitaxel y de pembrolizumab administrado en combinación con mesilato de eribulina que demostró una tasa de respuesta objetiva de casi el 30 % independientemente de los niveles de expresión de PD-L1 (28, 29, 30).



## Justificación

En la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala", contamos con una Unidad de Oncología Mamaria, en la cual se presta atención especializada a pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama, siendo éste un problema de salud pública. La mayoría de los carcinomas de mama muestran algún grado de infiltrado linfocítico, considerándose TILs altos cuando son  $> 10 \%$ , y TILs bajos cuando son  $\leq 10 \%$ , con tasas más altas de "carcinoma de mama con predominio de linfocitos", definido de forma variable como  $> 50 \%$  o  $> 60 \%$  del área tumoral ocupada por TILs, observando proporciones variables dependiendo del subtipo intrínseco, en carcinoma de mama triple negativo y HER2 positivo en comparación con el carcinoma de mama positivo para receptores de estrógeno. Varias revisiones sistemáticas y meta-análisis grandes han confirmado que los niveles altos de TILs se asocian con una mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general solo en los subtipos triples negativo y HER2 positivo, sin que se observe un beneficio significativo en el carcinoma de mama con receptor de estrógeno positivo. Siendo entonces la finalidad de este estudio de investigación, describir la variación en la proporción de TILs en cáncer de mama invasor de acuerdo al subtipo intrínseco con la finalidad de proponer que sea incluido en el reporte de patología como un elemento pronóstico agregado, que en un futuro puede permitirnos la toma de decisiones terapéuticas con mayor precisión.

## **Planteamiento del problema**

Los TILs son un biomarcador de pronóstico, además económico que representa un sustituto de la inmunidad mediada por células T antitumorales. La incorporación de TILs en la práctica clínica estándar debe considerarse seriamente en el CMTN y en el CM HER2 positivo. La evaluación de TILs en el momento del diagnóstico puede permitirle a un médico evaluar el pronóstico y, en el futuro, informar la toma de decisiones terapéuticas con mayor precisión, es informativa para fines predictivos, puede ayudar a interpretar los ensayos de PD-L1 y, ciertamente en países de ingresos bajos y medios, puede considerarse como una herramienta de detección antes de embarcarse en costosos inmunoensayos, ya sea PD-L1 u otros.

Se requiere educación y estandarización de las pruebas en toda la comunidad de patología al proporcionar capacitación centralizada y herramientas educativas para mejorar las habilidades de los médicos para utilizar este biomarcador.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la variación en la proporción de TILs en cáncer de mama invasor de acuerdo al subtipo intrínseco?

## Objetivos

### Objetivo general

Describir la variación en la proporción de TILs en cáncer de mama invasor de acuerdo al subtipo intrínseco.

### Objetivos específicos

1. Describir la variación en la proporción TILs en cáncer de mama invasor de acuerdo al subtipo luminal.
2. Describir la variación en la proporción de TILs en cáncer de mama invasor de acuerdo al subtipo triple negativo.
3. Describir la variación en la proporción de TILs en cáncer de mama invasor de acuerdo al subtipo HER2.

## Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrolectivo y descriptivo, el cual fue autorizado por el comité local de investigación y ética en investigación en salud de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala” con número de registro **R-2023- 3606-001**.

Se identificaron las muestras de pacientes con diagnóstico de primera vez que contaban con reporte histopatológico de cáncer de mama invasor e infiltrados linfocitarios tumorales, por el servicio de Anatomía patológica de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, durante el periodo comprendido entre el 1 de noviembre de 2020 al 31 de junio de 2022.

### Criterios de selección

Criterios de inclusión.

Pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama invasor primario.

Pacientes con reporte histopatológico de cáncer de mama invasor en donde se reportó la proporción de la infiltración linfocitaria tumoral.

Pacientes que contaron con inmunohistoquímica para conocer el subtipo intrínseco.

Pacientes con expediente abierto en el servicio de Anatomía patológica del hospital y con material histopatológico (laminillas y/o bloques de parafina) disponible.

Criterios de exclusión

- Que el reporte histopatológico hubiera sido realizado fuera de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”.
- Tratamiento quirúrgico fuera de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”.

Criterios de eliminación.

- Cuando no se completaron los datos de la hoja de captura.
- Reporte histopatológico incompleto.

### Definición de variables

Al tratarse de un estudio descriptivo todas las variables son variables de estudio o de resultado y son infiltrado linfocitario tumoral, infiltrado linfocitario intratumoral, infiltrado linfocitario estromal, edad, menopausia, etapa clínica, tipo histológico, tamaño del tumor (T), estado ganglionar (N), metástasis a distancia (M), grado histológico, invasión linfovascular, receptor de estrógeno, receptor de progesterona, receptor Her-2 neu, luminal A, luminal B con Her-2 positivo, luminal B con Her-2 negativo, triple negativo, Her-2 puro.

#### VARIABLES DEPENDIENTES DE RESULTADO

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Proporción del infiltrado linfocitario tumoral	Linfocitos presentes en los nidos de las células tumorales y dispersos en el estroma entre las células tumorales.	Linfocitos infiltrantes intratumorales y estromales.	Cuantitativa	Porcentaje (%)
Proporción del infiltrado linfocitario intratumoral	Linfocitos en nidos tumorales que tienen contacto de célula a célula sin estroma intermedio y que interactúan directamente con las células neoplásicas.	Porcentaje de linfocitos en nidos tumorales que tienen contacto de célula a célula sin estroma intermedio y que interactúan directamente con las células neoplásicas.	Cuantitativa	Porcentaje (%)
Proporción del infiltrado linfocitario estromal	Linfocitos que se encuentran dispersos en el estroma sin contactar	Porcentaje de linfocitos que se encuentran dispersos en el estroma sin	Cuantitativa discreta	Porcentaje (%)

	directamente con las células neoplásicas.	contactar directamente con las células neoplásicas.		
--	---	---	--	--

### Variables descriptoras

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta el momento actual.	Número de años que se reporta en el expediente según su fecha de nacimiento.	Cuantitativa	Años
Menopausia	Cese permanente de la menstruación, determinado retrospectivamente después de que una mujer ha experimentado 12 meses de amenorrea sin ninguna otra causa patológica o fisiológica obvia.	Cese de la menstruación por más de 12 meses, sin otra causa patológica o fisiológica obvia.	Cualitativa	1. Pre menopáusica 2. Post menopáusica
Etapas clínicas	Extensión de la enfermedad de acuerdo al: T: tamaño del tumor N: estado ganglionar M: presencia de metástasis a	Se consignará la etapa patológica, de acuerdo a la etapificación de la AJCC consignado en el expediente clínico.	Cualitativa	1) EC 0 2) EC IA 3) EC IB 4) EC IIA 5) EC IIB 6) EC IIIA 7) EC IIIB 8) EC IIIC 9) EC IV

	distancia			
Tipo histológico	Forma y tipo de células que se encuentran en el tumor.	Tipo de células descritos en el reporte histopatológico	Cualitativo	1) ductal 2) lobulillar 3) mixto 4) papilar 5) micropapilar 6) mucinoso 7) medular 8) Otros
T (Tamaño del tumor)	Diámetro más grande (en mm) del tumor.	Diámetro del tumor traspalado al T del AJCC.	Cualitativa	1) T1a 2) T1b 3) T1c 4) T2 5) T3 6) T4a 7) T4b 8) T4c 9) T4d
N (estado ganglionar)	Presencia de células tumorales en ganglios linfáticos axilares.	Numero de ganglios axilares con presencia de células tumorales ya sea de forma clínica o en el estudio de patología.	Cualitativa	N0: Ausencia de ganglios afectados. N1, N2, N3: Dependiente del número y localización de los ganglios.
M (metástasis a distancia)	Neoplasia maligna que se diseminó desde el tumor original (primario) hasta órganos o ganglios linfáticos lejanos.	Cáncer de mama que se diseminó desde el tumor original (primario) a otros órganos.	Cualitativa	M0: sin evidencia de metástasis a distancia. M1: Presencia de metástasis a distancia.
Grado histológico	Grado histológico de acuerdo al esquema de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) puntaje dado por formación de	Grado 1: 3-5 puntos Grado 2: 6-7 puntos Grado 3: 8-9 puntos	Cualitativa	1) grado 1 2) grado 2 3) grado 3

	túbulos, grado nuclear y número de mitosis.			
Invasión linfovascular (ILV)	Presencia de células neoplásicas malignas en un espacio con revestimiento endotelial definido (como los vasos linfáticos o los vasos sanguíneos) en la mama.	Presencia de células neoplásicas malignas en un espacio con revestimiento endotelial definido (como los vasos linfáticos o los vasos sanguíneos) en la mama.	Cualitativa	1) presente 2) ausente
Receptor de estrógeno	Es una proteína, que pertenece a la "súper familia de receptores nucleares, activada por la hormona denominada $17\beta$ -estradiol o estrógeno.	Porcentaje de receptores de estrógeno.	Cuantitativo	Porcentaje (%)
Receptor de progesterona	Es una proteína, que pertenece a la "súper familia de receptores nucleares, activada por la hormona progesterona.	Porcentaje de receptores de progesterona.	Cuantitativo	Porcentaje (%)
Receptor Her 2 neu	Proteína localizada en la membrana	Receptores HER 2 positivos, o	Cualitativa	1) Positivo 2) Negativo



	celular con estructura de receptor de factores de crecimiento, presentando un dominio extracelular y un dominio intracelular con actividad tirosina-quinasa.	Receptores HER 2 negativos. O en su defecto, con amplificación de HER2 en los casos que resulten indeterminados por IHQ.		
Luminal A	Inmunofenotipo con receptores hormonales positivos y Her-2 neu negativo	Receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona positivos mayores o igual a 20% y receptores de Her-2 neu negativo.	Cualitativa	1) presente 2) ausente
Luminal B con Her-2 positivo	Inmunofenotipo con receptores hormonales positivos y Her-2 neu positivo.	Receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona con cualquier valor y receptores de Her-2 neu positivos	Cualitativa	1) presente 2) ausente
Luminal B con Her-2 negativo	Inmunofenotipo con receptores hormonales positivos y Her-2	Receptores de estrógeno positivos, receptores de	Cualitativa	1) presente 2) ausente

	neu negativo	progesterona positivos pero menores a 20% y receptores de Her-2 neu negativo		
Triple negativo	Inmunofenotipo con receptores hormonales negativos y Her-2 neu negativo	Receptores de estrógeno negativos, receptores de progesterona negativo y receptores de her2 negativo	Cualitativa	1) presente 2) ausente
Her-2 puro	Inmunofenotipo con receptores hormonales negativos y Her-2 neu positivo.	Receptores de estrógeno negativos, receptores de progesterona negativo y receptores de her2 positivos	Cualitativa	1) presente 2) ausente

### **Procedimientos para la recolección de datos**

1. Se recabaron los expedientes de todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasor, en el servicio de anatomía patológica de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS, durante el periodo del 1 de noviembre de 2020 al 31 de junio de 2022.
2. Se realizó la recolección de datos y se contabilizaron únicamente las laminillas con diagnóstico de cáncer de mama invasor, excluyendo los casos de recurrencia y los casos de carcinoma in situ.
3. Se analizaron las laminillas con cáncer de mama invasor por el médico patólogo, para obtener el porcentaje de infiltrado linfocitario tumoral, de acuerdo a las recomendaciones del International TILs Working Group 2014.
4. Se procedió a buscar información en el expediente electrónico de los casos de cáncer de mama invasor analizados para el porcentaje de TILs, a fin de realizar la base de datos con las distintas variables clínico-patológicas.
5. Se realizaron porcentajes y medidas de tendencia central de los casos registrados.
6. Se hicieron tablas y gráficos de los casos obtenidos.
7. Se compararon los resultados obtenidos con lo mencionado en la literatura médica.
8. Se realizó discusión del tema y de los resultados obtenidos.
9. Se realizaron las conclusiones de los resultados obtenidos.

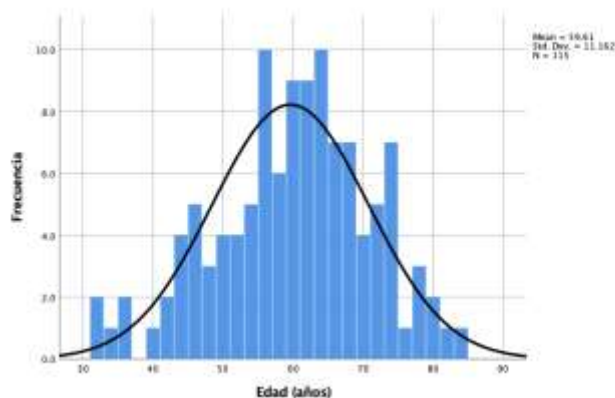
## Consideraciones éticas del estudio

1. El investigador garantiza que este estudio tuvo apego a la legislación y a la reglamentación de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo al artículo 17 de Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, este proyecto se consideró como **Investigación sin riesgo** ya que únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico.
3. Los procedimientos de este estudio, se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y se llevaron a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
  - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
  - b. Este proyecto fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud de la UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social, siendo autorizado con el número **R-2023-3606-001** (Anexo 1).
  - c. Debido a que, para el desarrollo de este proyecto, únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico, y no se registraron datos confidenciales, que permitan la identificación de las participantes, no se requirió carta de consentimiento informado.
  - d. Este proyecto se realizó por personas científicamente calificadas, y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
  - e. Este proyecto guardó la confidencialidad de las personas, ya que se asignó un número de folio a cada caso.
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el código de Núremberg y el informe Belmont.

## Resultados

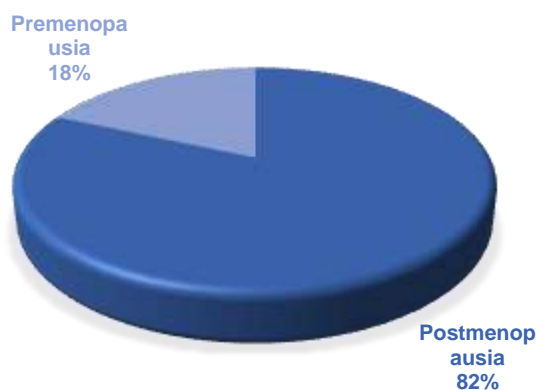
Se incluyeron en el estudio 115 pacientes. Las variables cuantitativas fueron analizadas mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si su distribución se aproximaba a la normal. Se observó distribución aproximada a la normal únicamente en la variable edad ( $p = 0.237$ ), por lo que se presenta con media y desviación estándar. El resto de las variables que no presentaron distribución aproximada a la normal se presentan en mediana, mínimo y máximo.

La media de edad de las pacientes incluidas en el estudio fue de  $59.61 \pm 11.16$  años (Gráfico 1).



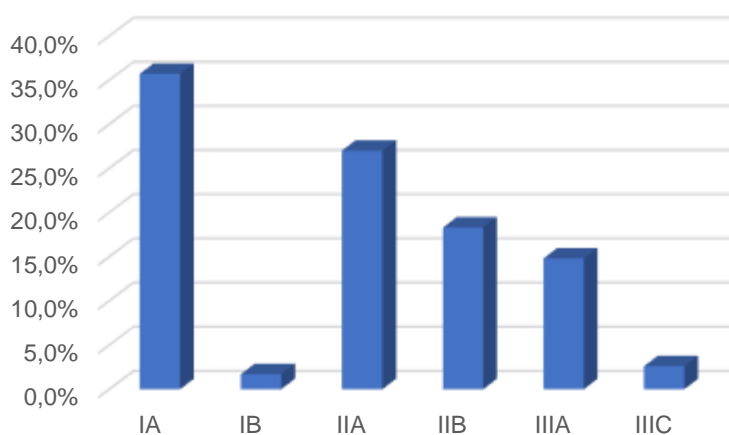
**Gráfico 1. Distribución de la edad.**

La frecuencia del estado menopáusico de las pacientes incluidas en el estudio se muestra en el gráfico 2.



**Gráfico 2. Estado menopáusico.**

La etapificación y la clasificación TNM patológica reportadas en las pacientes se muestran en el Gráfico 3 y Tabla I.



**Gráfico 3. Etapificación patológica**

**Tabla I. Clasificación TNM patológica.**

TNM patológico		N	%
<b>T</b>	T1	1	0.90
	T1b	11	9.60
	T1c	42	36.50
	T2	59	51.30
	T3	2	1.70
<b>N</b>	0	68	59.10
	1	28	24.30
	2	16	13.90
	3	3	2.60
<b>M</b>	0	0	0.00
<b>Total</b>		115	100.00

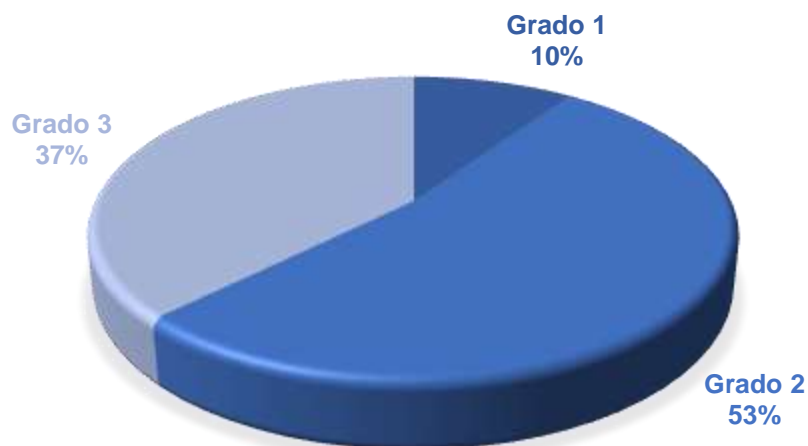
T: tumor; N: nódulos/ganglios linfáticos; M: metástasis.

La frecuencia del tipo histológico tumoral se muestra en la Tabla II.

**Tabla II. Tipo histológico tumoral.**

Tipo histológico	N	%
Carcinoma invasor de tipo no especial	85	73.90
Carcinoma invasor mixto	16	13.90
Carcinoma lobulillar invasor	6	5.20
Carcinoma invasor de tipo mucinoso	4	3.50
Carcinoma infiltrante de mama de tipo medular	2	1.70
Carcinoma ductal infiltrante con componente de células gigantes asociado con cambios extensos en los tejidos blandos de la mama por modelantes	1	0.90
Carcinoma metaplásico	1	0.90

La frecuencia del grado histológico y de la presencia o no de invasión linfovascular se muestran en los gráficos 4 y 5, respectivamente.



**Gráfico 4. Grado histológico.**



**Gráfico 5. Invasión linfovascular.**

La distribución de las variables cuantitativas se muestra en la Tabla III.

**Tabla III. Estadística descriptiva de las variables cuantitativas con distribución no aproximada a la normal.**

	Mediana	Mínimo	Máximo
Tamaño tumoral (mm)	22	7	65
Receptores de estrógenos (%)	100	0	100
Receptores de progesterona (%)	75	0	100
TILs intratumorales (%)	0	0	14
TILs estromales (%)	6.66	0	83.33

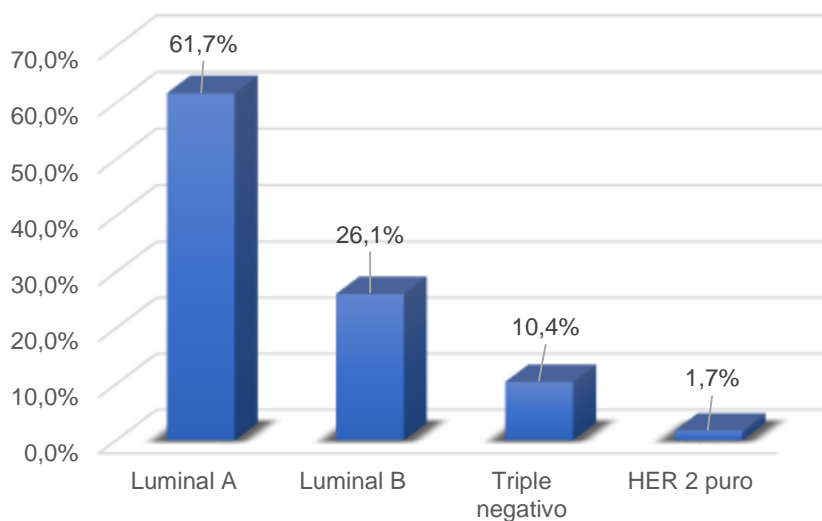
TILs: linfocitos infiltrantes de tumor.



La frecuencia del estado de los receptores hormonales y HER2 se muestra en la Tabla IV y del inmunofenotipo en el Gráfico 6.

**Tabla IV. Frecuencia del estado de receptores.**

		N	%
<b>Estado de receptores de estrógenos</b>	Negativo	17	14.80
	Positivo	93	80.90
	Positivo bajo	5	4.30
<b>Estado de receptores de progesterona</b>	Negativo	19	16.50
	Positivo	96	83.50
<b>Estado HER2</b>	Negativo	97	84.30
	Positivo	18	15.70



**Gráfico 6. Frecuencia del inmunofenotipo.**

Se realizó prueba de Kruskal-Wallis para comparar la mediana del porcentaje de TILs intratumorales y estromales en función del inmunofenotipo (Tabla VI).

Tabla V. Distribución del porcentaje de TILs según el inmunofenotipo.

TILs	Inmunofenotipo												p
	HER 2 puro			Luminal A			Luminal B			Triple negativo			
	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	Med	Min	Max	
<b>Intratumorales</b>	1	0	2	0	0	14	1	0	5	2	0	7	<b>0.008</b>
<b>Estromales</b>	11.66	6.66	16.66	6.66	0	76.66	9.17	0	75	22.5	0	83.33	0.079

TILs: linfocitos infiltrantes de tumor.

## Discusión

La interacción entre las células cancerosas y su microambiente es una parte fundamental del desarrollo y la progresión del tumor. La capacidad de los tumores para evadir el sistema inmunitario se describe como un proceso de tres fases (eliminación, equilibrio y escape) que comúnmente se denomina inmunoección del cáncer (2).

En nuestro estudio se incluyeron a 115 pacientes, en donde observamos que la edad promedio al momento en que se hace el diagnóstico fue de 59 años, lo cual corresponde con la literatura, siendo la mayoría diagnosticados después de los 50 años de edad.

El cáncer de mama es una patología que tiene mayor incidencia en mujeres postmenopausicas, lo cual va de acorde con el porcentaje de más del 80 %, encontrado en nuestra muestra.

A diferencia de otras poblaciones en la nuestra, predominan las etapas tempranas, la mayoría de ellas sin afección ganglionar.

Respecto a las características histopatológicas, al igual que en otros estudios predomina la histología del carcinoma invasor de tipo no especial. En cuanto al grado histológico, el grado 2 fue el que más predominó en nuestra población, coincidiendo con el estudio realizado por Waks y cols. (2019), a diferencia de otros estudios, donde el grado histológico predominante es el grado 3, no obstante coincide también con los subgrupos de TILs bajos como en los estudios de Feng y cols. (2021) y Althobiti y cols. (2018).

Llama la atención que a pesar de ser etapas tempranas, dos terceras partes presentan ILV, contrario a una tercera parte de lo observado en otros estudios.

El cáncer de mama es una enfermedad muy heterogénea, y diversos estudios han demostrado la inmunogenicidad de esta neoplasia, la cual ha sido ampliamente debatida; observando que las variantes de mejor pronóstico exhiben menor porcentaje de infiltración de linfocitos, mientras que las variantes más agresivas, presentan mayor infiltración linfocitaria; esto se ha descrito en los subtipos moleculares triple negativo y HER2 positivo, que están documentados como las condiciones más inmunogénicas (31).

Nosotros encontramos diferencias en las medianas de los porcentajes de los infiltrados linfocitarios estromales, siendo mayor en el triple negativo, que en el HER2, y a su vez que en el luminal B y luminal A, sin embargo no alcanzó significancia estadística debido al pequeño tamaño de la muestra, y aunque en los infiltrados linfocitarios intratumorales, si son estadísticamente significativos, sería necesario en ambos casos aumentar el número de pacientes. Hay que tomar en cuenta que la infiltración de TILs es menor en los tumores RE positivos en comparación con los tumores RE negativos.

La infiltración de TILs es menor en los tumores RE positivos en comparación con los tumores RE negativos, y existe una correlación inversa entre la positividad del receptor de estrógeno (RE) y la expresión de PD-1/PD-L1. La terapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios ha revolucionado el panorama del tratamiento y ha mejorado el pronóstico de muchas neoplasias malignas. Sin embargo, hasta la fecha, las respuestas a la monoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios han sido marginales en el cáncer de mama que expresa receptores hormonales (RH+) (14).

Los TILs son un biomarcador de pronóstico robusto y económico que representa un sustituto de la inmunidad mediada por células T antitumorales. La incorporación de TILs en la práctica clínica estándar debe considerarse seriamente en el CMTN temprano y avanzado y en el cáncer de mama HER2 positivo. La evaluación de TILs en el momento del diagnóstico puede permitirle a un médico evaluar el pronóstico y, en el futuro, informar la toma de decisiones terapéuticas con mayor precisión, además su evaluación es informativa con fines predictivos, puede ayudar a interpretar los ensayos de PD-L1 y, ciertamente en países de ingresos bajos y medios, puede considerarse como una herramienta de detección antes de embarcarse en costosos inmunoensayos, ya sea PD-L1 u otros (21). En nuestro estudio en concordancia con lo reportado por otros autores, el cáncer de mama triple negativo, mostró una mediana de porcentajes de infiltrados linfocitarios más alta que otros subtipos intrínsecos.

Otro punto importante, es que de acuerdo a la literatura en nuestro estudio la mayoría de los carcinomas de mama muestran algún grado de infiltrado linfocítico,

sin embargo observamos casos con subtipo luminal A, en los que el infiltrado linfocitario prácticamente es cero.

Finalmente, en la actualidad, no existen umbrales establecidos para TILs. En nuestro estudio, la evaluación fue por porcentajes, siguiendo las recomendaciones del protocolo del International TILs Working Group 2014.

## **Conclusión**

Este estudio demuestra que existe una variabilidad en la mediana de la proporción de los infiltrados tumorales en los diferentes inmunofenotipos de cáncer de mama, lo cual concuerda con la evidencia de que son un biomarcador potencial y económico, que dio como resultado su designación como evidencia 1B y la propuesta de incluirlo en los informes en la práctica clínica por parte de la 16a Conferencia Internacional de Cáncer de Mama de St. Gallen.

Actualmente el cáncer de mama es la neoplasia maligna con mayor incidencia a nivel mundial y a pesar de la estratificación de acuerdo al TNM, se ha observado un comportamiento biológico diferente en pacientes con la misma Etapa Clínica, relacionado principalmente con el inmunofenotipo, el grado histológico y el riesgo genómico. Esta heterogeneidad en el comportamiento también refleja la interacción de las células neoplásicas con el sistema inmune en todas las etapas clínicas. La evidencia ha demostrado que los TILs, especialmente los estromales, pueden influir en la respuesta al tratamiento de manera particular en los subtipos triple negativo y HER2, al igual que en el pronóstico, por lo que ameritan mayor estudio.

## Bibliografía

1. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. 2020 statistics. (Consultado en marzo de 2022). Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
2. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-264.
3. Burugu S, Asleh-Aburaya K, Nielsen T. Immune infiltrates in the breast cancer microenvironment: detection, characterization and clinical implication. *Breast Cancer* 2017;24(1):3-15.
4. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell P, John T, Thapa B et al. Assessing tumor infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group. *Adv Anat Pathol* 2017;24(5):235-251.
5. Rufell B, Au A, Rugo HS, et al. Leukocyte composition of human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(8):2796-2801.
6. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015;26(2):259-271.
7. Savas P, Salgado R, Denkert C, Sotiriou C, Darcy PK, Smyth MJ, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: From TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(4):228-241.
8. Kos Z, Roblin E, Kim R, Michiels S, Gallas B, Chen W, et al. Pitfalls in assessing stromal tumor infiltrating lymphocytes (sTILs) in breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2020;6(1):1-16.
9. Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD1 blockers for treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):1-12.
10. Feng J, Li J, Huang X, Yi J, Wu H, Zou X, et al. Nomogram to Predict Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Patients. *Front Mol Biosci* 2021;8(761163):1-12.
11. Mao Y, Qu Q, Chen X, Huang O, Wu J, Shen K. The Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(4):1-13.
12. Gao G, Wang Z, Qu X, Zhang Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2020;20(1):1-15.
13. Yu X, Zhang Z, Wang Z, Wu P, Qiu F, Huang J. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 2016;18(5):497-506.
14. Waks A, Stover D, Guerriero J, Dillon D, Barry W, Gjini E et al. The immune Microenvironment in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Before and After Preoperative Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2019;25(15):4644-4655.

15. Park J, Jonas S, Bataillon G, Criscitiello C, Salgado R, Loi S et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with early-stage triple-negative breast cancers (TNBC) who did not receive adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2019;30(12):1941-1949.
16. Loi S, Michiels S, Adams S, Loibl S, Budczies J, Denkert C et al. The journey of tumor-infiltrating lymphocytes as a biomarker in breast cancer: clinical utility in an era of checkpoint inhibition. *Ann Oncol* 2021;32(10):1236-1244.
17. Gao Z, Li C, Liu M, Jiang J. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2020;20(1):1-14.
18. Stanton S, Adams S, Disis M. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA Oncol* 2016;2(10):1354-1360.
19. Burstein H, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P 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.
20. Althobiti M, Aleskandarany M, Joseph C, Toss M, Mongan N, Diez M et al. Heterogeneity of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer and its prognostic significance. *Histopathology* 2018;73(6):887-896.
21. El Bairi K, Haynes HR, Blackley E, Fineberg S, Shear J, Turner S et al. International Immunology-Oncology Biomarker Working Group. The tale of TILs in breast cancer: A report from The International Immunology-Oncology Biomarker Working Group. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1):1-17.
22. Stanton S, Disis M. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *J Immunother Cancer* 2016;4(59):1-7.
23. Denkert C, Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner B, Weber K, 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(1):40-50.
24. Baker G, King T, Schnitt S. Evaluation of Breast and Axillary Lymph Node Specimens in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Systemic Therapy. *Adv Anat Pathol* 2019;26(4):221-234.
25. Luen S, Salgado R, Dieci M, Vingiani A, Curigliano G, Gould R et al. Prognostic implications of residual disease tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden in triple-negative breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2019;30(2):236-242.
26. Dieci MV, Radošević-Robin N, Fineberg S, Van den Eynden G, Ternes N, Penault-Llorca F et al. 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 Immunology-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 2018;52(2):16-25.
27. De Melo Gagliato D, Cortes J, Curigliano G, Loi S, Denkert C, Perez J et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in Breast Cancer and implications for clinical practice. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017;1868(2):527-537.



28. Dirix L, Takacs I, Jerusalem G, Nikolinakos P, Arkenau HT, Forrero-Torres A, et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN solid Tumor study. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167(3):671-686.
29. Nanda R, Chow L, Dees C, Berger R, Gupta S, Geva R et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase 1b KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol* 2016;34(21):2460-2467.
30. Adams S, Diamond J, Hamilton E, Pohlmann P, Tolaney S, Chang CW et al. Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer With 2 Year Survival Follow up: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(3):334-342.
31. Baker K, Lachapelle J, Zlobec I, Bismar TA, Terracciano L, Foulkes WD. Prognostic significance of CD8+ T lymphocytes in breast cancer depends upon both estrogen receptor status and histological grade. *Histopathology* 2011;58(7):1107-1116.

## Anexos



**Anexo. 1**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA N°4**  
**“LUIS CASTELAZO AYALA”**



**Variación en la proporción de Infiltrados linfocitarios tumorales (ILT) en cáncer de mama invasor de acuerdo al subtipo intrínseco**

**HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS**

No: \_\_\_\_\_

FOLIO: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

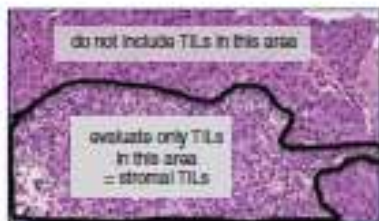
<b>T (Tumor)</b>										
<b>N (Estado ganglionar)</b>										
<b>M (Metástasis a distancia)</b>										
<b>Tipo histológico:</b>										
<b>Grado histológico:</b>	G1			G2			G3			
<b>ILV</b>	AUSENTE					PRESENTE				
<b>Receptores de estrógenos:</b>	NEGATIVO		1 - 10 %			> 10 %				
<b>Receptores de progesterona:</b>	NEGATIVO		< 20			≥ 20				
<b>HER2:</b>	NEGATIVO					POSITIVO				
<b>Inmunofenotipo:</b>	LUMINAL A		LUMINAL B		LUMINAL B C/HER 2		TRIPLE NEG		HER2	
<b>Etapa clínica:</b>	0	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV	
<b>Estado de menopausia:</b>	PRE MENOPÁUSICA					POST MENOPÁUSICA				
<b>Infiltrados linfocitarios tumorales intratumorales (%):</b>	0		< 10 %			11 - 49 %		> 50 %		
<b>Infiltrados linfocitarios tumorales estromales (%):</b>	0		< 10 %			11 - 49 %		> 50 %		

## Anexo 2. Enfoque estandarizado para la evaluación de TILs en cáncer de mama

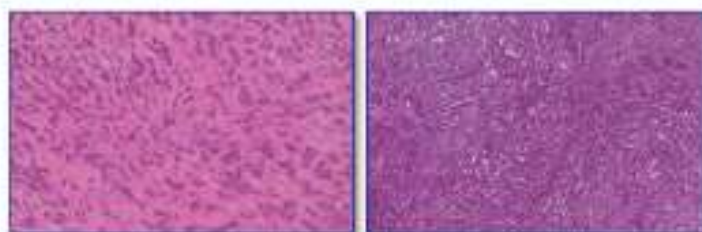
Step 1: Select tumor area



Step 2: Define stromal area



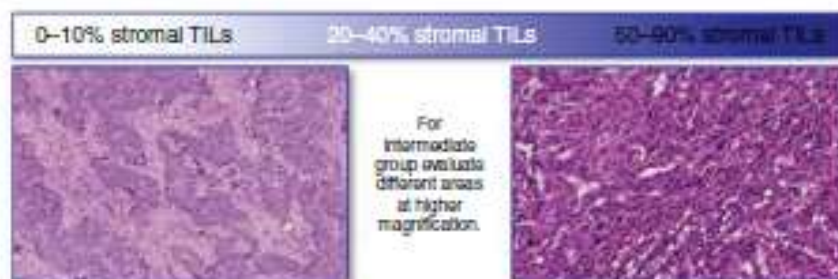
Step 3: Scan at low magnification



Step 4: Determine type of inflammatory infiltrate

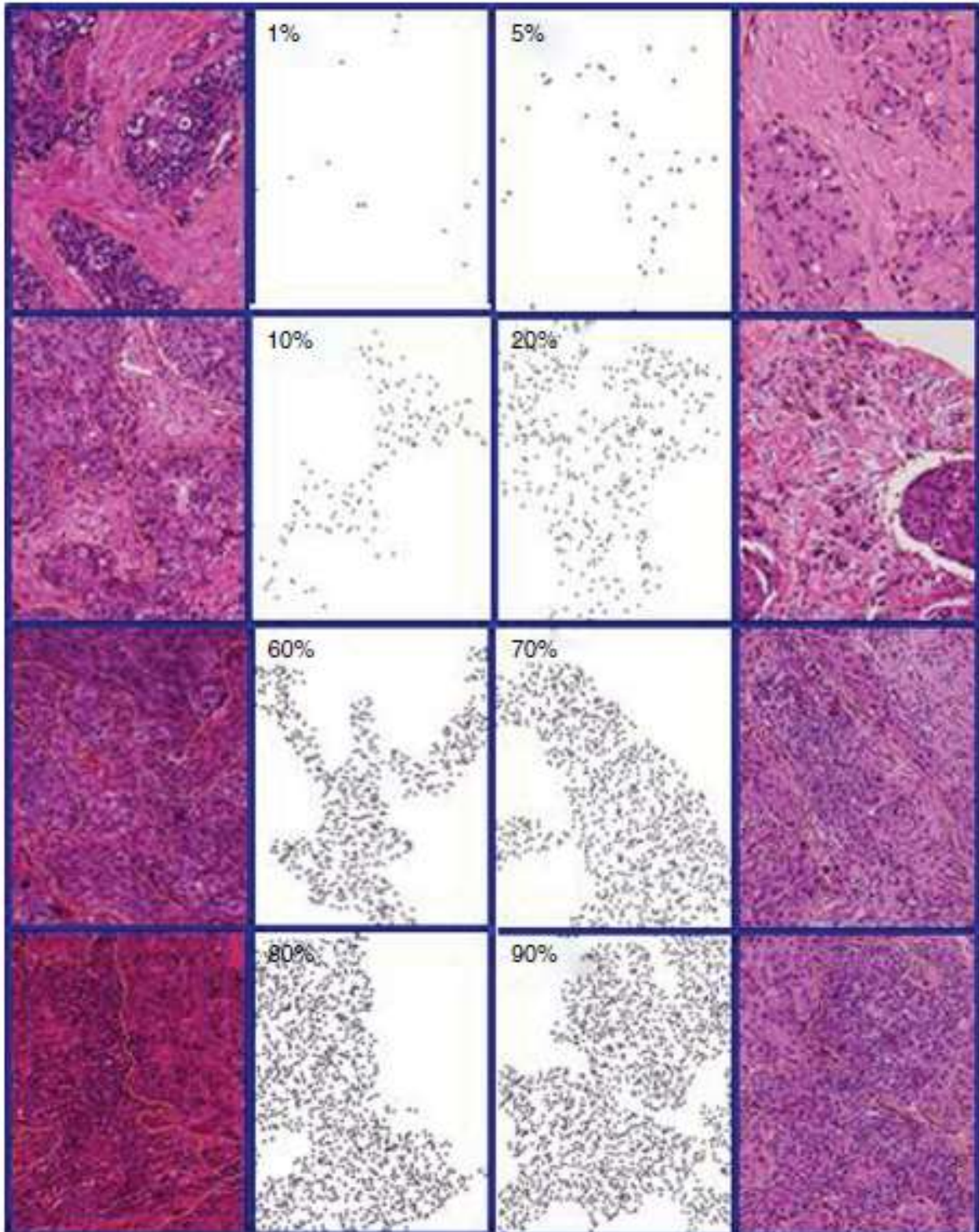


Step 5: Assess the percentage of stromal TILs  
(examples of percentages shown in figure 4)



Fuente: Salgado R. et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. Ann Oncol 2015.

**Anexo 3. Estandarización y lineamientos para la evaluación de TILs. Los TILs estromales deben informarse como un porcentaje**



Fuente: Salgado R. et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015.

## Anexo 4. Dictamen de aprobado

19/1/23, 8:27

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



## Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3606.  
HOSPITAL DE ÚNICO OBSTETRICIA MIM. A URO CASTELAZO AVILA

Registro COFEPRIS: 17 CI 00 018 024

Registro CONADOTICA-CONDOOTICA 01 CEI 026 2010121

Fecha: Jueves, 19 de enero de 2023

M.E. JANETT CABALLERO JASSO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **VARIACIÓN EN LA PROPORCIÓN DE INFILTRADOS LINFOCITARIOS TUMORALES (ILT) EN CÁNCER DE MAMA INVASOR DE ACUERDO AL SUBTIPO INTRÍNSECO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2023-3606-001

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a lo largo del tiempo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Oscar Moreno Alvarez**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

IMSS

IMSS  
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



## Anexo 5. Dictamen de Enmienda Aprobada

SIRELCIS

06/03/23, 13:17



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



## "Dictamen de Enmienda Aprobada"

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3606  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

FECHA: Lunes, 06 de marzo de 2023

M.E. JANETT CABALLERO JASSO  
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que la enmienda al protocolo de investigación en salud con título **VARIACIÓN EN LA PROPORCIÓN DE INFILTRADOS LINFOCITARIOS TUMORALES (ILT) EN CÁNCER DE MAMA INVASOR DE ACUERDO AL SUBTIPO INTRÍNSECO** y número de registro institucional: **R-2023-3606-001** que consiste en:

Modificar Colaboradores

que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **ENMIENDA APROBADA**

ATENTAMENTE

  
Dr. Oscar Moreno Alvarez  
Presidente del COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3606

IMSS  
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No.4  
 “LUIS CASTELAZO AYALA”**



**Declaración de Autenticidad y No Plagio**

Por el presente documento, yo Abel Enríquez Vázquez, alumno de posgrado de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”, del IMSS.

Informo que he elaborado el Trabajo de Investigación, tema de tesis denominado “**Variación en la proporción de infiltrados linfocitarios tumorales en cáncer de mama invasor de acuerdo al subtipo intrínseco**” y declaro que:

1. En este trabajo no existe plagio de ninguna naturaleza y es de carácter original, siendo resultado de mi trabajo personal, el cual no he copiado de otro trabajo de investigación, ni utilizado ideas, fórmulas, ni citas completas “*strictu sensu*”, así como ilustraciones diversas, obtenidas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc., (en versión digital o impresa).
2. Asimismo, dejo constancia de que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo, por lo que no se ha asumido como propias las ideas vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos como en Internet.
3. Asimismo, afirmo que soy responsable de todo su contenido y asumo, como autor, las consecuencias ante cualquier falta, error u omisión de referencias en el documento. Sé que este compromiso de autenticidad y no plagio puede tener connotaciones éticas y legales.

Por ello, en caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a lo dispuesto en la Normatividad que implique al programa.

Abel Enríquez Vázquez

**NOMBRE COMPLETO DEL RESIDENTE**

**Ciudad de México, a 10 de febrero de 2024**