

## Valoración de linfocitos infiltrando el tumor (TILs) en cáncer de mama

de la Peña Soledad, Carbonati Veronica, Diaz Gabriela, Mazal Daniel, Bianco Stella,  
Cedeira Mabel, Sica Adela, Viera Carolina, Caserta Benedicta.  
Dpto. Anatomía Patológica y Citología. Hospital de la Mujer. CHPR.  
Montevideo, Uruguay 2019

**Introducción:** La presencia de linfocitos infiltrando el tumor (TILs) se ha estudiado para evaluar el valor predictivo y pronóstico en el cáncer de mama. La literatura muestra que altos scores de TILs predicen una alta probabilidad de respuesta patológica completa en cánceres triple negativos luego de la neoadyuvancia. El microambiente inmune en cáncer de mama tiene una variedad de fenotipos TILs y el rol de cada uno permanece controvertido. Se ha relacionado a los linfocitos T citotóxicos con la sobrevida y con la respuesta al tratamiento neoadyuvante y, si bien los linfocitos B han sido menos estudiados, se les describe asociados a seguimientos clínicos favorables. Aún cuando la metodología de estudio de los TILs no ha sido todavía bien sistematizada, un grupo de expertos realizaron una serie de recomendaciones para poder evaluar los TILs en cáncer de mama.

Realizamos un análisis retrospectivo del score de TILs en cáncer de mama de pacientes a las que se les realizó biopsia core previa al tratamiento y en neoplasia luego de la neoadyuvancia según recomendaciones adaptadas del International TILs Working Group 2014

**Objetivo:** Evaluar diferencias entre el análisis de TILs con técnicas de rutina (HyE) y técnicas de inmunohistoquímica (marcador panT)

Relacionar el % de TILs con la respuesta a la neoadyuvancia comparando score de TILs con grupos RCB

**Material y métodos:** Se analizaron materiales de 15 casos de archivo del Laboratorio de Anatomía Patológica y Citología del Hospital de la Mujer Dra. Paulina Luisi, del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Se incluyeron pacientes que se les realizó biopsia core de mama y fragmentos postneoadyuvancia entre los años 2016 y 2018.

Se practicó estudio macroscópico según método RCB en el material postneoadyuvancia, con documentación del lecho tumoral residual (impresión y mapeo), los especímenes se fijaron en formol buffer al 10% y se procesaron en forma rutinaria. La lectura de láminas histológicas se efectuó por dos patólogos. Se realizaron técnicas de inmunohistoquímica e hibridación in situ (ISH) en casos dudosos de Her2 para subtipificar los tumores siguiendo los criterios de St. Gallen. También se hizo técnica de inmunohistoquímica al material de biopsia y de neoplasia de mama, para anticuerpo CD3 (pan T) (Biocare) según recomendaciones del fabricante. Se evaluaron por varios patólogos los TILs en láminas teñidas con hematoxilina y eosina (HyE) y en laminas con CD3 teñidas con DAB usando microscopios de luz en campos de 400x.

**Análisis semicuantitativo:** La evaluación de parámetros macroscópicos y microscópicos permitió clasificar los casos postneoadyuvancia en: RCB 0: respuesta patológica completa (RPC), RCB I: mínima enfermedad residual, RCB II: moderada enfermedad residual, RCB III: extensa enfermedad residual (quimioresistencia).

Definiendo TILs como el porcentaje de células mononucleares en el estroma tumoral, se usaron tres scores, adaptados de los criterios del International TILs Working Group:

Score 1: 0-10% : infiltrado mononuclear leve en el estroma intratumoral. Score 2: II a 40% moderado infiltrado. Score 3: 41 a 100% intenso infiltrado mononuclear en el estroma intratumoral.

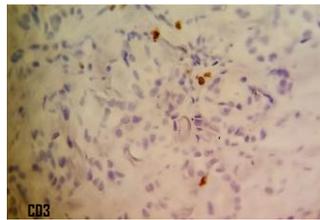
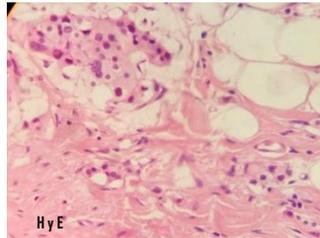
Las áreas de lóbulos normales, necrosis, áreas con artefactos por electrofulguración no fueron incluidos, ni se tomó en cuenta el hot spot.

**Resultados:** En la mayoría de los casos hubo coincidencia entre el score de TILs con H y E y con CD3.

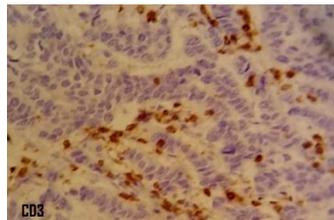
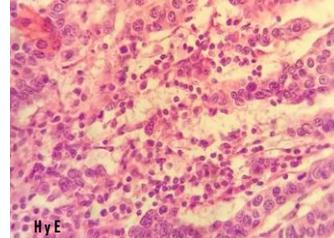
En 9 casos (60%) no hubo un cambio de score entre la biopsia core y la anatomía postneoadyuvancia. En 3 casos (20%) hubo una disminución del score TILs luego del tratamiento. En 2 casos (13%) subió el score y un caso (7%) fue no evaluable (cuadro)

Solo dos casos de nuestra casuística tuvieron score 3, un caso mantuvo su score y otro caso disminuyó el score en el material postneoadyuvancia. Este último fue una respuesta patológica completa de un cáncer de mama triple negativo.

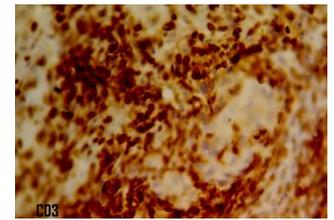
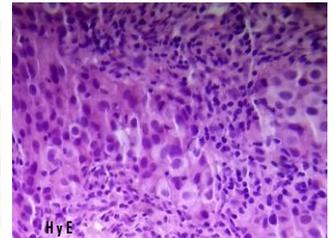
Caso	TILs en Bp, H y E	TILs Bp, CD3	TILs en AP, H y E	TILs en AP, CD3	RCB	Tipo Molecular similar
1	2	2	1	1	II	LB
2	2	2	2	3	III	LBHer
3	1	1	2	2	II	LB
4	1	1	1	1	II	LBHer
5	2	2	N/E	N/E	II	LBHer
6	2	2	1	1	II	TN
7	1	1	1	1	III	LA
8	1	1	1	1	III	LBHer
9	1	1	2	2	III	LBHer
9	1	3	3	3	III	LBHer
11	1	1	1	1	III	LB
12	1	1	1	1	II	LA
13	2	2	2	2	II	Her
14	3	3	1	1	0	TN
15	2	2	2	2	III	LBHer



Score 1: 0-10% : infiltrado mononuclear leve en el estroma intratumoral. 400x



Score 2: II a 40% moderado.



Score 3: 41 a 100% intenso infiltrado mononuclear en el estroma intratumoral.

Cuadro. Bp: biopsia core de mama, H Y E: hematoxilina y eosina.

AP: pieza de resección, RCB: Residual cancer burden.

LA: luminal A, LB: luminal B, LBHer: luminal B her2 positivo.

Her: Her 2 positivo; TN: triple negativo, N/E: no evaluable

**Discusión:** En nuestra casuística no hubo prácticamente diferencias entre el score realizado con HyE y con CD3, por lo que junto a otros autores creemos que las técnicas de IHQ para cuantificar TILs no son estrictamente necesarias en el diagnóstico de rutina. El estudio y reporte de TILs en cáncer de mama se recomienda por el 66% de los panelistas del consenso de St.Gallen 2019. De cualquier modo la literatura indica que las recomendaciones de International TILs Working Group deben ser validadas internacionalmente.

TILs tiene relación pronóstica con los diferentes subtipos moleculares de mama. Sabemos que nuestra casuística no es estadísticamente significativa, destacamos igualmente que un caso TN con score 3 en biopsia core resultó una respuesta patológica completa (RCBD) coincidiendo con la literatura.

**Conclusión:** Tuvimos una excelente correlación interobservador en nuestro estudio lo que facilita también la utilización de las recomendaciones de International TILs Working Group en la práctica diaria. Analizamos un pequeño grupo de casos lo que se trata de una limitación de nuestro análisis, pero el valor de TILs es prometedora dado que se estudian hoy las posibilidades de inmunoterapia mediada por células T y B en cáncer de mama, lo que estimula a seguir ampliando nuestra serie y panel de inmunohistoquímica para dichos infiltrados.

Ética: Todos los materiales utilizados en este estudio fueron de archivo, por lo que no implicaron ningún riesgo, cambio de diagnóstico ni efectos adversos para las pacientes así como tampoco se agota el material histológico.

### Bibliografía

- König et al Dissimilar patterns of tumor-infiltrating immune cells at the invasive tumors front and tumor center are associated with response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *BMC Cancer* 19:120, 2019
- Ruan et al Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes to pathological complete response in neoadjuvant treated triple-negative breast cancers. *Diagnostic Pathology* 13: 66, 2018
- Kwan HL et al. The prognostic and predictive value of tumors infiltrating lymphocytes and hematolymphoid parameters in patients with breast cancer. *Cancer* 18: 938, 2018
- Shen M et al. New insights into tumor infiltrating B lymphocytes in breast cancer: clinical impacts and regulatory mechanisms. *Frontiers in Immunology* 9: 470, 2018
- Salgado et al. The evaluation tumor- infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working group 2014. *Annals of Oncology* 26: 259-271, 2014
- Symms WF, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 25, 2007.
- Goldhirsch et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 *Annals of Oncology* 24: 2206-2223, St Gallen 2013
- Balic M et al. St Gallen 2019: a brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care* 4: 1-8, St Gallen 2019
- Wurfel et al. TILgen: a program to investigate targets breast cancer patients-first results on the influence of tumor infiltrating lymphocytes. *Breast Care* 13: 8-14, 2018