

Evaluación con técnicas de rutina e inmunohistoquímica de linfocitos infiltrando el tumor en cáncer de mama, pre y postratamiento

Soledad de la Peña, Verónica Carbonati, Stella Bianco, Mabel Cedeira, Gabriela Díaz, Daniel Mazal, Adela Sica, **Benedicta Caserta**

Resumen

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer de mama fue el más frecuentemente diagnosticado en mujeres en el año 2020. La clasificación tradicional del cáncer de mama, basada principalmente en las características clínico-patológicas y la evaluación de biomarcadores de rutina, puede no captar los variados cursos clínicos de los cánceres de mama indi-

viduales. La presencia de linfocitos infiltrando el tumor se ha estudiado para evaluar el valor predictivo y pronóstico en el cáncer de mama. Realizamos un análisis retrospectivo de linfocitos infiltrando el tumor, en biopsia core pretratamiento, y en neoplasia luego de la neoadyuvancia, según recomendaciones adaptadas del International Tumors Infiltrating Linfocites Working Group 2014. **Objetivos:** El objetivo primario de nuestro estudio fue evaluar si existen diferencias entre el análisis con técnicas de rutina de hematoxilina y eosina y técnicas de inmunohistoquímica. El objetivo secundario fue relacionar el porcentaje de linfocitos infiltrando el tumor con la respuesta a la neoadyuvancia. Se comparó el score de linfocitos infiltrando el tumor, con el grupo de carga tumoral postneoadyuvancia y con el grupo molecular subrogado. **Material y método:** Se analizaron materiales de archivo de 15 casos de pacientes con cáncer de mama, a las que se les realizó diagnóstico de cáncer en biopsia core de mama y lue-

Dpto. Anatomía Patológica y Citolología. Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi". CHPR

Benedicta Caserta
<https://orcid.org/0000-0001-8446-3166>
 Gabriela Díaz
<https://orcid.org/0000-0001-7035-446X>
 Stella Bianco
<https://orcid.org/0000-0003-4098-9899>
 Daniel Mazal
<https://orcid.org/0000-0001-8877-1472>
 Verónica Carbonati
<https://orcid.org/0000-0002-0370-6813>
 Mabel Cedeira
<https://orcid.org/0000-0002-9321-3763>
 Soledad de la Peña
<https://orcid.org/0000-0003-2541-5184>
 Adela Sica
<https://orcid.org/0000-0003-0819-0358>

Correo electrónico: benedicta.caserta@gmail.com

Recibido: 26/11/2021 Aceptado: 26/01/2022

go recibieron tratamiento neoadyuvante, en un período de dos años, estudiadas en el Departamento de Anatomía Patológica y Citología del Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi", del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Se efectuó estudio macroscópico post tratamiento neoadyuvante, según método Residual Cancer Burden del MD Anderson Cancer Center, y se realizaron técnicas de inmunohistoquímica. **Resultados:** En la mayoría de los casos hubo coincidencia del score de linfocitos infiltrando el tumor con tinciones convencionales y con inmunohistoquímica entre los patólogos que participaron de la evaluación. 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 de linfocitos infiltrando el tumor luego del tratamiento. En 2 casos (13%) subió el score y un caso (7%) fue no evaluable. Solo dos casos de nuestra casuística tuvieron alto score de linfocitos infiltrando el tumor, el cual disminuyó luego del tratamiento. Uno de ellos fue una respuesta patológica completa de un cáncer de mama triple negativo, el otro caso tuvo una respuesta patológica parcial. **Discusión:** En nuestra casuística, no hubo prácticamente diferencias entre el score realizado con técnica convencional e inmunohistoquímica, por lo que junto a otros autores confirmamos que las técnicas de inmunohistoquímica para cuantificar linfocitos infiltrando el tumor, no son estrictamente necesarias en el diagnóstico de rutina. Sabemos que nuestra casuística no es estadísticamente significativa. A pesar de eso, destacamos igualmente que un caso triple negativo con score alto de linfocitos infiltrando el tumor en biopsia core, resultó una respuesta patológica completa coincidiendo con la literatura. La mayoría de los casos que se catalogaron como quimiorresistentes luego de la neoadyuvancia, presentaron bajo porcentajes de linfocitos infiltrando el tumor y correspondieron a

luminales B Her positivos. Algunos autores describen que la presencia de linfocitos infiltrando el tumor se asocian con sobrevida libre de recaídas significativas en casos Her2 positivos con receptores negativos. **Conclusión:** Esta pequeña casuística de nuestro laboratorio, de referencia en patología mamaria, mostró una excelente correlación interobservador evaluando los linfocitos infiltrando el tumor. Si bien el pequeño grupo de casos es una limitación de nuestro análisis, la valoración de los linfocitos infiltrando el tumor es prometedora dado que se estudian hoy las posibilidades de inmunoterapia mediada por células T y B en cáncer de mama.

Palabras claves: cáncer de mama, linfocitos intratumorales, inmunohistoquímica, postneoadyuvancia, biomarcadores, microambiente inmune

Abstract

According to the World Health Organization, breast cancer was the most common cancer diagnosed in women in 2020. The traditional classification of breast cancer, based mainly on clinicopathological characteristics and routine biomarker evaluation, may not capture the varied clinical courses of individual breast cancers. The presence of lymphocytes infiltrating the tumor has been studied to assess its predictive and prognostic value in breast cancer. We performed a retrospective analysis of lymphocytes infiltrating the tumor in core biopsy and in neoplasia after neoadjuvant therapy according to recommendations adapted from the International Tumors Infiltrating Lymphocytes Working Group 2014. Objectives: The primary objective of our study was to assess whether there are differences between analysis with routine hematoxylin and eosin techniques and immunohistochemical techniques. The secondary objective was to relate the percentage of lymphocytes

infiltrating the tumor with the response to neo-adjuvant therapy; comparing the score of lymphocytes infiltrating the tumor with the post-neoadjuvant tumor load group and with the surrogate molecular group. **Material and method:** Archive materials of 15 cases of breast cancer patients who were diagnosed with breast cancer in core breast biopsy and then received neoadjuvant treatment, from a two-year period of the Pathology and Cytology Laboratory of the Women's Hospital "Dra. Paulina Luisi", from the Pereira Rossell Hospital Center. A macroscopic study was carried out according to the Residual Cancer Burden of the MD Anderson Cancer Center RCB method, in the neoadjuvant post-treatment material and immunohistochemical techniques were performed. **Results:** In most cases there was coincidence in the score of lymphocytes infiltrating the tumor with conventional techniques and with immunohistochemistry among the pathologists who participated in the evaluation. In 9 cases (60%) there was no change in score between core biopsy and postneoadjuvant anatomy. In 3 cases (20%) there was a decrease in the score of lymphocytes infiltrating the tumor after treatment. In 2 cases (13%) the score increased, and one case (7%) was not evaluable. Only two cases of our casuistry had a high score of lymphocytes infiltrating the tumor, in both cases there was a decrease in the score after treatment. One of them was a complete pathological response of a triple negative breast cancer, the other case had a partial pathological response. **Discussion:** In our casuistry, there were practically no differences between the score made with conventional and immunohistochemical techniques, so together with other authors we confirm that immunohistochemical techniques to quantify lymphocytes infiltrating the tumor are not strictly necessary in routine diagnosis. We know that our casuistry is not statistically significant. Despite this, we

also highlight that a triple negative case with a high score of lymphocytes infiltrating the tumor in core biopsy resulted in a complete pathological response, coinciding with the literature. Most of the cases that were classified as chemoresistant after neoadjuvant treatment, presented low percentages of lymphocytes infiltrating the tumor and corresponded to positive luminal B Her, some authors describe that the presence of lymphocytes infiltrating the tumor is associated with relapse-free survival significant in Her2 positive cases with negative receptors. **Conclusion:** This small casuistry from our reference laboratory in breast pathology showed an excellent interobserver correlation evaluating the lymphocytes infiltrating the tumor. Although the small group of cases is a limitation of our analysis, the assessment of lymphocytes infiltrating the tumor is promising given that the possibilities of immunotherapy mediated by T and B cells in breast cancer are currently being studied.

Key words: breast cancer, intratumoral lymphocytes, biomarkers, postneoadjuvant, immune microbial.

INTRODUCCIÓN

La OMS indica que el cáncer de mama fue el más frecuentemente diagnosticado en mujeres en el año 2020 y la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial.¹ La clasificación tradicional del cáncer de mama, basada principalmente en las características clínico-patológicas y la evaluación de biomarcadores de rutina, puede no captar los variados cursos clínicos de los cánceres de mama individuales. Recientes hallazgos moleculares agregaron importante información con respecto a las alteraciones genéticas subyacentes y los eventos biológicos en el cáncer de mama. La información proporcionó conocimientos sobre nuevas estrategias de trata-

miento, aunque aún se siguen haciendo esfuerzos para entender los mecanismos moleculares e inmunológicos que gobiernan el progreso y la respuesta a la terapéutica.

La importancia de la clasificación molecular basada en la expresión de genes de los tumores, radica en distinguir diferentes tipos de cáncer de mama con una historia natural diferente y a la vez permite el desarrollo de terapias específicas. Debido a la implicancia pronóstica y terapéutica de la clasificación molecular, se han descrito definiciones subrogadas usando *scores* semicuantitativos por inmunohistoquímica (IHQ) de diferentes parámetros como: el índice de proliferación, los receptores hormonales y la sobreexpresión de la proteína Her 2 neu, definiendo así tipos moleculares símil de cáncer de mama.² Por el conocimiento de la biología molecular del cáncer de mama se ha constatado que no todos los tumores de mama responden en igual medida a la quimioterapia o a la hormonoterapia. Por lo tanto, la elección del tratamiento dependerá del estadio del tumor, de si es inicial o localmente avanzado, del subtipo molecular, de la probabilidad de respuesta a la neoadyuvancia con quimioterapia o al tratamiento hormonal y de si la neoadyuvancia puede facilitar o permitir la conservación mamaria.

La respuesta o no respuesta al tratamiento neoadyuvante generalmente puede ser apreciada clínicamente y radiológicamente (respuesta clínica), generalmente evaluando el tamaño del tumor antes y después del tratamiento sistémico primario.³ Los cambios del tamaño tumoral no necesariamente tienen correlación con la respuesta patológica.⁴

Se define como respuesta patológica completa (RPC) a la ausencia de carcinoma invasor en la mama, por estudio histológico.

co, luego del tratamiento sistémico primario.^{3,4} La valoración de la enfermedad residual post neoadyuvancia mediante estudio histológico³ puede determinar la eficacia del efecto citotóxico del tratamiento y aumenta la información pronóstica.

Existen diferentes sistemas de evaluación de la respuesta patológica del cáncer de mama al tratamiento neoadyuvante en la literatura.^{3,4} Un ejemplo es el método de índice de carga tumoral residual (RCB), del MD Anderson Cancer Center⁵ donde a partir de parámetros morfológicos (tamaño del lecho tumoral, porcentaje de carcinoma invasor residual, porcentaje de carcinoma *in situ* residual, número de ganglios metastásicos y tamaño de la metástasis) se establece un modelo matemático creando un índice de carga tumoral en cuatro categorías (RCB 0 a RCB III) que presenta importante valor pronóstico.

El uso de este sistema requiere de una fórmula matemática cuyo cálculo se encuentra disponible en la página web del MD Anderson Cáncer Center.⁶

Este método se utiliza en nuestro laboratorio de forma rutinaria para el estudio de la respuesta patológica a la neoadyuvancia en casos de cáncer de mama, desde el año 2009.

Con el avance del conocimiento, emerge especial atención en los linfocitos que infiltran el tumor de mama y su impacto en el pronóstico y respuesta a tratamientos.

El infiltrado de linfocitos en los tumores es hoy día un relevante indicador de la inmunidad neoplásica en tumores sólidos, tanto de cáncer de mama como otras neoplasias malignas.⁷ Los linfocitos infiltrando el tumor (TILs) se han estudiado para evaluar el valor predictivo y pronóstico en el cáncer de mama.^{1,7-10}

Recientes estudios demuestran que altas concentraciones de TILs predicen la posibilidad de una respuesta patológica completa luego de la neoadyuvancia y se asocia con una mejor sobrevida en los subtipos moleculares HER2 positivos y triple negativos.^{1,7-12} El papel de los TILs en los demás tipos moleculares de cáncer de mama está menos claro.

Se detectan TILs hasta en el 75% de los tumores de mama HER2 positivo en estadios tempranos, en el cáncer de mama triple negativo y menor proporción en subtipos luminales.^{11,12}

Se han reunido grupos de expertos internacionales para resolver si la evaluación de TILs en cáncer de mama se puede introducir en la práctica clínica de rutina a pesar de no haber un consenso sobre el reporte de los parámetros inmunológicos del tumor.^{7,13,14} El microambiente inmune en cáncer de mama tiene una variedad de fenotipos TILs y el rol de cada uno permanece controvertido. De cualquier modo, se reconoce que el 75% de los TILs en cáncer de mama son linfocitos T citotóxicos, así como también hay linfocitos T *helper* y *natural Killer*. Todos ellos pueden ser evidenciados con técnicas de inmunohistoquímica con marcadores específicos de línea T denominados pan T y también con diferentes marcadores de linaje.¹¹ Los linfocitos B han sido menos estudiados y se los ha relacionado con un seguimiento favorable en cáncer de mama inflamatorio.^{11,15}

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 resecciones luego de la neoadyuvancia, según recomendaciones adaptadas del *International TILs Working Group*.^{2,13,15,16}

OBJETIVOS

El *objetivo primario* de nuestro estudio fue evaluar si existen diferencias entre el análisis de TILs con técnicas de rutina de hematoxilina y eosina (H&E) y técnicas de inmunohistoquímica (marcador panT: CD3)

El *objetivo secundario* fue relacionar el porcentaje de TILs con la respuesta a la neoadyuvancia; comparando el *score* de TILs con grupo RCB y con el grupo molecular subrogado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron materiales de archivo de 15 casos de pacientes con cáncer de mama de un período de dos años del Laboratorio de Anatomía Patológica y Citología del Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi", del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Se incluyeron pacientes a las que se les realizó diagnóstico de cáncer de mama en biopsia core de mama y recibieron luego tratamiento neoadyuvante.

Se efectuó estudio macroscópico según método RCB⁶ en el material postratamiento neoadyuvante, con documentación y mapeo del lecho tumoral residual y lectura de láminas histológicas por dos patólogos. Todos los especímenes de biopsia y resecciones postneoadyuvancia se fijaron en formol buffer al 10% y se procesaron en forma rutinaria.

Se realizaron técnicas de IHQ e hibridación *in situ* (ISH) en casos dudosos de HER2, para subtipificar en los diferentes subtipos moleculares similar a los tumores, siguiendo los criterios de St Gallen, 2013.² Las técnicas de IHQ se realizaron en cortes de 5 micras levantados en láminas cargadas, de biopsias y de resecciones, incluidas en parafina.

Se enfrentan a anticuerpos de receptores de estrógenos (clonaSP1) y progesterona (clona SP2), HER2 (clona A0485) y Ki67 (clona MIB1). Además, al material de biopsia core y resecciones de neoplasia de mama postneoadyuvancia, también se le realizó técnica de IHQ con anticuerpo CD3 (pan T) (clonaPS1) (Biocare), según recomendaciones del fabricante.

Se utilizó sistema de detección secundario Envision (DAKO). Cromógeno diaminobencidina (DAB) (DAKO) y contra tinción con hematoxilina de Mayer.

Se evaluaron por varios patólogos los TILs, en el estroma tumoral, en láminas teñidas con HyE y en láminas con CD3 teñidas con DAB, usando microscopios ópticos 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), RCB1: mínima enfermedad residual, RCBII: moderada enfermedad residual, RCBIII: extensa enfermedad residual (quimioresistencia).⁶

Los TILs se definieron como el porcentaje de células mononucleares en el estroma tumoral, y se usaron tres *scores*, adaptados de los criterios del *International TILs Working Group*:¹³

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

Score 2; 11 a 40% moderado infiltrado.

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

No fueron incluidas las áreas de lóbulos normales, carcinoma *in situ*, necrosis, áreas con artefactos por electrofulguración, áreas de fibrosis, áreas hialinizadas ni regresivas

postneoadyuvancia, ni se tomó en cuenta el *hot spot* para el estudio de TILs.

RESULTADOS

(Cuadro 1).

En la mayoría de los casos hubo coincidencia del *score* de TILS con estudio convencional e inmunohistoquímica entre los patólogos que participaron de la evaluación (figura 1); en 14 de las 15 biopsias y en 13 de las 15 piezas postneoadyuvancia.

En 9 casos (60%) no hubo un cambio de *score* entre la biopsia core y la anatomía postneoadyuvancia. En tres casos (20%) hubo una disminución del *score* TILS luego del tratamiento.

En dos casos (13%) subió el *score* y un caso (7%) fue no evaluable.

Sólo dos casos de nuestra casuística tuvieron *score* 3 de TILs, en los dos casos hubo disminución del *score* luego del tratamiento. Uno de ellos fue una respuesta patológica completa de un cáncer de mama triple negativo, el otro caso tuvo una respuesta patológica parcial (RCBII).

DISCUSIÓN

El estudio y reporte de TILs en cáncer de mama se recomienda por el 66% de los panelistas en el consenso de St. Gallen del año 2019.^{2,17}

Actualmente, la OMS recomienda la utilización de la metodología que hemos usado en este estudio, como punto de partida pragmático para mejorar la reproducibilidad de estudios de TILs en cáncer de mama.^{1,7,13}

El uso de software de conteos de TILs parece ser promisorio y está aún en desarrollo.^{1,7,14}

Como indica la literatura, los TILs en ca-

Cuadro 1.

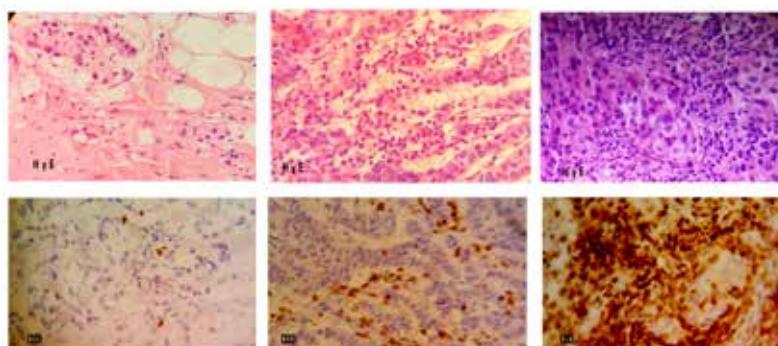
Comparativo de los casos estudiados

Caso	TILs en Bp, H y E	TILs Bp, CD3	TILs en AP, H y E	TILs en AP, CD3	RCB	Tipo Molecular símil
1	2	2	1	1	II	LB
2	2	2	2	3	II	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	3	3	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

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

Figura 1.

Ejemplos de scores de TILs con HyE e IHQ (CD3)



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

Score2; 11 a 40% moderado infiltrado mononuclear en el estroma intratumoral.

Score3; 41 a 100% intenso infiltrado mononuclear en el estroma intratumoral.

sos de cáncer de mama se pueden evaluar en el estroma tumoral,^{7,12} por lo cual una sección representativa del tumor por caso, a 400x, fue suficiente para los propósitos de nuestro trabajo, tanto en biopsia como en el material postneoadyuvancia.

En nuestra casuística, no hubo prácticamente diferencias entre el *score* realizado con HyE y con CD3. Esto concuerda con lo informado por otros autores que comparten que las técnicas de IHQ para cuantificar TILs no son estrictamente necesarias en el diagnóstico de rutina.⁷

Evaluar TILs con técnica de H y E es entonces un método recomendado y no requiere técnicas adicionales en un laboratorio de anatomía patológica convencional.

Los TILs tienen relación pronóstica con los diferentes subtipos moleculares de mama.¹⁸⁻²⁰

Sabemos que nuestra casuística no es estadísticamente significativa, a pesar de eso, destacamos igualmente que un caso TN con *score* 3 en biopsia core resultó una respuesta patológica completa (RCB0), coincidiendo con la literatura.

En la casuística presentada, en otro caso triple negativo, el contingente de TILs disminuyó luego de la neoadyuvancia y resultó en una respuesta patológica parcial (RCBII).

La mayoría de los casos que se catalogaron como quimioresistentes luego de la neoadyuvancia (RCBIII) presentaron bajo porcentajes de TILs y correspondieron a luminales B Her positivos.

Existen pocos reportes en la literatura que estratifiquen los tumores HER2 positivos con estudios de TILs, en tumores receptores positivos o negativos. Algunos, sin embargo, muestran datos que sugieren que el infiltrado inmune en cáncer de mama HER2 positivos puede estar influenciado por el es-

tado hormonal, más que por la sobreexpresión de la proteína HER2.

Se observó que los TILs se asocian con sobrevida libre de recaídas significativa en casos HER2 positivos con receptores negativos y no así en casos HER2 positivos receptores positivos.¹⁹

CONCLUSIÓN

Esta pequeña casuística de nuestro laboratorio de referencia en patología mamaria mostró una excelente correlación interobservador evaluando TILs. Nos permitió valorar la utilidad de las recomendaciones del *International TILs Working Group* en la práctica diaria, realizando la inclusión del estudio de TILs con HyE en el reporte de anatomía patológica en casos de cáncer de mama.

Si bien el pequeño grupo de casos se una limitación de nuestro análisis, la valoración de TILs es prometedora dado que se estudian hoy las posibilidades de inmunoterapia mediada por células T y B en cáncer de mama. Esto nos estimula a seguir ampliando nuestra serie y el estudio de marcadores de linaje por métodos inmunohistoquímicos para dichos infiltrados.

Bibliografía

- WHO Clasification of tumours. Editorial broad. Breast tumours. International Agency for Reserch on Cancer; 2019 (WHO Clasification of tumours series,5Th ed. vol 2) Disponible en: <https://publications.iarc. Fr/581>.
- Goldhirsch P. Winer, A. S. Coates et al. Personalizing the treatment of women with early breastcancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 Ann. Oncol.24: 2206–2223.
- Lester S. Pathologic evaluation of breast cancer after neoadjuvant therapy. 2007.Breast Pathol 4-5.
- Sahoo S and Lester S. Pathology of breast carcinomas after

- neoadjuvant chemotherapy. An overview with recommendations on specimen processing and reporting. 2009 Arch. Pathol. Lab. Med. 133.
- 5 Symmans WF, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. 2007 J. Clin. Oncol. 25.
- 6 MD Anderson Cancer Center Disponible en: <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>
- 7 Hendry S, Salgado R, Gevaert Th. Assessing tumor lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the international immuno oncology biomarkers working group. Part 1 assessing the hot immune response, TILs in invasive breast carcinoma and ductal carcinoma in situ, metastatic tumor deposits and areas for further research. 2017. Adv. Anat. Pathol. 24(5): 235-251.
- 8 König L, Mairinger F, Hoffmann O et al. Dissimilar patterns of tumor-infiltrating immune cells at the invasive tumor front and tumor center are associated with response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. 2019. BMC Cancer 19:120.
- 9 Ruan M, Tian T, Rao J et al. Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes to pathological complete response in neoadjuvant treated triple-negative breast cancers. 2018 Diagn. Pathol. 13: 66.
- 10 Kwan HL et al. The prognostic and predictive value of tumors infiltrating lymphocytes and hematologic parameters in patients with breast cancer. 2018. Cancer 18: 938.
- 11 Gao G, Wang Z, Qu X et al. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in patients with triple negative breast cancer: systematic review and meta-analysis. 2020. BMC Cancer 20:179.
- 12 Gao Z, Li C, Liu M et al. Predictive and prognostic role of tumour infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: meta-analysis. 2020. BCM Cancer 20: 1150.
- 13 Salgado et al. The evaluation tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working group 2014. 2014 Ann. Oncol. 26: 259-271.
- 14 Shen M et al. New insights into tumor infiltrating B lymphocytes in breast cancer: clinical impacts and regulatory mechanisms. 2018. Front. Immunol. 9: 470.
- 15 Denkert C, Wienert S, Poterie A et al. Standardized evaluation of tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of ring studies of the international immuno-oncology biomarker working group. 2016. Mod. Pathol. 29: 1155-1164.
- 16 Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S 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: an report of the International Immuno-oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. 2018. Sem Cancer Biol 52:16-25.
- 17 Balic M et al. St Gallen/ Vienna 2019: a brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. 2019. Breast Care 4: 1-8.
- 18 Würfel et al. Tilgen: a program to investigate targets breast cancer patients-first results on the influence of tumor infiltrating lymphocytes. 2018. Breast Care 13: 8-14.
- 19 Stanton S, and Disis M. Clinical significance of tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer 2016. J. Immunol. Therap. Cancer 4:59.
- 20 Yang X, Yang W and Shui R. Evaluation of the predictive and prognostic values of stromal tumor infiltrating lymphocytes in Her2 positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. 2018. Target Oncol 13(6):757-767.

Slinda®

DROSPIRENONA 4 mg
LIBRE DE ESTRÓGENO

Innovación en anticoncepción

DOP

ÚNICA DROSPIRENONE
ONLY PILL



24 + 4



APROBADO POR

FDA U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION

EMA EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Sólida eficacia anticonceptiva
equivalente a los AOC.



Seguridad comprobada.



Único anticonceptivo
aprobado en adolescentes.



Excelente control de ciclo.
Sangrados predecibles.



Beneficios más allá
de la anticoncepción.



Slinda.uy



ANTICONCEPTIVOS
Urufarma



*Líder mundial
en anticoncepción*

Anticoncepción para cada mujer



POR MAYOR INFORMACIÓN DIRIGIRSE AL DEPARTAMENTO MÉDICO DE BAYER (0800 2104) O AL PROSPECTO DEL PRODUCTO.



Congreso Uruguayo de
XIX GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

*“Salud de la mujer: un reencuentro
que nos lleva a la excelencia”*

03 al 05 Noviembre 2022
Hotel Enjoy, **Punta del Este**



WWW.CGINE2022.ORG
cGINE2022@grupoelis.com.uy

Secretaria by
GRUPO ELIS
MEETINGS MANAGEMENT