

SESIÓN CIENTÍFICA

Linfocitos infiltrantes tumorales (tils): Factor predictivo de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante en cancer de mama.

Romina Piva¹, Maximiliano Ramírez², Esteban Agustín³

RESUMEN

Introducción

Debido a que un número cada vez mayor de pacientes con cáncer de mama (CM) son tratados con quimioterapia neoadyuvante (QNA), sería trascendental la identificación de un biomarcador para predecir la probabilidad de respuesta patológica completa (pCR) en determinadas pacientes. Estudios previos demostraron la asociación de altos niveles de linfocitos infiltrantes tumorales estromales (TILs) con una mayor tasa de pCR en el contexto de la QNA.

Objetivo

Evaluar los TILs como factor predictivo de respuesta a la neoadyuvancia.

Resultado

N=34. En el 41% de pacientes con TILs “bajo” en biopsia core, se obtuvo una respuesta patológica con enfermedad residual extensa, o quimioresistencia. En los clasificados como TILs “altos”, el 75% de las

1 Médica, especialista en Tocoginecología, Fellowship en Mastología, Sanatorio Allende, Córdoba.

2 Especialista en Anatomía patológica, Médico de planta en Sanatorio Allende y Hospital Italiano de Córdoba.

3 Especialista en Tocoginecología y Oncología Genitomamaria. Jefe de servicio de Ginecología, Sanatorio Allende.

Mail de contacto: rominafpiva@gmail.com

pacientes tuvo una respuesta patológica completa ($p=0,001$). En el análisis por subtipo molecular, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Conclusión

Los TILs en biopsia core de tumor primario de cáncer de mama, constituyen un biomarcador predictivo de respuesta patológica completa en cáncer de mama TN y HER2+ post QNA. Se requiere mayor investigación para determinar su utilidad clínica en tumores luminales.

Palabras Clave

CM: cáncer de mama, QNA: quimioterapia neo adyuvante, pCR: respuesta patológica completa, TILs: linfocitos infiltrantes tumorales estromales

ABSTRACT

Introduction

Since an increasing number of patients with breast cancer (BC) are treated with neoadjuvant chemotherapy (NAC), the identification of a biomarker to predict the probability of pathological complete response (pCR) in certain patients would be transcendental. Previous studies demonstrated the association of high levels of tumor-infiltrating stromal lymphocytes (TILs) with a higher rate of pCR in the context of QNA.

Objective

To evaluate TILs as a predictor of response to neoadjuvant therapy.

Results

N=34. In 41% of patients with "low" TILs on core biopsy, a pathologic response with extensive residual disease, or chemoresistance, was targeted. While in those classified as "high" TILs, 75% of the patients had a complete pathological response ($p=0.001$). In the analysis by molecular subtype, there were no statistically significant differences.

Conclusion

TILs in core biopsy of primary breast cancer tumor constitute a predictive biomarker of complete pathological response in TN and HER2+ breast cancer after QNA. Further research is required to determine its clinical utility in luminal tumors.

Key words

MC: breast cancer, QNA: neoadjuvant chemotherapy, pCR: pathological complete response, TILs: stromal tumor-infiltrating lymphocytes

INTRODUCCIÓN

En Argentina, el cáncer de mama (CM) constituye el cáncer más frecuente del sexo femenino, con 22.024 casos anuales en el año 2020, representando el 32,1% de todos los tumores malignos en mujeres y una tasa de incidencia de 73,1 casos por cada 100.000 mujeres.¹

La quimioterapia neoadyuvante (QNA) se refiere al tratamiento sistémico del cáncer de mama antes de la terapia quirúrgica definitiva y tiene como objetivo reducir el riesgo de recurrencia a distancia, reducir el tamaño tumoral y proporcionar información sobre la respuesta al tratamiento. La QNA en cáncer de mama temprano conduce a altas tasas de respuesta clínica (70% a 90%), con una tasa de respuesta patológica completa (pCR) que varía del 30-58%²⁻⁴, y está demostrado que una pCR se correlaciona con una mejor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.⁵⁻⁷ Debido a que un número cada vez mayor de pacientes con CM son tratados con QNA, sería trascendental la identificación de un biomarcador para predecir la probabilidad de pCR en determinadas pacientes.

El papel de los linfocitos infiltrantes tumorales (TILs) en el CM se ha investigado en las últimas décadas.⁸⁻⁹ Estudios previos demostraron la asociación de altos niveles de TILs con una mayor tasa de pCR en el contexto de la QNA.¹⁰⁻¹¹ Esta asociación parece ser más fuerte en los subtipos de cáncer de mama triple negativos y HER2 positivos, mientras que en los subtipos luminales es menos clara y está potencialmente limitada por la heterogeneidad tumoral.

El objetivo principal de este trabajo es evaluar los TILs como factor predictivo de respuesta a la neoadyuvancia.

OBJETIVO

Objetivo principal.

1. Correlacionar el porcentaje de TILs en biopsias Core y la respuesta a la QNA en el total de pacientes con cáncer de mama.

Objetivos secundarios.

1. Correlacionar el porcentaje de TILs en biopsia Core y la respuesta a la QNA en los distintos subtipos moleculares: Luminal A, luminal B, luminal B HER2+, HER2+ RH- y Triple Negativo (TN).

2. Correlacionar otros factores pronósticos y predictivos con pCR: edad, tamaño tumoral, infiltración perineural, grado nuclear, subtipo tumoral.

MATERIALES Y MÉTODO

Se recolectaron datos de manera retrospectiva, en el Sanatorio Allen-de de Córdoba, desde el año 2016 a abril de 2020 inclusive.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, que recibieron tratamiento sistémico previo a la cirugía.
- Todos los subtipos tumorales.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con tumores multicéntricos o multifocales.
- Pacientes con tumores bilaterales.
- Pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico.
- Pacientes que iniciaron el tratamiento con cirugía
- Pacientes sin preparado histológico de biopsia Core (por ejemplo, punzadas en otra institución).

Estudio anatomopatológico

Se seleccionó un preparado histológico coloreado con hematoxilina-eosina del tumor primario de cada paciente, las cuales fueron analizadas por el médico anatomopatólogo de la institución. Se determinó el porcentaje de TILs según las recomendaciones del *International TILs Working Group 2014*¹², dividiendo las pacientes en 3 grupos: bajo= menor al 10%, intermedio= 10-50% y alto= mayor a 50%. La lectura se realizó sobre 10 campos de gran aumento, cuantificando el infiltrado inflamatorio del estroma tumoral. Se consideró

pCR la ausencia de carcinoma invasor en pieza quirúrgica y ganglios axilares (ypT0/is ypN0). Las pacientes se clasificaron en base a la escala de “Residual Cancer Burden” (RCB), según la respuesta a QNA.

Análisis estadístico

Con los datos recopilados de las historias clínicas se creó una base de datos de tipo Excel, la que posteriormente se utilizó para los procesamiento estadísticos. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de centralización y dispersión (media y desvío estándar), y para las variables categóricas se calcularon las distribuciones absolutas y porcentuales. Se aplicaron test de Kruskal Wallis o T de Student en la comparación de medias (previa aplicación de test de normalidad de Shapiro Wilks) y test de chi-cuadrado en la correlación de variables categóricas. En todos los casos se utilizó un nivel de significancia igual a 0,05. Para los procesamiento estadísticos se utilizó el soft estadístico InfoStat (v.2020).

RESULTADOS

La muestra estudiada estuvo conformada por un total de 34 pacientes (n=34) con cáncer de mama. La edad media de las mismas, fue de 45,4 años (DE=10,4), todas las edades comprendidas entre los 30 y los 70 años. Los esquemas de neoadyuvancia mayormente utilizados fueron doxorrubicina con ciclofosfamida por 4 ciclos, seguido de paclitaxel semanal (n=13) y docetaxel con trastuzumab y pertuzumab, en pacientes HER2+ (n=8). Las características generales de la muestra se describen en la Tabla 1.

Correlación de TILs con la respuesta patológica post NA en el total de pacientes.

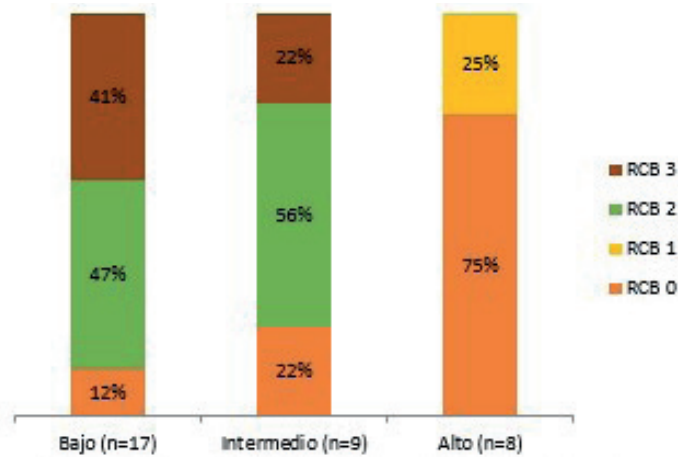
En el 41% de pacientes con TILs “bajo” en biopsia, se objetivó una respuesta patológica con enfermedad residual extensa, o quimioresistencia. Mientras que en los clasificados como TILs “altos”, el 75% de las pacientes tuvo una respuesta patológica completa. El resultado tuvo significancia estadística ($p=0,001$). La correlación entre el porcentaje de TILs en biopsias y respuesta patológica post NA se objetiva en la Figura 1.

Tabla 1. Características generales de la muestra. N=34

Características (n=34)	Número	%
Tipo Histológico		
- Carcinoma Ductal invasor NOS	29	85,3
- Carcinoma Ductolobulillar	3	8,8
- Carcinoma Lobulillar invasor	1	2,9
- Otro	1	2,9
Subtipo tumoral		
- Luminal A	2	5,9
- Luminal B	11	32,4
- Luminal Her 2 neu	10	29,4
- Her 2 + RH -	5	14,7
- Triple negativo	6	17,6
Tamaño tumoral pre NA (media)		
- Ecografía	3,7 cm	
- Mamografía	4,1 cm	
- Resonancia magnética	5 cm	
Tamaño tumoral post NA (media)		
- Anatomía patológica pieza quirúrgica	1 cm	
Cirugía mamaria		
- Cirugía conservadora	21	61,8
- Mastectomía	13	38,2
Cirugía axilar		
- Biopsia de ganglio centinela	25	73,5
- Vaciamiento axilar	9	26,5
Carcinoma In situ residual		
- Carcinoma Ductal in situ	27	79,4
- Carcinoma Lobulillar in situ	1	2,9
- No	6	17,6

Figura 1. Respuesta a QNA según TILs en biopsia (p=0,001).

RCB: Residual Cancer Burden.



Correlación de TILs con la Respuesta patológica post NA según subtipo molecular.

Se objetivó que la mayor cantidad de pacientes con respuesta patológica completa pertenecían a los tumores de mama subtipo molecular HER2+ RH- y TN. Del grupo con tumores HER2+ RH-, 4 de 5 pacientes tuvieron una respuesta patológica completa y de éstas, 3 pacientes tenían TILs “altos” en biopsia core. En el grupo de pacientes con tumores TN, 3 de 6 pacientes tuvieron pCR y de ellas, 2 pacientes tenían TILs “altos”. En contraposición, en los subtipos luminales, las pacientes con pCR fueron menos (2 luminal HER2+ y 1 luminal B) y tuvieron mayor cantidad de pacientes con respuesta patológica parcial con enfermedad residual moderada y quimio resistencia. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. La correlación de TILs y respuesta patológica post NA se objetiva en la Tabla 2.

Tabla 2. Respuesta a QNA según TILs en biopsia, por subtipo tumoral.
RCB: Residual Cancer Burden.

Subtipo tumoral	TILs en biopsia	Respuesta patológica post QNA				p-valor
		RCB 0	RCB 1	RCB 2	RCB 3	
Luminal A (n=2)	Bajo Medio Alto				2	---
Luminal B (n=11)	Bajo Medio Alto	1		7	2 1	0,231
Luminal HER2+ (n=10)	Bajo Medio Alto	1 1	1	3	3 1	0,052
HER2+ (n=5)	Bajo Medio Alto	1 3	1			0,576
Triple negativo (n=6)	Bajo Medio Alto	1 2		1 2		0,135

Correlación de factores clínico patológicos con pCR

De todos los factores clínicos patológicos, se objetivó que además de los TILs, el subtipo tumoral tuvo relación significativa con la pCR (Tabla 3)

Tabla 3. Correlación de factores pronósticos y predictivos con pCR.

Variables	Categorías	RCBO (N=10)	RCB1-RCB2 (N=15)	RCB3 (N=9)	p-valor
Edad (años)	< 50	8	10	6	0,739
	≥ 50	2	5	3	
Tamaño previo resonancia (cm)		5,5 ±2,3	4,9 ±2,3	4,6 ±2,2	0,642
Tamaño previo ecografía (cm)		3,5 ±1,1	4,0 ±1,9	3,3 ±2,1	0,626
Grado nuclear	Grado 2	1	5	3	0,373
	Grado 3	9	10	6	
Infiltración perineural	Si	0	1	2	0,216
	No	10	14	7	
TILs en biopsia	Bajo	2	8	7	0,016
	Intermedio	2	5	2	
	Alto	6	2	0	
Subtipo molecular	Luminal A	0	0	2	
	Luminal B	1	7	3	
	Luminal B HER 2 +	2	4	4	
	HER 2+	4	1	0	
	Triple Negativo	3	3	0	

DISCUSIÓN

Los resultados de la presente evaluación muestran que es posible evaluar el porcentaje de TILs en CM y su probabilidad de pCR a la QNA. El 75% de las pacientes que presentaban TILs altos en la biopsia core, tuvieron pCR, comparado con aquellas que tenían TILs bajos en donde el 41% tuvo una respuesta residual moderada o quimioresistencia, con una diferencia estadísticamente significativa (p=0,001).

En un trabajo de Denkert¹³ que incluyó todos los factores clinicopatológicos predictivos conocidos, el porcentaje de linfocitos intratumorales fue un parámetro independiente significativo para la respuesta patológica completa, con una tasa de pCR del 42% para aquellas pacientes con TILs altos. De igual manera, en un trabajo de Rin Yamaguchi¹⁴, evaluaron factores patológicos predictivos de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante: porcentaje de TILs, grado histológico, tipo de tumor según la biología (receptores hormonales y HER2), edad, y estadificación TNM. En el análisis univariado, los TILs altos, el grado histológico alto, los receptores hormonales negativos/ HER2+ se asociaron significati-

vamente con pCR (93,7%, $p < 0,0001$; 81,3%, $p = 0,0206$; 43,7%, $p = 0,014$, respectivamente). En el análisis multivariable, los TILs altos fueron el mejor predictor independiente de pCR (odds ratio= 4,7; intervalo de confianza= 2,2-10,06; $p < 0,0001$).

En nuestro trabajo, en cuanto a la correlación de otros factores clínicos patológicos, sólo los TILs ($p=0,016$) y el subtipo molecular ($p=0,022$) tuvieron relación significativa con pCR. Esta asociación se objetivó en mayor porcentaje en el subgrupo de TILs altos y en el subgrupo HER2+, respectivamente. Por último, en cuanto a la correlación de TILs como factor predictivo de respuesta a QNA en el análisis por subtipo molecular, si bien los tumores HER2+ y TN tuvieron mayor proporción de TILs altos y mayor pCR, no hubo diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados podrían deberse al tamaño pequeño de nuestra muestra. Varios estudios objetivaron esta diferencia entre los distintos subtipos moleculares. En un metaanálisis publicado por Yan Mao y col.¹⁵ que incluyó un total de 13 estudios ($n = 3251$), los TILs predijeron tasas más altas de pCR en el cáncer de mama TN (OR= 2,49, IC95 %: 1,61–3,83) y HER2+ (OR=5,05, IC95 %: 2,86–8,92), pero no en tumores luminales (OR= 6.21, IC95%: 0.86–45.15). Resultados similares fueron publicados por Franziska Würfel y col.¹⁶ y Sylvia Adams y col.¹⁷ en donde, además, los TILs altos se asociaron con un beneficio en supervivencia en el cáncer de mama HER2+ y el TN.

Las principales limitaciones de este trabajo fueron principalmente el tamaño de la muestra y, por otro lado, la recolección retrospectiva de los datos. Sin embargo, nuestra experiencia puede ser de utilidad para llevar a cabo nuevos estudios de investigación.

CONCLUSIÓN

Los TILs en la biopsia core del tumor primario del cáncer de mama, constituyen un biomarcador predictivo de respuesta patológica completa en cáncer de mama TN y HER2+ post QNA. Se requiere mayor investigación para determinar su utilidad clínica en tumores luminales.

REFERENCIAS

1. 2020. Observatorio Global del Cáncer. GLOBOCAN. Available at <<https://gco.iarc.fr/en>>.
2. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer*. 1990 Jul 1;66(1):119-29.
3. Smith IE, Jones AL, O'Brien ME, McKinna JA, Sacks N, Baum M. Primary medical (neo-adjuvant) chemotherapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer*. 1993;29A(12):1796-9.
4. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):93-100.
5. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg* 2018; 268:591.
6. Spring LM, Fell G, Arfe A, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Jun 15; 26(12): 2838-2848.
7. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2672-85.
8. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, et al. Lymphocyte infiltrates as a prognostic variable in female breast cancer. *Eur J Cancer*. 1992;28A(4-5):859-64.
9. Luen SJ, Savas P, Fox SB, Salgado R, Loi S. Tumour-infiltrating lymphocytes and the emerging role of immunotherapy in breast cancer. *Pathology*. 2017 Feb;49(2):141-155.
10. Salgado R, Denkert C, Campbell C, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations With Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated With Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALT-TO Trial. *JAMA Oncol*. 2015 Jul;1(4):448-54.
11. Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 20;33(9):983-91.
12. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015 Feb;26(2):259-71.
13. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):105-13.
14. Yamaguchi R, Tanaka M, Yano A, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are important pathologic predictors for neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Hum Pathol*. 2012 Oct;43(10):1688-94.
15. Mao Y, Qu Q, Zhang Y, Liu J, Chen X, Shen K. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Dec 12;9(12):e115103. Erratum in: *PLoS One*. 2015 Mar 03;10(3):e0119243.
16. Würfel F, Erber R, Huebner H, et al. TILGen: A Program to Investigate Immune Targets in Breast Cancer Patients - First Results on the Influence of Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *Breast Care (Basel)*. 2018 Mar;13(1):8-14. Erratum in: *Breast Care (Basel)*. 2020 Jun;15(3):322.
17. Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):2959-66.

DEBATE

Dr. Terrier: Comentamos el trabajo de la Dra. Piva.

Dr. Fuleston: Muy lindo el trabajo, te felicito. Como decís, la muestra es pequeña. Quiero hacerte una pregunta medio rara. ¿Correlacionaron los TILs al porcentaje con la respuesta? Dijiste que 34 pacientes habían hecho ganglio centinela, no sé en qué porcentaje, quiero saber si tenían biopsia de axila positiva previa a la cirugía y si correlacionaron la axila positiva con el porcentaje de TILs.

Dra. Piva: No. No todas las pacientes tenían la punción de la biopsia previa del ganglio, no las tengo divididas en cuánto es el porcentaje que sí tenían la punción, pero lo que yo utilicé para hacer el trabajo y para hacer la correlación fue el taco de la biopsia core del tumor mamario primario. Eso fue lo que usé para correlacionar y eso me pasó porque tenía muchas más pacientes, pero al ir a buscar los tacos de la anatomía patológica tenía muchas pacientes que se habían punzado en otra institución o hecho el diagnóstico en otro lugar e hicieron el tratamiento en el sanatorio, entonces me faltó esos tacos, se me redujo casi a la mitad el tamaño de la muestra.

Dr. Cassab: Te felicito por el trabajo, bastante prolijo. Lo que te quería preguntar, no estaba en el trabajo, pero sí por curiosidad, es si pudieron correlacionar la presencia de TILs con las plataformas genómicas, es decir, pacientes de bajo riesgo TILs bajos, pacientes de alto riesgo, TILs altos.

Dra. Piva: Hubiera estado muy buena esa correlación, pero no la hicimos porque no tenemos acceso a las plataformas genómicas. Tenemos muy pocas pacientes a las cuales les podemos pedir la plataforma, por lo tanto no iba a ser una correlación que pudiera hacerse.

Dr. Terrier: De todas maneras creo que de las 34, muy pocas podrían tener una plataforma.

Dra. Piva: El mayor grupo fueron los luminales B que creo que es un subgrupo tumoral que estaría bueno ver.

Dr. Terrier: Vos lo dijiste un par de veces, el grupo es llamativamente chico, 34 es muy poco. Eso, como trabajo de la institución, se te achicó mucho el número por falta de información, porque si no, son muy pocas en 5 años.

Dra. Piva: Sí, por falta de los tacos. Teníamos bastante más, por lo menos el doble.

Dr. Terrier: ¿Los TILs en los informes de las punciones, tuviste que pedir que te los informen ahora revisando los tacos, no estaba informados?

Dra. Piva: No estaban informados en todos los tacos porque como eran de años previos donde no se informaban o no se informaban con el porcentaje, entonces busqué todos los tacos.

Dr. Terrier: La core hace unos años no se informaba, tuviste que revisar.

Dra. Piva: Sí, los tuve que revisar.

Dr. Terrier: Un consenso de cómo informarlo hay. Vos en las conclusiones lo decías, no digo que el consenso sea exacto, pero existe.

Dra. Piva: Más que todo el del International TILs Working Group, lo que pasa que ese consenso como está basado en la pieza quirúrgica entera y mi trabajo fue en la biopsia, a eso me refería con estandarizarse.

Dr. De Pierro: A propósito de tu comentario. Tenemos patólogos, incluso en el auditorio, te pregunto si las micromuestras son un material apto para determinar TILs.

Dra. Piva: ¿Me está preguntando sobre las biopsias?

Dr. Terrier: Las muestras de la core.

Dra. Piva: Claro, la biopsia core. Casi todos los trabajos están realizados sobre el taco con hematoxilina-eosina sobre la biopsia core. Es verdad que en algunos trabajos separan los linfocitos intratumorales de los estromales y los intratumorales los estudian con plataformas genómicas, con estudios más de inmunohistoquímica, pero los linfocitos estromales son bastante representativos y son más reproducibles.

Dra. Dupont: Sí, exacto. Informamos los estromales que son más reproducibles. Los informamos en biopsia, sobre todo los que son HER positivos y triple negativos, por supuesto. No es necesario hacer inmunohistoquímica, es algo que se evalúa con hematoxilina-eosina.

Dr. Terrier: Acá en la Sociedad, se presentó más de un trabajo, uno lo recuerdo porque no lo hice yo, pero es del grupo donde trabajo, con unos cuantos casos de TILs y sí hubo que pedirles a los patólogos, que en forma retrospectiva, esto habrá sido hace 2 años, informaran los TILs de tumores de un tiempo previo.

Dr. Terrier: Bueno, muy bien. Muchas gracias Dra.