



Memoria del LII Taller de Actualización Bioquímica, Facultad de Medicina; UNAM

Oncometrix: El predictor de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama.

Oncometrix: The Predictor of Neoadjuvant Chemotherapy Response in Breast Cancer.

Nambo-Venegas, Rafael¹ ; Palacios-González, Berenice¹ ; Enríquez-Cárcamo, Virginia Isabel² ; Vela-Amieva, Marcela³ ; Ibarra-González, Isabel⁴ ; López-Castro, Lourdes⁵; Cabrera-Nieto, Sara Aileen⁶ ; Bargalló-Rocha, Juan E.⁷ ; Cynthia Villarreal-Garza.⁸ ; Mohar, Alejandro⁹ ; Reyes-Grajeda, Juan P.¹⁰; Fajardo-Espinoza, Fernanda Sarahí⁶ y Cruz-Ramos, Marlid¹¹

1. Laboratorio de Envejecimiento Saludable del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) en el Centro de Investigación sobre Envejecimiento (CIE-CINVESTAV Sede Sur), 14330, Ciudad de México, México.
2. Banco de Tumores, Instituto Nacional de Cancerología, 14080, Ciudad de México, México.
3. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo, Instituto Nacional de Pediatría (INP), 04530, Ciudad de México, México.
4. Instituto de Investigaciones Biomédicas, IIB-UNAM, 04510, Ciudad de México, México.
5. Departamento de Enfermería, Instituto Nacional de Cancerología, 14080, Ciudad de México, México.
6. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México, 52786, Ciudad de México, México.
7. Departamento de Tumores Mamarios, Instituto Nacional de Cancerología, 14080, Ciudad de México, México.
8. Centro de Cáncer de Mama, Hospital Zambrano Hellion TecSalud, Tecnológico de Monterrey, 66278 NL, Monterrey, México.
9. Unidad de Epidemiología e Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM-Instituto Nacional de Cancerología, 14080, Ciudad de México, México.
10. Laboratorio de Estructura de Proteínas, Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), 14610, Ciudad de México, México.
11. Investigadora Por México Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnologías E Innovación (SECIHTI), 03940, Ciudad de México, México.

Correspondencia. Laboratorio de Envejecimiento Saludable del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) rafaelnambo@yahoo.com.mx
Investigadora Por México Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnologías E Innovación (SECIHTI), 03940, Ciudad de México, México. marlid.cruz@gmail.com

Editor responsable: Mercedes Esparza Perusquía
DOI: <https://doi.org/10.22201/fm.0188137xp.2025.49.17>

Recibido: 15 de marzo de 2025
Revisado: 2 de abril de 2025
Aceptado: 17 de mayo de 2025

Resumen

Antecedentes: El cáncer de mama sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en mujeres a nivel mundial. La terapia neoadyuvante (NAT) se utiliza para reducir la carga tumoral y mejorar los resultados quirúrgicos, sin embargo, la variabilidad en la respuesta limita su eficacia. Por ello, la metabolómica junto con la inteligencia artificial ha surgido como una estrategia prometedora para

Abstract

Background: Breast cancer remains one of the leading causes of mortality among women worldwide. Neoadjuvant therapy (NAT) is used to reduce tumor burden and improve surgical outcomes; however, variability in response limits its effectiveness. Therefore, metabolomics, combined with artificial intelligence, has emerged as a promising strategy to improve the survival rate of breast cancer patients.

mejorar la tasa de supervivencia de las pacientes con cáncer de mama.

Objetivo: Este estudio tuvo como propósito desarrollar y validar un modelo predictivo basado en metabolitos circulantes y aprendizaje automático, para predecir la respuesta a la NAT y contribuir a la personalización del tratamiento.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en 20 mujeres con cáncer de mama que fueron clasificadas como respondedoras o no respondedoras tras recibir NAT. Se analizaron los metabolitos plasmáticos mediante espectrometría de masas dirigida. Se aplicaron algoritmos de aprendizaje automático para generar y validar un modelo predictivo.

Resultados: Se identificaron 15 biomarcadores significativos, incluyendo acilcarnitinas y aminoácidos. El modelo predictivo más efectivo alcanzó una precisión del 99.3% y un Área Bajo la Curva (AUC) de 0.998 con un 95% de confianza. Estos resultados muestran su potencial como una herramienta para la gestión futura de pacientes.

Conclusiones: Este estudio refuerza el papel de la metabolómica en la medicina personalizada, permitiendo la identificación efectiva de biomarcadores metabólicos asociados con la respuesta a la NAT. La integración de este modelo en la práctica clínica podría optimizar los tratamientos, mejorando los resultados en pacientes con cáncer de mama.

Objective: This study aimed to develop and validate a predictive model based on circulating metabolites and machine learning to predict NAT response and contribute to treatment personalization.

Methods: A retrospective study was conducted on 20 women with breast cancer, classified as responders or non-responders after receiving NAT. Plasma metabolites were analyzed using targeted mass spectrometry. Machine learning algorithms were applied to generate and validate a predictive model.

Results: Fifteen significant biomarkers, including acylcarnitines and amino acids, were identified. The most effective predictive model achieved an accuracy of 99.3% and an Area Under the Curve (AUC) of 0.998 with 95% confidence. These results highlight its potential as a tool for future patient management.

Conclusions: This study reinforces the role of metabolomics in personalized medicine, enabling the effective identification of metabolic biomarkers associated with NAT response. Integrating this model into clinical practice could optimize treatment strategies and improve outcomes for breast cancer patients.

Palabras claves: Cáncer de mama, Terapia neoadyuvante, Metabolómica, Aprendizaje automático, Biomarcadores, Quimioterapia, IA.

Keywords: Breast cancer, Neoadjuvant therapy, Metabolomics, Machine learning, Biomarkers, Chemotherapy, AI.

Nota: El presente trabajo incluye partes de figuras del artículo publicado previamente (10).

Introducción

El cáncer de mama (CM) representa la neoplasia maligna más frecuente entre las mujeres a nivel mundial y constituye una de las principales causas de mortalidad por cáncer femenino (1). En mujeres jóvenes, el CM suele manifestarse con características biológicas más agresivas, siendo más común la presentación de subtipos luminal B, HER2 positivos y triple negativos (TN), lo que se asocia con un pronóstico menos favorable (2).

La Terapia Neoadyuvante (TNA) es el tratamiento sistémico administrado antes de la cirugía, con el propósito de reducir el tamaño tumoral, facilitar la resección quirúrgica y evaluar in vivo la sensibilidad del tumor a los agentes terapéuticos (3). Este enfoque no solo mejora la posibilidad de cirugía conservadora, sino que también permite identificar subgrupos de pacientes que pueden beneficiarse de estrategias personalizadas basadas en la respuesta inicial al tratamiento (4).

Uno de los principales objetivos de la TNA es lograr una Respuesta Completa al Tratamiento (RCT), definida como la ausencia de enfermedad invasora detectable al momento de la cirugía. La RCT se asocia con mejor supervivencia libre de enfermedad, especialmente en los subtipos HER2+ y TN (5). No obstante, entre un 30 y 50 % de las pacientes no alcanzan la RCT incluso bajo esquemas terapéuticos intensificados, como el régimen TCbHP (trastuzumab, pertuzumab, carboplatino y taxanos), ampliamente utilizado en pacientes HER2+ (6). Esta variabilidad interindividual subraya la necesidad de desarrollar biomarcadores que permitan predecir de forma precisa la RCT antes del inicio de la TNA (7).

En este contexto, la metabolómica ha emergido como una herramienta poderosa para caracterizar alteraciones bioquímicas asociadas a la progresión tumoral y a la respuesta al tratamiento. Diversos estudios han identificado perfiles plasmáticos diferenciales entre pacientes que logran RCT y

aquellas con enfermedad residual, destacando rutas metabólicas de aminoácidos, lípidos y acilcarnitinas (8). Estas alteraciones reflejan la reprogramación metabólica del microambiente tumoral y de la plasticidad celular frente a los agentes terapéuticos.

Además, la integración de la metabolómica con otras plataformas ómicas, como la transcriptómica, ha demostrado sinergias valiosas para identificar firmas moleculares robustas asociadas con la resistencia terapéutica, especialmente en pacientes HER2+ (9). Paralelamente, el uso de algoritmos de aprendizaje automático ha facilitado la construcción de modelos predictivos multivariantes con alta precisión diagnóstica, utilizando perfiles metabólicos como insumo (10).

En un trabajo previo, nuestro grupo desarrolló una herramienta predictiva metabolómica basada en aprendizaje automático y validada en una cohorte de pacientes mexicanas, la cual alcanzó un desempeño robusto para predecir la RCT. Esta herramienta se encuentra registrada bajo la solicitud de patente MX/a/2024/007194 y fue publicada bajo el título *A predictive model for neoadjuvant therapy response in breast cancer* (11). Sin embargo, el análisis original presentaba limitaciones asociadas a un desequilibrio estadístico en la cohorte estudiada, reflejando la distribución natural de la enfermedad.

El presente estudio representa un refinamiento metodológico del modelo denominado Oncometrix™, empleando una cohorte emparejada (10 pacientes con RCT y 10 sin RCT) y un rediseño en el enfoque estadístico, orientado a mejorar la precisión diagnóstica y la robustez analítica. Este trabajo constituye un avance significativo en la consolidación de herramientas clínicas para la medicina personalizada en cáncer de mama.

Materiales y Métodos

Diseño, Población y Selección de Muestras

Este estudio transversal incluyó a 20 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Cancerología, quienes recibieron terapia neoadyuvante (TNA) y donaron voluntariamente muestras de sangre en ayuno al momento del diagnóstico. Todas las participantes firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética. Las muestras sanguíneas utilizadas en el estudio fueron recolectadas antes del inicio del tratamiento. Se recopilaron muestras biológicas y registros clínicos electrónicos para un análisis integral. Según la evaluación patológica postquirúrgica, las participantes fueron divididas aleatoriamente en dos grupos con una proporción 1:1: 10 Pacientes Respondedoras y 10 No Respondedoras. Todos los datos analizados en este estudio provienen de la versión pública del estudio “A predictive model

for neoadjuvant therapy response in breast cancer” agradecemos a los autores y reconocemos su esfuerzo para compilar y compartir la información.

Para minimizar sesgos metabólicos derivados de comorbilidades como diabetes, trastornos tiroideos, obesidad y síndrome metabólico, se seleccionaron pacientes con niveles normales de glucemia y presión arterial. Se excluyeron aquellas con obesidad para evitar resultados sesgados, mientras que se incluyeron pacientes con sobrepeso para reflejar la prevalencia de la cohorte. Dado que no se realizaron evaluaciones tiroideas rutinarias para todas las participantes, la selección final de la muestra se basó en niveles de glucemia en ayuno, presión arterial y estado de obesidad.

Pretratamiento de Muestras de Plasma y Adquisición de Espectros MS/MS

Las muestras de sangre en ayuno se recolectaron mediante venopunción en tubos con EDTA (BD Vacutainer, NJ, EE.UU.). Las muestras fueron centrifugadas a 1500xg 3 minutos para obtener plasma, eliminando la capa leucocitaria en su recolección, se añadió inhibidor de proteasas Calbiochem Merck (US1539131-10VL) y preservaron a -70°C hasta su análisis.

Análisis Metabolómico

Se empleó un enfoque metabolómico dirigido mediante espectrometría de masas en tándem con electrospray (Quattro Micro API tándem MS). Se midieron las concentraciones de 40 metabolitos con un kit comercial (NeoBase Non-derivatized MS/MS kit; PerkinElmer Waltham, Massachusetts). Los metabolitos se cuantificaron por referencia a estándares internos apropiados con MassLynx®

Análisis de Datos

Las variables fueron evaluadas mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, considerando una distribución normal si los valores de $P \geq 0.05$. Las variables continuas se reportaron como medianas con rangos o medias con desviaciones estándar, dependiendo de la distribución. Se utilizaron las pruebas de t student o U de Mann-Whitney según la distribución de los datos para comparar ambos grupos. Los datos nominales se analizaron mediante la prueba de chi-cuadrado (X^2), considerando $P \leq 0.05$ (Tabla I).

En los análisis metabolómicos, los datos fueron normalizados por la mediana, transformados con la raíz cúbica y escalados utilizando auto escalamiento (centrado en la media y dividiendo por la desviación estándar de cada variable). Para identificar metabolitos diferencialmente expresados, se utilizaron la prueba t student, el cambio de pliegue

(FC) y las áreas bajo la curva de características operativas del receptor (AUROC) (Tabla II).

Posteriormente, se realizó un análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA) para evaluar la clasificación de los grupos en

función de la concentración de metabolitos (Figura 1). Para reducir la posibilidad de que la separación observada en PLS-DA ocurriera por azar, se realizaron pruebas de permutación con 1000 iteraciones asignando etiquetas aleatorias a cada una.

Tabla I. Características Clínicas de la Población

	Respondedoras	No Respondedoras	p
Estadio Clínico	2.39 ± 0.40	2.57 ± 0.52	0.776
Ganglios	1.20 ± 0.42	1.60 0± 0.97	0.455
Ki67	0.49 ± 0.26	0.45 ± 0.27	0.742
Grado	6.20 ± 2.70	2.60 ± 2.37	0.007
Histológico			
Subtipo	3.00 ± 0.94	2.20 ± 1.03	0.089
Molecular			
Edad	33.30 ± 4.60	32.00 ± 3.77	0.207
Peso	65.94 ± 12.27	62.65 ± 11.19	0.539
Altura	155.80 ± 4.54	154.80 ± 6.44	0.694
IMC	27.04 ± 4.28	26.08 ± 4.65	0.639
Creatinina	0.67 ± 0.07	0.71 ± 0.07	0.246
Glucosa	88.30 ± 5.56	93.00 ± 5.23	0.067
BRCA	2.60 ± 1.17	3.20 ± 1.03	0.214
Hb	13.97 ± 1.35	13.91 ± 0.70	0.903
Leucocitos	6.81 ± 2.77	7.75 ± 0.93	0.473
Neutrófilos	4.46 ± 1.24	5.03 ± 0.71	0.227
Plaquetas	278.70 ± 39.93	275.00 ± 38.69	0.94
Bilirrubina	0.54 ± 0.17	0.51 ± 0.21	0.762
TGO	17.40 ± 3.41	21.50 ± 6.88	0.21
TGP	20.00 ± 12.75	25.10 ± 12.90	0.386
DHL	245.70 ± 142.98	285.00 ± 234.93	0.65
GGT	17.60 ± 4.86	24.40 ± 13.21	0.211
Albumina	4.43 ± 0.27	4.23 ± 0.26	0.108

Los datos se presentan como media ± desviación estándar. Prueba t < 0.05. La glucosa y otros metabolitos se presentan en esta tabla por convención. Modificado de Nambo-Venegas et. al., 2025.

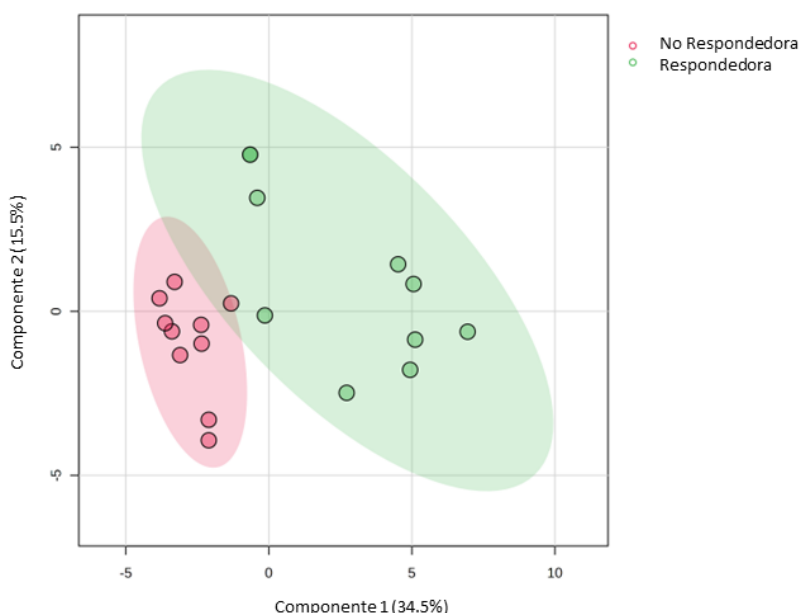


Figura 1. Análisis Estadístico Multivariante-1. El gráfico de PLS-DA muestra la discriminación entre las pacientes Respondedoras (verde) y las No Respondedoras (rojo) en función de los 40 metabolitos analizados., junto con la elipse de confianza del 95%. Modificado de Nambo-Venegas et. al., 2025

Tabla II. Biomarcadores Individuales

Metabolito	Nombre Oficial	AUC	T-tests	Log2 FC
C2	Acetylcarnitine	1	2.59E-05	-2.2393
C18_2	Linoleyl Carnitine	1	2.75E-07	0.72792
C18_1	Oleoyl Carnitine	0.965	5.92E-05	0.72852
C6	Hexanoyl Carnitine	0.92	2.92E-04	-0.28445
C3	Propionylcarnitine	0.91	4.35E-04	-0.84688
C18	Stearoylcarnitine	0.91	0.0033206	0.48215
CIT	Citrulline	0.87	0.0051124	0.5821
C0	Free Carnitine	0.85	0.0025619	0.60328
C6DC	Adipylcarnitine	0.85	0.0032066	0.68046
GLY	Glycine	0.83	0.0049053	0.64751
C16	Palmitoylcarnitine	0.83	0.0077586	0.39855
PHE	Phenylalanine	0.82	0.022676	0.47232
C10_2	Decadienoyl Carnitine	0.8	0.030519	-0.19265
C14_OH	3-Hydroxy-tetradecanoyl Carnitine	0.795	0.016467	-0.43296
ALA	Alanine	0.76	0.042346	0.48893
TYR	Tyrosine	0.75	0.093759	0.39932
C12_1	Dodecenoyl Carnitine	0.75	0.061491	-0.11962
SA	Succinylacetone	0.74	0.1045	-0.18907
C12	Dodecanoyl Carnitine	0.72	0.089235	-0.28744
C16_OH	3-Hydroxypalmitoylcarnitine	0.71	0.032935	-0.56009
LEU	Leucine	0.7	0.099315	0.38277
PRO	Proline	0.69	0.074046	0.48586
VAL	Valine	0.67	0.13709	0.3605
C5_1	Tiglyl-Carnitine	0.665	0.24773	-0.14048
C16_1_OH	3-Hydroxypalmitoleylcarnitine	0.655	0.14051	-0.34395
C5	Isovalerylcarnitine	0.64	0.50876	0.178
MET	Methionine	0.62	0.18084	0.28765
C18_OH	3-Hydroxystearoyl Carnitine	0.615	0.3808	-0.2578
C10	Decanoyl Carnitine	0.58	0.75822	0.10292
C18_1_OH	3-Hydroxy-octadecenoyl Carnitine	0.575	0.90794	-0.050626
C14_2	Tetradecadienoyl Carnitine	0.565	0.69285	-0.023084
ARG	Arginine	0.56	0.89612	0.048483
C10_1	Decenoyl Carnitine	0.56	0.77037	0.082016
C14	Tetradecanoyl Carnitine	0.53	0.67686	-0.023084
ORN	Ornithine	0.51	0.86122	0.17251
C8_1	Octenoylcarnitine	0.51	0.96326	0.047589
C16_1	Palmitoleic Acid	0.51	0.91434	0.000
C8	Octanoylcarnitine	0.505	0.9197	0.028382
C14_1	Tetradecenoyl Carnitine	0.505	0.81447	0.062106
C4	Butyrylcarnitine	0.5	0.98244	0.046593

Los metabolitos listados en la tabla están clasificados según el área bajo la curva; el valor p se representa en la columna de estadísticas t o en el cambio de pliegue. El intervalo de confianza del 95% se calcula utilizando 500 remuestreos (bootstrapping) alrededor de la mediana de cada grupo, definido como $\pm 1.58 * IQR / \sqrt{n}$. Modificado de Nambo-Venegas et al., 2025.

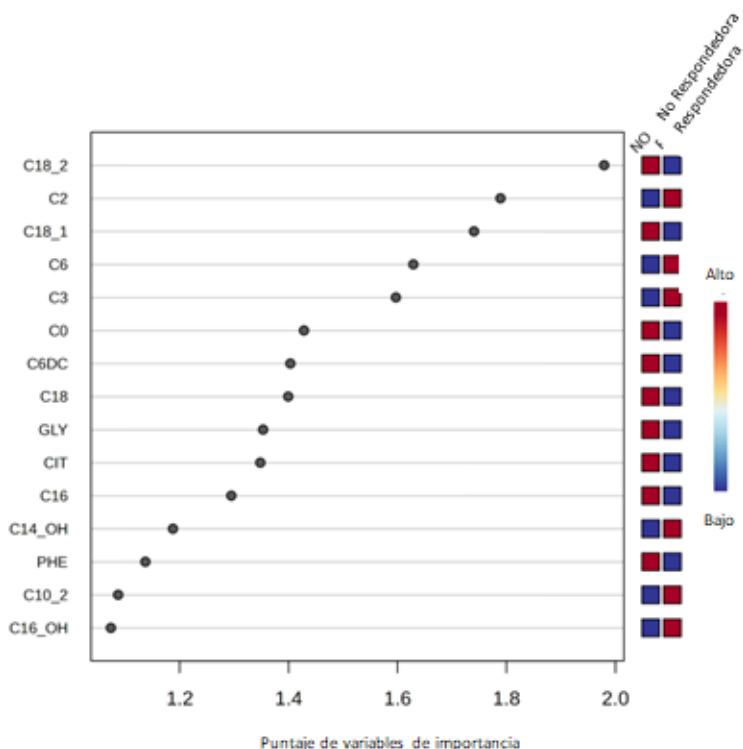


Figura 2. Análisis Estadístico Multivariante-2. Los biomarcadores según su Importancia Variable en la Proyección (VIP), basada en sus cargas para la discriminación entre grupos observada en el PLS-DA. Los valores en rojo indican altas concentraciones, mientras que los valores en azul representan bajas concentraciones de cada metabolito. Es destacable que C18_2 y C2 son los metabolitos más relevantes, seguidos por los aminoácidos GLY, CIT y PHE, los cuales desempeñan un papel clave en las vías energéticas celulares. Modificado de Nambo-Venegas et al., 2025.

Se empleó un gráfico de Importancia de la Variable en la Proyección (VIP), estableciendo un umbral mayor a 1.0 para priorizar metabolitos relevantes debido a la inclusión de menos de 100

variables en el estudio (Figura 2). Además, se exploraron correlaciones entre los metabolitos mediante análisis de correlación de Pearson (Figura 3).

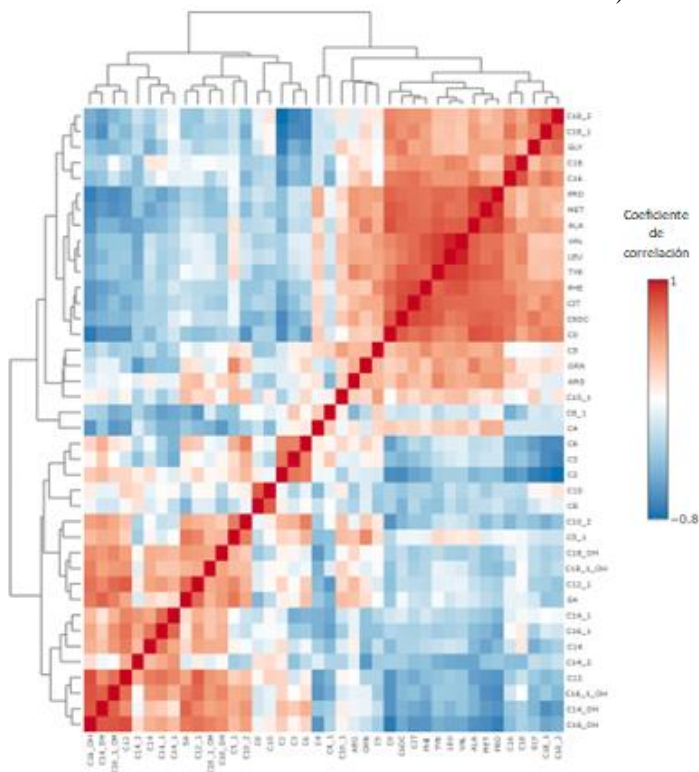


Figura 3. Análisis Estadístico Multivariante-3. Este mapa de calor muestra las correlaciones entre los metabolitos analizados, donde el rojo indica correlaciones positivas y el azul, correlaciones negativas. Modificado de Nambo-Venegas et al., 2025.

En el análisis de biomarcadores, se usaron curvas ROC univariadas clásicas para determinar intervalos de confianza del 95%, identificar puntos de corte óptimos y evaluar la sensibilidad y especificidad de cada metabolito con 500 iteraciones de remuestreo (Figura 4A-C).

Tras la validación de estos biomarcadores, se realizó un análisis ROC multivariado. Se generaron modelos con firmas metabólicas de 2, 3, 5, 10, 20 y 40 metabolitos, empleando algoritmos como Máquinas de Soporte Vectorial (SVM), Análisis Discriminante de Mínimos Cuadrados Parciales (PLS-DA) y Bosques Aleatorios (RF). Se generaron curvas ROC utilizando validación cruzada Monte-Carlo (MCCV) con muestreo balanceado, utilizando dos tercios de las muestras en cada iteración para evaluar la relevancia de los metabolitos y validando con el tercio restante. Este proceso se replicó 2000 veces para evaluar el desempeño del modelo y su intervalo de confianza (Figura 5).

El modelo con el mayor AUC y el menor número de metabolitos se seleccionó como la mejor opción para análisis adicionales, resaltando su curva ROC y calculando el intervalo de confianza del 95% (Figura 6).

Para evaluar el poder de discriminación del Modelo, se aplicó un análisis de Random Forest (RF) con muestreo balanceado para el entrenamiento del modelo (Figura 7). Luego, se evaluó su precisión predictiva mediante RF, SVM y AUROC (Figura 8).

Posteriormente, se validó el modelo identificando los metabolitos con diferencias significativas, utilizando SVM para generar una curva ROC con 100 validaciones cruzadas. Los resultados se promediaron para graficar la curva (Figura 9), complementada con pruebas de permutación que incluyeron 1000 iteraciones para evaluar el modelo (Figura 10).

Los análisis estadísticos se realizaron en Prism 6.01 (GraphPad Software, San Diego, CA), R versión 64, MetaboAnalyst 5.0 (McGill University, Toronto, Canadá). Se consideró significancia estadística para valores de $p \leq 0.05$.

Resultados

En la población de estudio, compuesta por 20 pacientes, divididos en dos grupos 10 pacientes "Respondedoras" y 10 "NO Respondedoras" a TNA, la media de la edad, el índice de masa corporal (IMC), el número de ganglios afectados, la expresión de Ki67 y otros parámetros fueron semejantes entre ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, el grado histológico mostró una diferencia significativa ($p = 0.007$), siendo mayor en el grupo **Respondedoras** (6.20 ± 2.70) en comparación con el grupo **NO Respondedoras** (2.60 ± 2.37). Este hallazgo sugiere que el grado histológico, podría estar asociado con la respuesta al tratamiento en esta cohorte, mientras que otras variables clínicas no mostraron una asociación significativa. Las características clínicas de la población de estudio se muestran en la Tabla I.

En el análisis de biomarcadores individuales, se identificaron 15 metabolitos estadísticamente significativos, con valores de $p \leq 0.05$ en las pruebas t-student, (C2, C18_2, C18_1, C6, C3, C18, CIT, C0, C6DC, GLY, C16, PHE, C10_2, C14_OH, ALA, C16_OH). Estos hallazgos refuerzan la relevancia biológica de estos compuestos y su potencial como candidatos para aplicaciones diagnósticas o pronósticas. De manera particular, los biomarcadores Acetylcarnitine (C2) y Linoleyl Carnitine (C18_2) sobresalieron con un área bajo la curva (AUC) de 1.0, lo que refleja una capacidad predictiva perfecta, mostraron diferencias altamente significativas ($p < 0.0001$). El biomarcador C2 presentó un cambio negativo en la expresión ($\text{Log}_2 \text{FC} = -2.2393$), mientras que C18_2 mostró un cambio positivo ($\text{Log}_2 \text{FC} = 0.72792$), lo que sugiere posibles implicaciones en rutas metabólicas diferenciadas. Otros biomarcadores relevantes, como C18_1 (AUC = 0.965) y C6 (AUC = 0.92), también demostraron un rendimiento sólido, con diferencias estadísticamente

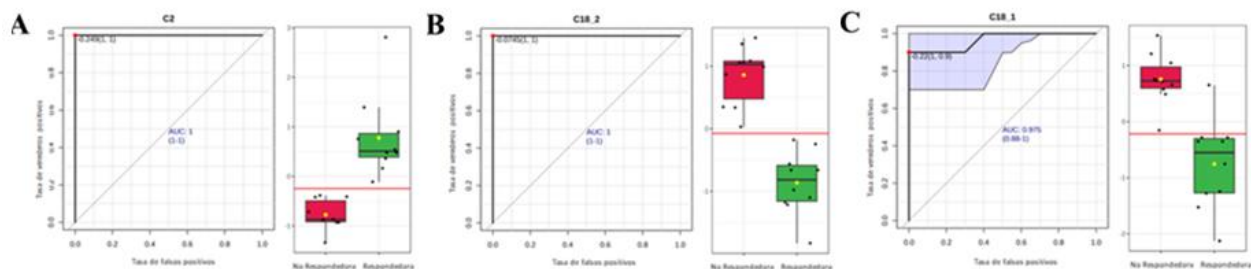


Figura 4. Análisis Estadístico Multivariante-4. Este panel exhibe las curvas ROC univariantes junto con los diagramas de caja correspondientes para los metabolitos más significativamente diferentes entre los grupos. Modificado de Nambo-Venegas et. al., 2025.

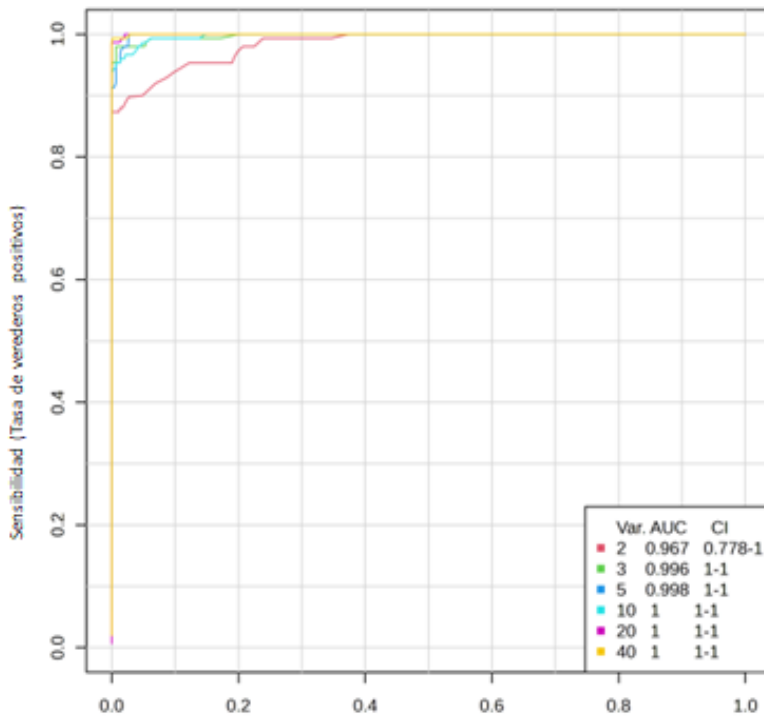


Figura 5. Creación del Modelo parte 1. Análisis de ROC multivariado que representa los seis modelos generados empleando diferentes números de metabolitos, los cuales pueden utilizarse para clasificar adecuadamente a los pacientes. Como se observa, el modelo 5 muestra el área bajo la curva (AUC) más alta (0.998) con un intervalo de confianza de 1-1. Este modelo exhibe la mayor sensibilidad, y todos los modelos presentan una alta especificidad, lo que indica que cada uno de los modelos generados es aceptable para una buena discriminación basada en el perfil metabolómico. Modificado de Nambo-Venegas et al., 2025.

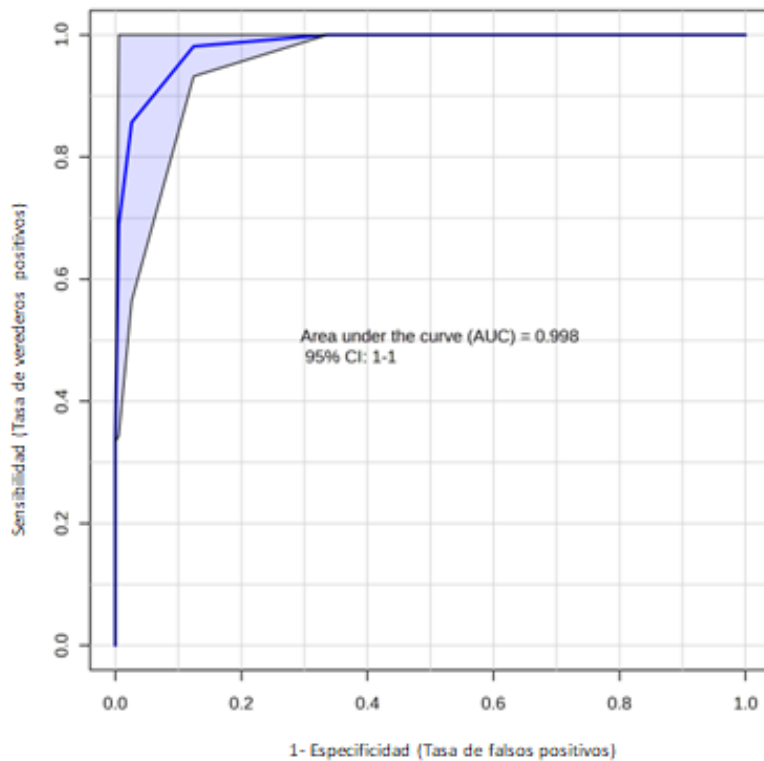


Figura 6. Creación del Modelo-Curva ROC. La curva ROC (línea azul) del modelo número 5, con 20 variables, demuestra que es el modelo óptimo, al ser el más sensible y específico. El área sombreada representa el intervalo de confianza del 95%. Modificado de Nambo-Venegas et al., 2025.

significativas y patrones de expresión que podrían estar relacionados con mecanismos biológicos específicos. En conjunto, estos resultados resaltan el potencial de estos metabolitos para su uso en la

discriminación de estados patológicos, aportando información valiosa para el desarrollo de modelos predictivos cuyos detalles se presentan en la Tabla II.

En el análisis de discriminación de proyecciones a estructuras latentes (PLS-DA), El primer componente (PC1) explicó una proporción considerable de la varianza total 34.5%, reflejando la contribución de los biomarcadores más relevantes en la diferenciación, mientras que el segundo componente (PC2) complementó esta variabilidad 15.5%, mejorando la resolución entre los grupos. La agrupación bien definida de las muestras sugiere que los perfiles metabólicos están claramente asociados con las condiciones estudiadas. Además, la distribución de las muestras en el espacio bidimensional del modelo resalta la robustez del análisis, lo que respalda la validez de los biomarcadores seleccionados con un 95% de confianza siendo consistentes con los hallazgos obtenidos en el análisis univariado, fortaleciendo la evidencia de que los metabolitos identificados poseen un alto potencial para ser utilizados como herramientas pronósticas en el contexto clínico (Figura 1).

El análisis de la importancia de las variables (VIP) derivado del modelo PLS-DA, proporciona información clave sobre los biomarcadores que tienen un mayor peso en la discriminación entre los grupos de estudio. Los valores de VIP permiten evaluar la influencia de cada biomarcador en la construcción del modelo, donde un valor $VIP > 1$ indican una contribución significativa a la diferenciación de los grupos. En este análisis C2, C18_2, C18_1, C6, C3 se destacaron por presentar los valores de VIP más altos, lo que sugiere que estos metabolitos son determinantes para el análisis PLS-DA. Esta alta relevancia indica que las variaciones en sus concentraciones están fuertemente asociadas con las condiciones específicas de los grupos analizados, como se detalla en la Figura 2.

En el mapa de calor de la matriz de correlación muestra de manera detallada las relaciones entre los metabolitos analizados, permitiendo identificar tanto correlaciones significativas positivas como negativas. Los coeficientes de correlación de Pearson se representan mediante una escala de colores, donde el rojo intenso indica correlaciones positivas fuertes (cercasas a +1) y el azul oscuro refleja correlaciones negativas marcadas (cercasas a -0.8).

Observamos correlaciones positivas fuertes entre biomarcadores como C18_2, C18_1, GLY, C18, y C16, los cuales forman un clúster bien definido en la parte superior del dendrograma. Estas asociaciones sugieren que estos metabolitos podrían estar involucrados en rutas metabólicas relacionadas con el metabolismo de ácidos grasos de cadena larga y aminoácidos. Por ejemplo, la alta correlación entre C18_2 y C18_1 podría reflejar su participación conjunta en la β -oxidación de ácidos grasos o en la

biosíntesis de lípidos complejos. Asimismo, la fuerte relación entre GLY (glicina) y C16 sugiere una posible interacción en procesos metabólicos vinculados al metabolismo energético y la síntesis de proteínas (Figura 3).

Por otro lado, se identifican correlaciones negativas significativas, particularmente en la región inferior izquierda del mapa de calor. Destacan asociaciones inversas entre biomarcadores como C14_OH, C16_1_OH, y metabolitos como C2, C3, y C5. Estas correlaciones negativas podrían indicar una regulación metabólica compensatoria, donde el incremento en la concentración de ciertos ácidos grasos oxidados se asocia con una disminución en metabolitos relacionados con la β -oxidación de ácidos grasos de cadena corta o intermediarios del ciclo de Krebs. Por ejemplo, la correlación negativa entre C16_1_OH y C3 podría reflejar una disrupción en la homeostasis de la oxidación de ácidos grasos en condiciones metabólicas específicas (Figura 3).

El análisis de agrupamiento jerárquico refuerza estos patrones al mostrar la formación de clústeres coherentes, donde los biomarcadores con comportamientos similares se agrupan de manera consistente. Esta organización sugiere la existencia de redes metabólicas interconectadas, lo que podría ser relevante para la identificación de rutas metabólicas alteradas en el contexto del estudio. En conjunto, estos resultados proporcionan una visión integral de las interacciones metabólicas, destacando tanto relaciones directas como inversas entre biomarcadores clave, lo que podría tener implicaciones importantes en la comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes.

En la se presentan los biomarcadores principales C2, C18_2 y C18_1, las cual permite evaluar su capacidad discriminante para diferenciar entre los grupos de estudio. El análisis ROC mostró un excelente rendimiento, con un área bajo la curva (AUC) cercana a 1.0, lo que indica una alta sensibilidad y especificidad para la clasificación de las muestras. Este resultado sugiere que los biomarcadores reportados poseen un alto potencial con una capacidad predictiva robusta para identificar diferencias entre las condiciones analizadas. Como se muestran en los él diagrama de caja (Figura 4A-C).

Se generaron seis modelos con distintos números de metabolitos, evaluando su desempeño mediante el área bajo la curva (AUC). El primer modelo, compuesto por dos metabolitos, alcanzó un $AUC=0.967$ con un intervalo de confianza (IC) de 0.787-1. El segundo modelo, con tres metabolitos, obtuvo un $AUC=0.996$ IC:1-1. El tercer modelo, con cinco metabolitos, presentó un $AUC=0.998$ IC:1-1. El cuarto modelo, basado en diez metabolitos, alcanzó un $AUC=1$ IC:1-1. El quinto modelo, con

veinte metabolitos, mostró un AUC=1 IC:1-1. Finalmente, el modelo que incluyó los 40 metabolitos presentó un AUC=1 IC:1-1. La forma de la curva, cercanas al ángulo superior izquierdo del gráfico, sugiere una alta precisión en la clasificación de las muestras, minimizando tanto los falsos positivos como los falsos negativos. Este resultado destaca la eficacia del enfoque multivariado para capturar interacciones complejas entre los biomarcadores, mejorando la capacidad de discriminación en comparación con los análisis univariados. (Figura 5).

Nuestro enfoque riguroso garantiza la fiabilidad de los hallazgos. El quinto modelo, basado en veinte metabolitos, se destacó como el óptimo, ya que logró el mayor AUC de 0.998 basado en 1000 iteraciones, con el menor número de metabolitos implicados, como se detalla en la Figura 6. Estos resultados confirman la gran utilidad de nuestro modelo con 20 metabolitos para predecir con precisión la respuesta de los pacientes a la TNA a través de validación cruzada que predice la clasificación de todas las pacientes conforme a su categoría o clase, como se observa en la Figura 7.

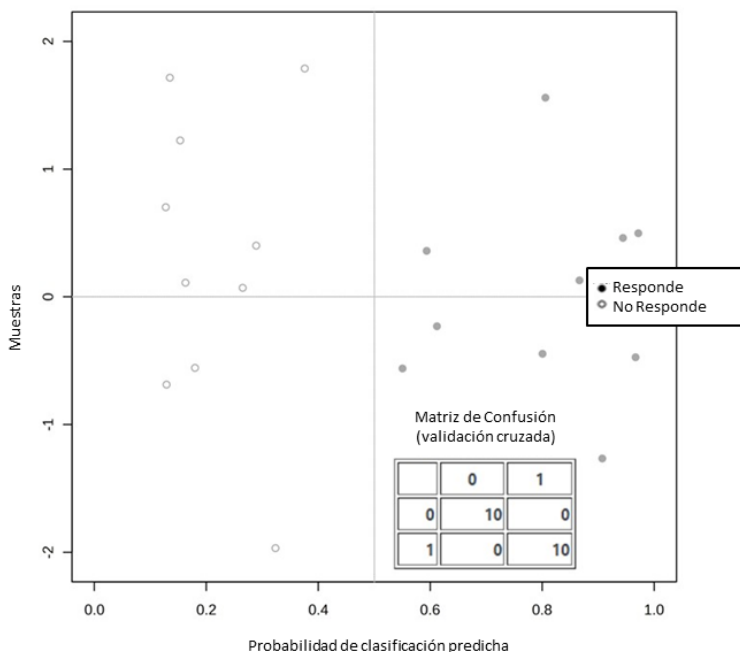


Figura 7. Creación del Modelo parte 3. Se presentan las probabilidades de clasificación predichas (promedio de validación cruzada) para cada muestra utilizando el mejor clasificador (basado en AUC). Dado que se emplea un enfoque de submuestreo balanceado para el entrenamiento del modelo, el umbral de clasificación se encuentra siempre en el centro ($x = 0.5$, línea discontinua). Debajo de la imagen, se muestra la matriz de confusión, proporcionando información detallada sobre el desempeño del modelo en la clasificación de los pacientes. Modificado de Nambo-Venegas et al., 2025.

Los resultados del análisis predictivo indican que el modelo con 20 metabolitos puede considerarse óptimo, ya que alcanzó la mayor precisión predictiva con un 99.3%. igual que el generado con 40 metabolitos, seguido por el modelo con 3 metabolitos con 98%. El modelo con 10 metabolitos un 97.3% y el modelo con 5 metabolitos con 97% de precisión en la predicción. Aunado a estos resultados cabe aclarar que el modelo con solo 2 metabolitos tiene el valor de precisión de la predicción del 92%. El impacto potencial de estos hallazgos en la atención clínica es significativo ya que todos superan el umbral recomendado para estudios biológicos. Figura 8.

El modelo con veinte metabolitos sometido a un proceso de Validación Cruzada de Monte Carlo (VCOMM), para evaluar su desempeño en términos de sensibilidad y especificidad, determinando su tasa de verdaderos positivos obtuvo AUC=0.998 IC:1-1 con

un 95% de confianza, como se muestra en la Figura 3B.

El análisis de Random Forest reveló una excelente capacidad de clasificación para diferenciar entre los grupos de estudio, logrando una tasa de error fuera de bolsa (OOB error) de 0%, lo que indica un rendimiento perfecto del modelo indicando que los metabolitos poseen un alto poder discriminativo y pueden ser utilizados como marcadores robustos en la clasificación de muestras.

Entre los biomarcadores más relevantes identificados en el modelo se encuentran C18_2, C2, C18_1, C6, C3, C6DC y CIT. La jerarquización de la importancia de las variables confirma que estos compuestos tienen un papel clave en la diferenciación de los perfiles metabólicos analizados. Además, la identificación de valores atípicos permitió detectar muestras con patrones metabólicos que difieren significativamente del resto, lo que podría indicar

variabilidad biológica o posibles errores en la recolección de datos. En conjunto, estos hallazgos destacan la solidez del modelo Random Forest y refuerzan la utilidad de los biomarcadores (Figura 10).

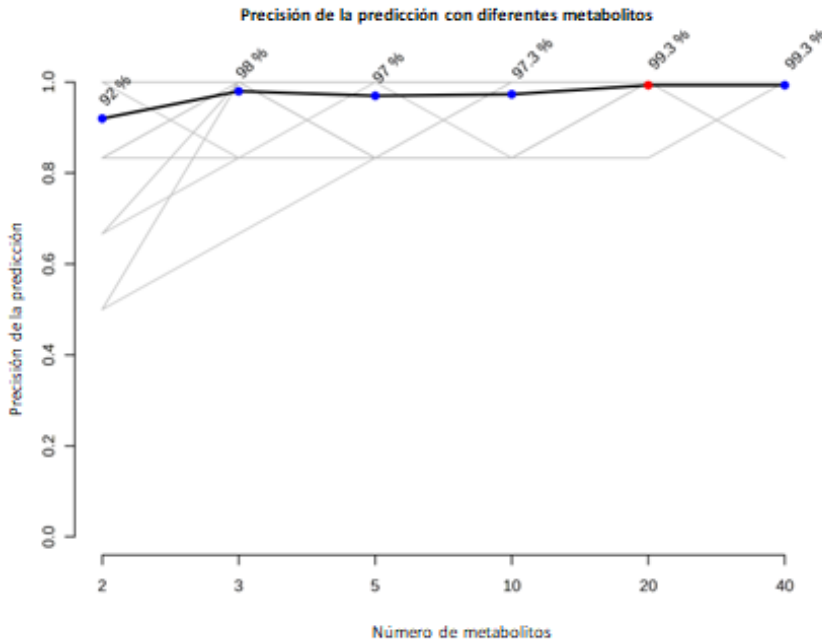


Figura 8. Validación del Modelo 1. En este gráfico se muestra la precisión de predicción de los seis modelos generados. El modelo óptimo, que presenta la mayor precisión de predicción con la menor cantidad de variables (metabolitos), está resaltado en rojo. Es importante destacar que todos los modelos generados superan el 80% de precisión, lo que indica que el panel de metabolitos analizado es adecuado para pruebas pronósticas en humanos. Modificado de Nambo-Venegas et al., 2025.

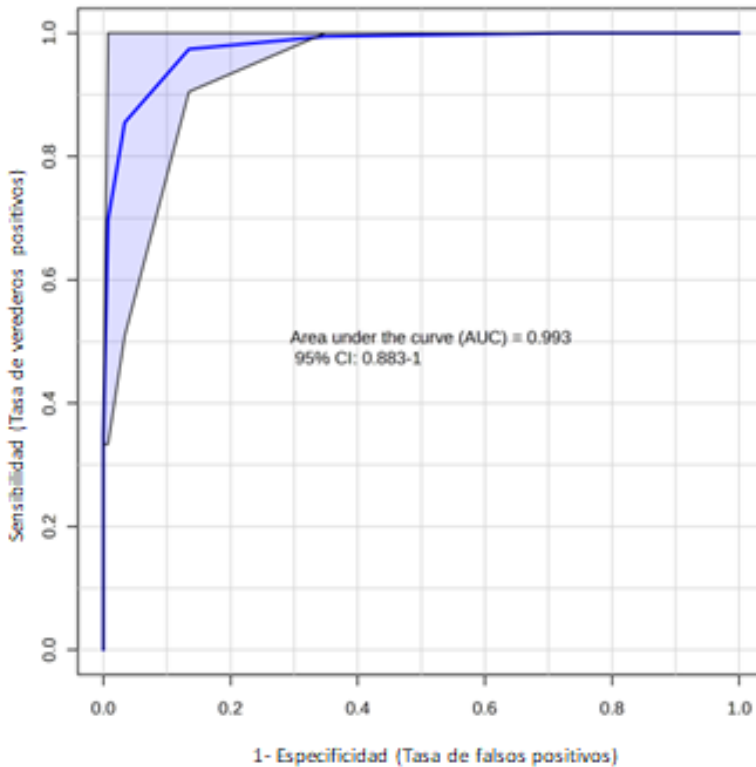


Figura 9. Validación del Modelo-SVM. Una vez generado el modelo con veinte variables, este se entrenó utilizando los metabolitos más significativamente diferenciados, a través del algoritmo SVM (Support Vector Machine), obteniendo una curva ROC basada en 100 validaciones cruzadas. Modificado de Nambo-Venegas et al., 2025.

Discusión

El modelo refinado desarrollado en este estudio representa un avance metodológico respecto a la versión inicial de Oncometrix™ es una herramienta basada en análisis metabolómico dirigido de muestras plasmáticas y algoritmos de aprendizaje automático, diseñado para predecir la Respuesta Completa al Tratamiento (RCT) en pacientes jóvenes con cáncer de mama tratadas con Terapia Neoadyuvante (TNA). A diferencia del modelo previo, el presente estudio utilizó una cohorte emparejada (10 RCT vs. 10 sin RCT), mejorando la robustez estadística y minimizando sesgos derivados del desequilibrio clínico.

El modelo mostró una alta capacidad de discriminación entre pacientes con y sin RCT, basada en perfiles diferenciales de aminoácidos, acilcarnitinas y metabolitos lipídicos. Esta observación se alinea con diversos estudios que han reportado alteraciones en el metabolismo energético, mitocondrial y lipídico como marcadores de sensibilidad tumoral (12,13). En particular, niveles reducidos de acilcarnitinas de cadena larga como C16 y C18 han sido asociados con una mayor eficacia terapéutica en pacientes HER2+ (14), lo cual fue replicado en nuestra cohorte.

El metabolismo de esfingolípidos, especialmente la reducción de esfingosina-1-fosfato (S1P), ha sido implicado en una mayor sensibilidad a quimioterapia (15), hallazgo congruente con los cambios observados en pacientes con RCT. Además, la disminución de aminoácidos aromáticos, como triptófano y fenilalanina, en pacientes con buena respuesta puede reflejar una mayor activación del sistema inmunológico y una reprogramación metabólica en el microambiente tumoral (16,17).

Comparativamente, el modelo Oncometrix™ se distingue por su simplicidad, costo-efectividad y aplicabilidad clínica frente a otros modelos más complejos. Por ejemplo, Sammut et al. desarrollaron un modelo multi-ómico que integra datos genómicos, transcriptómicos y de patología digital, con alto rendimiento, pero limitado a laboratorios altamente especializados (18). Otros enfoques, como el de Zhang et al., combinaron metabolómica y transcriptómica para subtipos HER2+, logrando un AUC >0.90 (19), pero requieren múltiples plataformas analíticas.

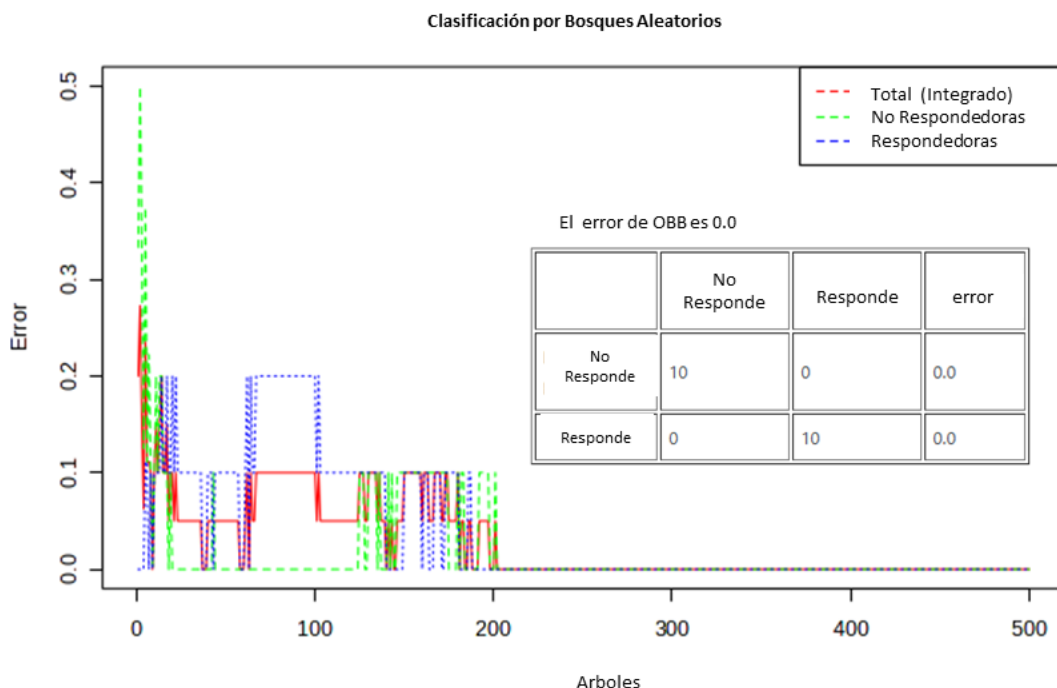


Figura 10. Validación del Modelo-3. El entrenamiento del modelo con veinte variables fue evaluado nuevamente utilizando el algoritmo Random Forest, y se generó el árbol a partir de 500 permutaciones, utilizando las áreas bajo la curva de C18_2 y C2 como medidas de desempeño. Modificado de Nambo-Venegas et al., 2025.

Modelos exclusivamente metabólicos, como los propuestos por Díaz et al. (20), Wei et al. (21) y Jobard et al. (22), han identificado firmas predictivas útiles, pero adolecen de validación externa, emparejamiento de cohortes o integración con algoritmos robustos. En contraste, nuestro modelo utiliza validación cruzada tipo Monte Carlo y métricas sólidas de rendimiento.

Estudios como los de Fahrman et al. (23) y Tressler et al. (24) emplearon plataformas de alto rendimiento (e.g., LC-HRMS, NMR) para construir modelos predictivos, pero presentan limitaciones en costo, accesibilidad y generalización. En tanto, nuestro enfoque dirigido con LC-MS/MS balancea precisión, reproducibilidad y factibilidad clínica.

La utilidad clínica de modelos metabólicos ha sido respaldada por la generación de nomogramas integrados (25), análisis de radiogenómica (26), y herramientas de aprendizaje profundo aplicadas a imagenología (27). Aunque valiosas, estas estrategias requieren validaciones más amplias para su adopción clínica generalizada. Oncometrix™, al centrarse en un panel metabólico reducido y clínicamente accesible, puede ser fácilmente implementado en hospitales de mediana complejidad.

La comparación con estudios de transcriptómica como los de Triulzi et al. (28) o los perfiles integrados de resistencia de p53 (29) demuestra que, si bien las firmas genómicas ofrecen información valiosa, no capturan las adaptaciones bioquímicas inmediatas del tumor frente a la TNA, las cuales sí son detectables mediante metabólica.

Por último, otros estudios han destacado el papel de metabolitos relacionados con estrés oxidativo, inflamación y metabolismo de nucleótidos (30–35), todos presentes en los perfiles diferenciadores observados en este estudio. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que el metabolismo plasmático refleja de forma integrada la respuesta sistémica del organismo y del tumor al tratamiento; el modelo Oncometrix™ representa un avance significativo en la medicina personalizada de pacientes con cáncer de mama.

Conclusión

Oncometrix™, basado en el análisis metabólico dirigido, combinado con algoritmos de aprendizaje automático, permitió anticipar con mayor precisión la Respuesta Completa al Tratamiento (RCT) en mujeres con cáncer de mama sometidas a

Terapia Neoadyuvante (TNA). Este enfoque superó el desempeño del modelo previamente publicado, gracias al uso de una cohorte emparejada y a un rediseño estadístico que fortaleció significativamente la precisión, especificidad y robustez analítica del modelo predictivo.

Los resultados confirman que perfiles plasmáticos de acilcarnitinas, aminoácidos y metabolitos lipídicos permiten discriminar de forma eficaz entre pacientes con y sin RCT. Esta información se alinea con evidencia previa y refuerza la utilidad de la metabólica como plataforma diagnóstica no invasiva, complementaria a los parámetros clínico-patológicos tradicionales.

Asimismo, la comparación con otros modelos existentes evidencia que Oncometrix™ ofrece ventajas significativas en términos de aplicabilidad clínica, requerimientos técnicos moderados y costo-efectividad. Su diseño centrado en metabólica dirigida por LC-MS/MS lo posiciona como una herramienta viable para la medicina de precisión en entornos hospitalarios.

En conjunto, estos hallazgos apoyan la implementación futura de Oncometrix™ como instrumento clínico para la estratificación de pacientes, la toma de decisiones terapéuticas y la optimización del tratamiento oncológico individualizado en el contexto del cáncer de mama.

Agradecimientos

A todas las pacientes que participaron en nuestro estudio: su valentía y generosidad han sido fundamentales para avanzar en la lucha contra el cáncer de mama. Estamos profundamente agradecidos por su confianza.

Financiamiento.

Esta investigación fue financiada con recursos del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), Instituto Nacional de Cancerología (INCan), e Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Conflictos de interés.

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este estudio se basa en los datos contenidos en la patente con número de Expediente de Patente MX/a/2024/007194 protegidos por la Ley Federal de Protección a la Propiedad Industrial a favor del autor.

Referencias

1. Rosini Silva, A.A., Cardoso, M.R., Cardoso de Oliveira, D., Godoy, P., Talarico, M.C.R., Marrero Gutiérrez, J., Rodrigues Peres, R.M., de Carvalho, L.M., Angelo da Silva Miyaguti, N., Sarian, L.O., Tata, A., Derchain, S.F.M. and Porcari, A.M. (2024) Plasma Metabolome Signatures to Predict Responsiveness to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 6; 16(13):2473.
2. Bhargava, R., Esposito, N.N., O'Connor, S.M., Li, Z., Turner, B.M., Moisini, I., Ranade, A., Harris, R.P., Miller, D.V., Li,

- X., Moosavi, H., Clark, B.Z., Brufsky, A.M. and Dabbs, D.J. (2021) Magee Equations™ and response to neoadjuvant chemotherapy in ER+/HER2-negative breast cancer: a multi-institutional study. *Mod Pathol.* 34(1), 77-84.
3. Elias, A.D., Staley, A.W., Fornier, M., Vidal, G.A., Alami, V., Sams, S., Spoelstra, N.S., Goodspeed, A., Kabos, P., Diamond, J.R., Shagisultanova, E., Gallagher, R.L., Wulfkuhle, J.D., Petricoin, E.F., Zolman, K.L., McSpadden, T., Jordan, K.R., Slansky, J.E., Borges, V.F., Gao, D. and Richer, J.K. (2024) Clinical and immune responses to neoadjuvant fulvestrant with or without enzalutamide in ER+/Her2- breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 6, 10(1):88.
 4. Li, Y., Zhang, J., Wang, B., Zhang, H., He, J. and Wang, K. (2022) Development and Validation of a Nomogram to Predict the Probability of Breast Cancer Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy: A Retrospective Cohort Study. *Front Surg.* 9, 878255.
 5. Zhang, N., Huang, Y., Wang, G., Xiang, Y., Jing, Z., Zeng, J., Yu, F., Pan, X., Zhou, W. and Zeng, X. (2024) Metabolomics assisted by transcriptomics analysis to reveal metabolic characteristics and potential biomarkers associated with treatment response of neoadjuvant therapy with TCbHP regimen in HER2 + breast cancer. *Breast Cancer Res.* 26(1), 64.
 6. He, X., Gu, J., Zou, D., Yang, H., Zhang, Y., Ding, Y., and Teng, L. (2021) NMR-Based Metabolomics Analysis Predicts Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer. *Front Mol Biosci.* 8, 708052.
 7. Fang, Z., Ren, G., Ke, S., Xu, Q., Chen, Y., Shi, X., Guo, C., and Huang, J. (2025) Serum metabolomic profiling for predicting therapeutic response and toxicity in breast cancer neoadjuvant chemotherapy: a retrospective longitudinal study. *Breast Cancer Res.* 27(1), 2.
 8. Sammut, S.J., Crispin-Ortuzar, M., Chin, S.F., Provenzano, E., Bardwell, H.A., Ma, X., Cope, W., Dariush, A., Dawson, S.J., Abraham, J.E., Dunn, J., Hiller, L., Thomas, J., Cameron, D.A., Bartlett, J.M.S., Hayward, L., Pharoah, P.D., Markowitz, F., Rueda, O.M., Earl, H.M., and Caldas, C. (2022) Multi-omic machine learning predictor of breast cancer therapy response. *Nature.* 601(7894), 623–629.
 9. Irajizad, E., Wu, R., Vykoukal, J., Murage, E., Spencer, R., Dennison, J.B., Moulder, S., Ravenberg, E., Lim, B., Litton, J., Tripathy, D., Valero, V., Damodaran, S., Rauch, G.M., Adrada, B., Candelaria, R., White, J.B., Brewster, A., Arun, B., Long, J.P., Do, K.A., Hanash, S., and Fahrman, J.F. (2022) Application of Artificial Intelligence to Plasma Metabolomics Profiles to Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Front Artif Intell.* 5, 876100.
 10. Nambo-Venegas, R., Enríquez-Cárcamo, V.I., Vela-Amieva, M., Ibarra-González, I., Lopez-Castro, L., Cabrera-Nieto, S.A., Bargalló-Rocha, J.E., Villarreal-Garza, C.M., Mohar, A., Palacios-González, B., Reyes-Grajeda, J.P., Fajardo-Espinoza, F.S., and Cruz-Ramos, M. (2025) A predictive model for neoadjuvant therapy response in breast cancer. *Metabolomics.* 21(2), 28.
 11. Corona, G., Di Gregorio, E., Vignoli, A., Muraro, E., Steffan, A., and Miolo, G. (2021) 1H-NMR plasma lipoproteins profile analysis reveals lipid metabolism alterations in HER2-positive breast cancer patients. *Cancers (Basel).* 13(22), 5845.
 12. Vignoli, A., Muraro, E., Miolo, G., Tenori, L., Turano, P., Di Gregorio, E., Steffan, A., Luchinat, C., and Corona, G. (2020) Effect of estrogen receptor status on circulatory immune and metabolomics profiles of her2-positive breast cancer patients enrolled for neoadjuvant targeted chemotherapy. *Cancers (Basel).* 12(2), 314.
 13. Cardoso, M.R., Rosini Silva, A.A., Talarico, M.C.R., Godoy Sanches, P.H., Sforça, M.L., Rocco, M.A., Rezende, L.M., Quintero, M., Costa, T.B.B.C., Viana, L.R., Canevarolo, R.R., Ferracini, A.C., Ramalho, S., Marrero Gutierrez, J., Guimaraes, F., Tasic, L., Tata, A., Sarian, L.O., Cheng, L.L., Porcari, A.M., and Derchain, S.F.M. (2022) Metabolomics by NMR Combined with Machine Learning to Predict Neoadjuvant Chemotherapy Response for Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 14(20), 5055.
 14. Monaco, M.E. (2017) Fatty acid metabolism in breast cancer subtypes. *Oncotarget.* 8(17), 29487-29500.
 15. Wang, J., Xiang, H., Lu, Y., Wu, T., and Ji, G. (2021) The role and therapeutic implication of CPTs in fatty acid oxidation and cancers progression. *Am J Cancer Res.* 11(6), 2477-2494.
 16. Wu, Q., Hatse, S., Kenis, C., Fernández-García, F., Altea-Manzano, P., Billen, J., Planque, M., Vandekerke, A., Lambrechts, Y., Richard, F., Punie, K., Neven, P., Smeets, A., Nivelsteen, I., Floris, G., Desmedt, C., Gomes, A.P., Fendt, S.M., and Wildiers, H. (2024) Serum methylmalonic acid concentrations at breast cancer diagnosis significantly correlate with clinical frailty. *Geroscience.* 46(2), 1489-1498.
 17. Díaz, C., González-Olmedo, C., Díaz-Beltrán, L., Camacho, J., Mena García, P., Martín-Blázquez, A., Fernández-Navarro, M., Ortega-Granados, A.L., Gálvez-Montosa, F., Marchal, J.A., Vicente, F., Pérez Del Palacio, J., and Sánchez-Rovira, P. (2022) Predicting dynamic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a novel metabolomics approach. *Mol Oncol.* 16(14), 2658-2671.
 18. Wei, S., Liu, L., Zhang, J., Bowers, J., Gowda, G.A.N., Seeger, H., Fehm, T., Neubauer, H.J., Vogel, U., Clare, S.E., and Raftery, D. (2013) Metabolomics approach for predicting response to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Mol Oncol.* 7(3), 297-307.
 19. Jobard, E., Pontoizeau, C., Blaise, B.J., Bachelot, T., Elena-Herrmann, B., and Trédan, O. (2014) A serum nuclear magnetic resonance-based metabolomic signature of advanced metastatic human breast cancer. *Cancer Lett.* 343(1), 33-41.
 20. Chen, W., Wang, B., Zeng, R., and Wang, T. (2021) Development and validation of a nomogram for the estimation of response to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Cancer Manag Res.* 13, 1279-1289.
 21. Zhang, J., Xiao, L., Pu, S., Liu, Y., He, J., and Wang, K. (2021) Can We Reliably Identify the Pathological Outcomes of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer? Development and Validation of a Logistic Regression Nomogram Based on Preoperative Factors. *Ann Surg Oncol.* 28(5), 2632-2645.
 22. Caballo, M., Sanderink, W.B.G., Han, L., Gao, Y., Athanasiou, A., and Mann, R.M. Four-Dimensional Machine Learning Radiomics for the Pretreatment Assessment of Breast Cancer Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Dynamic Contrast-Enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging.* 57(1), 97-110.
 23. Skarping, I., Larsson, M., and Förmvik, D. (2022) Analysis of mammograms using artificial intelligence to predict response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: proof of concept. *Eur Radiol.* 32(5), 3131-3141.
 24. Triulzi, T., Bianchini, G., Di Cosimo, S., Pienkowski, T., Im, Y.H., Bianchi, G.V., Galbardi, B., Dugo, M., De Cecco, L., Tseng, L.M., Liu, M.C., Bermejo, B., Semiglazov, V., Viale, G., de la Haba-Rodríguez, J., Oh, D.Y., Poirier, B., Valagussa, P., Gianni, L., and Tagliabue, E. (2022) The TRAR gene classifier to predict response to neoadjuvant therapy in HER2-positive and ER-positive breast cancer patients: an explorative analysis from the NeoSphere trial. *Mol Oncol.* 16(12), 2355-2366.
 25. Rimón Parves, M.D., Solares, M.J., Deamaley, W.J., and Kelly, D.F. (2024) Elucidating structural variability in p53 conformers using combinatorial refinement strategies and molecular dynamics. *Cancer Biol Ther.* 25(1), 2290732.
 26. Lakeman, I.M.M., Rodríguez-Girondo, M.D.M., Lee, A., Celosse, N., Braspenning, M.E., van Engelen, K., van de Beek, I., van der Hout, A.H., Gómez García, E.B., Mensenkamp,

- A.R., Ausems, M.G.E.M., Hooning, M.J., Adank, M.A., Hollestelle, A., Schmidt, M.K., van Asperen, C.J., and Devilee, P. (2022) Clinical applicability of the Polygenic Risk Score for breast cancer risk prediction in familial cases Cancer genetics. *J Med Genet.* 60(4), 327-336
27. Guo, C., Luo, Z., Ismtula, D., Bi, X., Kong, H., Wang, Y., Yang, Z., and Mao, X. (2022) TIGIT as a Novel Prognostic Marker for Immune Infiltration in Invasive Breast Cancer. *Comb Chem High Throughput Screen.* (3), 639-651.
28. Tressler, C.M., Ayyappan, V., Nakuchima, S., Yang, E., Sonkar, K., Tan, Z., and Glunde, K. (2023) A multimodal pipeline using NMR spectroscopy and MALDI-TOF mass spectrometry imaging from the same tissue sample. *NMR Biomed.* 36(4), e4770.
29. Li, H., Tang, X., Sun, Z., Qu, Z., and Zou, X. (2024) Integrating bioinformatics and experimental models to investigate the mechanism of the chelidonium-induced mitotic catastrophe via the AKT/FOXO3/FOXMI axis in breast cancer cells. *Biomol Biomed.* 24(3), 560-574.
30. Song, H., Tang, X., Liu, M., Wang, G., Yuan, Y., Pang, R., Wang, C., Zhou, J., Yang, Y., Zhang, M., Jin, Y., Jiang, K., Wang, S., and Yin, Y. (2024) Multi-omic analysis identifies metabolic biomarkers for the early detection of breast cancer and therapeutic response prediction. *iScience.* 27(9), 110682.
31. Ramiro Talarico, M.C., Derchain, S., Ferreira da Silva, S., Sforça, M.L., Rocco, S.A., Cardoso, M.R., and Sarian, L.O. (2024) Metabolomic Profiling of Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Predicting Disease-Free and Overall Survival. *Int J Mol Sci.* 25(16), 8639.
32. Li, W., Huang, Y.H., Zhu, T., Zhang, Y.M., Zheng, X.X., Zhan, T.F., Lin, Y.Y., Wu, Z.Y., Liu, Z.Y., Lin, Y., Ye, G.L., and Wang, K. (2024) Noninvasive Artificial Intelligence System for Early Predicting Residual Cancer Burden during Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Ann Surg.* 281(4), 645-654.
33. Jannusch, K., Dietzel, F., Bruckmann, N.M., Morawitz, J., Boschheidgen, M., Minko, P., Bittner, A.K., Mohrmann, S., Quick, H.H., Hermann, K., Umutlu, L., Antoch, G., Rubbert, C., Kirchner, J., and Caspers, J., (2024) Prediction of therapy response of breast cancer patients with machine learning based on clinical data and imaging data derived from breast [18F]FDG-PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 51(5), 1451-1461.
34. Zheng, C., Liu, Y., Wang, X., Bi, Z., Qiu, P., Qiao, G., Bi, X., Shi, Z., Zhang, Z., Chen, P., Sun, X., Wang, C., Zhu, S., Meng, S., Song, Y., Qi, Y., Li, L., Luo, N., and Wang, Y. (2024) Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant camrelizumab plus chemotherapy for early-stage triple-negative breast cancer: a experimental single-arm phase II clinical trial pilot study. *Int J Surg.* 110(3), 1527-1536.
35. Williamson, M., Press, D.J., Hansen, S.A., Tomar, A., Jhuti, G.S., Revil, C., and Gururaj, K. (2024) Population-level impact of adjuvant trastuzumab emtansine on the incidence of metastatic breast cancer: an epidemiological prediction model of women with HER2-positive early breast cancer and residual disease following neoadjuvant therapy. *Breast Cancer.* 31(1), 84-95.
36. Gu, J., Zhong, X., Fang, C., Lou, W., Fu, P., Woodruff, H.C., Wang, B., Jiang, T., and Lambin, P. (2024) Deep Learning of Multimodal Ultrasound: Stratifying the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Before Treatment. *Oncologist.* 29(2), e187-e197.
37. Prat, A., Guarneri, V., Pascual, T., Brasó-Maristany, F., Sanfeliu, E., Paré, L., Schettini, F., Martínez, D., Jares, P., Griguolo, G., Dieci, M.V., Cortés, J., Llombart-Cussac, A., Conte, B., Marín-Aguilera, M., Chic, N., Puig-Butillé, J.A., Martínez, A., Galván, P., Tsai, Y.H., González-Farré, B., Mira, A., Vivancos, A., Villagrasa, P., Parker, J.S., Conte, P., and Perou, C.M. (2022) Development and validation of the new HER2DX assay for predicting pathological response and survival outcome in early-stage HER2-positive breast cancer. *EBioMedicine.* 75, 103801.
38. Vieites, B., López-García, M.A., Martín-Salvago, M.D., Ramirez-Tortosa, C.L., Rezola, R., Sancho, M., López-Vilaró, L., Villardell, F., Burgués, O., Fernández-Rodríguez, B., Alfaro, L., and Peg, V. (2021) Predictive and prognostic value of total tumor load in sentinel lymph nodes in breast cancer patients after neoadjuvant treatment using one-step nucleic acid amplification: the NEOVATTL study. *Clin Transl Oncol.* 23(7), 1377-1385.
39. Han, Y., Wang, J., and Xu, B. (2021) Novel biomarkers and prediction model for the pathological complete response to neoadjuvant treatment of triple-negative breast cancer. *J Cancer.* 12(3), 936-945.



DR. RAFAEL NAMBO VENEGAS
ORCID: 0000-0001-6277-3170

Tiene una carrera distinguida en el campo de las ciencias biomédicas, con un enfoque particular en medicina traslacional. Su formación académica incluye estudios de licenciatura en Biología Experimental por la Universidad Autónoma Metropolitana, una maestría en Biomedicina y Biotecnología Molecular por el Instituto Politécnico Nacional. Ha sido certificado por la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción, y ha sido reconocido con premios y reconocimientos por su participación en encuentros

estudiantiles y proyectos por el Instituto de Ciencia y Tecnología de la Ciudad de México y CONACYT, reflejando su compromiso al avance científico.

Su experiencia laboral abarca roles significativos en investigación y docencia. Ha trabajado como Investigador en Ciencias Médicas en el Instituto Nacional de Cancerología, y otros roles en el Instituto Nacional de Medicina Genómica y el Instituto Valenciano de Infertilidad. Además, se ha desempeñado como profesor en instituciones como la Universidad Iberoamericana impartiendo cursos relacionados con la farmacología, fisiología, biología celular y genética, así como cursos de posgrado en la Universidad Nacional Autónoma de México e INMEGEN.

También ha participado activamente en servicios académicos como revisor de revistas científicas y consejero académico en la revisión de planes de estudio de la UAM, el IPN y la Ibero, lo que demuestra su compromiso con la mejora continua de la educación superior.

Finalmente, sus publicaciones en revistas científicas y participación en seminarios y conferencias resaltan su activa contribución al conocimiento científico, con investigaciones enfocadas en temas como la diabetes gestacional, la flexibilidad metabólica en el embarazo, y el perfil metabólico en enfermedades crónicas, como en cáncer de mama con lo cual ha logrado obtener una patente. La diversidad de sus investigaciones refleja su enfoque interdisciplinario y su capacidad para abordar problemas complejos en el campo de las ciencias de la salud.