

# TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

*Grado en Medicina*

---

Estudio de nuevos factores pronósticos tras el  
tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama

Autora:

María Logroño Gil

Directora:

Dr. Elena García Martínez

*Murcia, mayo de 2023*







# TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

*Grado en Medicina*

---

Estudio de nuevos factores pronósticos tras el  
tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama

Autora:

María Logroño Gil

Directora:

Dr. Elena García Martínez

Murcia, mayo de 2023



# TRABAJO FIN DE GRADO



**UCAM**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA  
SAN ANTONIO

## DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Logroño Gil	Nombre: María
DNI: 20228087	Grado: Medicina
Facultad Ciencias de la salud	
Título del trabajo: Estudio de nuevos factores pronósticos tras el tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama.	

El Dr. Elena García Martínez tutor del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 23 de mayo de 2023

Fdo.:





## ÍNDICE

I.	Resumen, palabras clave, abreviaturas	
II.	Introducción .....	1
	1. Generalidades del cáncer de mama	
	a. Definición, factores de riesgo, diagnóstico	
	b. Clasificación histológica-molecular del cáncer de mama	
	c. Tratamiento del cáncer de mama	
	2. Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama	
	a. Definición y objetivo	
	c. Importancia de la RCp	
	d. Neoadyuvancia según subtipo molecular	
	3. Estudio de la ratio neutrófilo-linfocito (RNL)	
	a. RNL y sistema inmune en el cáncer	
	b. RNL en cáncer de mama	
III.	Objetivos .....	9
IV.	Material y métodos .....	11
V.	Resultados .....	13
	1. Características clínico-patológicas de las pacientes al diagnóstico y análisis del tratamiento recibido	
	2. Características clínico-patológicas post-NAT	
	3. Características inmunológicas del tumor	
	4. Estudio del valor pronóstico de las características inmunológicas del tumor	
VI.	Discusión .....	17
VII.	Conclusiones .....	21
VIII.	Anexos y apéndices.....	23
IX.	Bibliografía.....	25
X.	Tablas y figuras .....	29



## I. RESUMEN, PALABRAS CLAVE, ABREVIATURAS

### Resumen

**Antecedentes:** En el cáncer de mama, la respuesta completa patológica (RCp) alcanzada tras la administración de quimioterapia neoadyuvante se ha considerado marcador subrogado de supervivencia, sobre todo en los subtipos HER2+ y triple negativo (TN).

Se sabe que el sistema inmunitario desempeña un papel importante en el desarrollo del cáncer; la proporción de neutrófilos a linfocitos (RNL) previa al tratamiento se ha estudiado como posible factor pronóstico y predictor de RCp tras la NAT.

Este estudio tiene como objetivo, con un enfoque más novedoso, el estudio del valor pronóstico y predictivo de respuesta de la RNL post-NAT y su variación durante el tratamiento neoadyuvante.

**Material y métodos:** Se analizaron retrospectivamente 482 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que recibieron NAT y se calcularon las RNL utilizando recuentos sanguíneos antes y después de la NAT.

Se realizaron análisis estadísticos para evaluar las asociaciones, regresión logística, análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y regresión de Cox.

**Resultados:** El 25,9% de las pacientes alcanzaron RCp tras NAT y las tasas de RCp fueron mayores en los subtipos HER2+ y TN. La RNL post-NAT mostró una asociación cercana a la significancia estadística como predictor de RCp ( $p=0,09$ ). No se encontró asociación significativa entre RNL post-NAT y su variación con mayor supervivencia global (SG) o supervivencia libre de enfermedad (SLE).

**Conclusión:** Los cambios en la RNL tras la NAT pueden ser útiles como factores predictivos de respuesta al tratamiento en cáncer de mama que recibe NAT.



**Palabras clave:** Cáncer de mama, quimioterapia neoadyuvante, respuesta patológica completa, linfocitos infiltrantes de tumor, ratio neutrófilo linfocito.

### **Abreviaturas**

RM: Resonancia magnética.

RE: Receptor de estrógeno.

RP: Receptor de progesterona.

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

TN: Triple negativo.

QT: Quimioterapia.

NAT: Quimioterapia neoadyuvante.

RCp: Respuesta completa patológica.

RNL: Ratio neutrófilo linfocito.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

SG: Supervivencia global

CEIC: Comisión de Ensayos e Investigación Clínica.

TILs: Linfocitos infiltrantes de tumor.



## **II. INTRODUCCIÓN**

### **1. Generalidades del cáncer de mama**

Definición, factores de riesgo, diagnóstico

El cáncer de mama es la neoplasia maligna de mayor incidencia entre las mujeres y una de las principales causas de muerte relacionadas con cáncer<sup>1</sup>. No obstante, a pesar de ser una enfermedad de diagnóstico temprano y potencialmente curable hasta un 30% de los pacientes recaen pese al uso de terapias sistémicas y locorregionales<sup>2</sup>.

Los principales factores de riesgo implicados en su desarrollo incluyen la predisposición genética, exposición a estrógenos, exposición a radiación, alta densidad mamaria, la dieta, obesidad, consumo de alcohol y baja práctica de ejercicio físico entre otros<sup>3</sup>.

Dada su alta prevalencia y potencial curable es fundamental el diagnóstico precoz y métodos de screening de la población que permitan su detección temprana en estadios pre-clínicos. Para ello la exploración física y la mamografía bilateral tienen un papel fundamental junto con la ecografía de mama y de ganglios linfáticos regionales y resonancia magnética (RM). El pilar diagnóstico del cáncer de mama es la biopsia con aguja gruesa y el estudio anatomopatológico que incluye la evaluación de los receptores hormonales, expresión HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) y la determinación de Ki67, grado de diferenciación y de terminación afectación linfovascular<sup>2,3</sup>.

Clasificación histológica-molecular del cáncer de mama

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que abarca varios subtipos tumorales, por lo que la caracterización tumoral es fundamental para el establecimiento de estrategias terapéuticas y su pronóstico. El uso de

marcadores inmunohistoquímicos, marcadores de proliferación (ki67), marcadores genómicos (BRCA1, BRCA2) o inmunomarcadores (linfocitos infiltrantes de tumor) contribuyen a esta caracterización tumoral<sup>4</sup>.

Desde el punto de vista histológico el tumor más frecuente es el carcinoma ductal invasivo, seguido del lobulillar invasivo. La visión del cáncer de mama cambió radicalmente a raíz de la aparición de la clasificación molecular realizada por el grupo de Perou que permitió distinguir los 4 subtipos moleculares principales del cáncer de mama: luminal A, tumores hormonosensibles de bajo grado histológico y ki67 <14; luminal B, tumores que también sobreexpresan receptores hormonales (Receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP)) con alta expresión de ki67 o bien con sobreexpresión de HER2; cáncer de mama HER2, son tumores HER2+ no hormonosensibles y los tumores triple negativos (TN), sin sobreexpresión para RE, RP y HER2<sup>4,5</sup>.

La comprensión de la relación entre la genómica del cáncer de mama y sus características clínicas se está convirtiendo en un punto fundamental para el entendimiento del cáncer de mama y su éxito terapéutico. Para la comprensión de esta heterogeneidad molecular el TCGA analizó más de 500 cánceres de mama demostrando divergencia en las alteraciones genómicas y epigenéticas de los cuatro subtipos intrínsecos de cáncer de mama definidos anteriormente. Este proyecto generó una lista de alteraciones moleculares específicas de subtipo que han generado un amplio espectro de hipótesis terapéuticas a investigar<sup>5</sup>.

### Tratamiento del cáncer de mama

El objetivo de tratamiento en la enfermedad localizada y localmente avanzada es la curación. Ante un cáncer de mama localizado el tratamiento local será el primer escalón del tratamiento (cirugía conservadora, preferible siempre que se pueda, o mastectomía y radioterapia adyuvante). El tratamiento adyuvante sistémico vendrá determinado por el riesgo potencial de recaída de la enfermedad y el subtipo molecular del cáncer de mama. De forma que en tumores luminales el tratamiento hormonal será mandatorio; en pacientes de alto riesgo de recaída deberemos de considerar además quimioterapia (QT)



adyuvante. En tumores TN consideraremos QT adyuvante y en enfermedad HER2+ valoraremos además terapia antiHER2. Los tumores localmente avanzados y algunos localizados de gran tamaño son subsidiarios de tratamiento neoadyuvante que será explicado en el siguiente apartado.

En la enfermedad avanzada el objetivo del tratamiento será el aumento de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y el adecuado control de síntomas que la enfermedad pueda ocasionar. En la enfermedad luminal se valorará la sensibilidad hormonal en terapia endocrina (inhibidores de la aromatasa, SERDS o tamoxifeno) y terapias dirigidas como inhibidores de CDK4/6; terapia anti HER2 en cáncer HER2+, QT con taxanos y antraciclinas y el uso de inhibidores de inmune checkpoint en enfermedad TN. Este amplio abanico de terapias refleja la complejidad de tratamiento del cáncer de mama y la necesidad de marcadores para su individualización en función de cada paciente<sup>4</sup>.

## **2. Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama**

### **Definición y objetivo**

La quimioterapia neoadyuvante (NAT) administrada antes de la cirugía del cáncer de mama, se introdujo en los años 70 con la finalidad de reducir la enfermedad localmente avanzada para hacerla operable. Su principal objetivo actualmente es aumentar la supervivencia de las pacientes TN y HER2+ y además, lograr un aumento de cirugías de conservación de la mama, garantizando que sea factible su preservación en situaciones que de otra forma habrían necesitado mastectomía<sup>6</sup>.

Por otra parte, la NAT ofrece una valiosa información sobre la respuesta individual del paciente a un régimen concreto de QT.

La reducción de la carga tumoral tras su administración conlleva en último término alcanzar la respuesta patológica completa (RCp) y ofrece la oportunidad

de individualizar los planes de tratamiento según la respuesta preoperatoria a la terapia<sup>6-8</sup>.

### Importancia de la RCp

La RCp es definida como la ausencia total de células cancerosas en mama y ganglios axilares, independientemente de la existencia o no de carcinoma in situ. Es utilizada como marcador de la respuesta a QT y reducción de la carga tumoral.

Se ha demostrado que las pacientes que alcanzaron una RCp, sobre todo en enfermedad HER2+ y TN tienen una mayor supervivencia global (SG) en comparación con pacientes con tumor residual tras la neoadyuvancia<sup>2,8</sup>.

La RCp depende del subtipo de cáncer de mama y las pacientes con enfermedad HER2+ y TN parecen tener mayor probabilidad de lograr RCp que los cánceres de mama con receptores hormonales positivos<sup>9</sup>.

No todas las pacientes alcanzan la RCp, por lo que es necesario el uso de otros marcadores predictivos de respuesta y pronósticos útiles para estas pacientes. Sin embargo, los marcadores pronósticos post-NAT siguen siendo escasos, quedando este como un campo de investigación emergente<sup>7</sup>.

Las pacientes con enfermedad residual presentan peor pronóstico y ha quedado demostrado en ensayos clínicos que el tratamiento adyuvante en esta población mejora la supervivencia; la elección de dicho tratamiento debería guiarse entre otros por la respuesta y caracterización de la enfermedad residual tras la NAT.

Por tanto, es prioritario el estudio de nuevos biomarcadores que permitan identificar el riesgo real de recaída en esta población y predecir quien se beneficiaría en mayor medida de un tratamiento post-neoadyuvante adicional<sup>2,8</sup>.

### NAT según subtipo molecular

La elección de la NAT está guiada entre otros por el subtipo molecular de cáncer de mama.

El conocimiento de la información pronóstica que brinda la evaluación patológica del tumor tras la NAT ha generado un cambio en las secuencias de tratamiento, especialmente en los cánceres TN y HER2+<sup>8</sup>.

En el cáncer de mama tipo luminal puede recomendarse un régimen secuencial de antraciclinas y taxanos, que se asociaría a una mayor RCp según la guía SEOM<sup>2</sup>. En algunos casos seleccionados de pacientes postmenopáusicas RE+/HER2- puede recomendarse la terapia endocrina neoadyuvante, opción que clásicamente se ha reservado para pacientes más añosas.

Actualmente el tratamiento neoadyuvante estándar para los tumores HER2+ con ganglios afectados o tumor mayor > 2 cm es el doble bloqueo antiHER2 trastuzumab-pertuzumab combinado con QT (taxanos en combinación con platino o antraciclinas)<sup>2</sup>.

El pilar de tratamiento neoadyuvante en TN se basa en una combinación de taxanos-carboplatino<sup>4</sup> y recientemente inmunoterapia<sup>10</sup>.

### **3. Estudio de la ratio neutrófilo-linfocito (RNL)**

#### RNL y sistema inmune en el cáncer

Los biomarcadores son definidos como indicadores medibles de procesos biológicos, siendo marcadores pronósticos aquellos que se relacionan con la evolución de enfermedad.

El cáncer es un proceso dinámico en el que el uso de biomarcadores en diferentes momentos de su historia natural es útil para determinar respuestas y duración de tratamientos. En las pacientes que reciben NAT, la respuesta a la misma constituye un excelente marcador pronóstico de pacientes de alto riesgo sin RCp que puede beneficiarse de terapia adicional tras el estándar<sup>11</sup>.

El sistema inmune tiene un protagonismo fundamental en la enfermedad neoplásica. Desde el desarrollo inicial del tumor existen interacciones entre las células tumorales y el entorno inmunitario<sup>12</sup>. Igualmente se conoce que la

respuesta inflamatoria sistémica tiene un papel central en el desarrollo del cáncer<sup>13</sup>. Esta inflamación originada en el microambiente tumoral promueve tanto el inicio, proliferación, diseminación y supervivencia de células tumorales<sup>14</sup>.

Entre las células que forman parte del sistema inmune, habitualmente se ha considerado que el neutrófilo estaba poco implicado en el desarrollo del cáncer; sin embargo, su presencia en el microambiente tumoral se ha relacionado con la angiogénesis tumoral y las metástasis<sup>12</sup>. Por otra parte, la presencia de linfocitos infiltrantes en el tumor ha mostrado un valor predictivo a la respuesta a la QT, especialmente en TN y cáncer de mama HER2+ <sup>4</sup>.

#### RNL en cáncer de mama

En la actualidad se está considerando como posible biomarcador en cáncer de mama la RNL, una proporción elevada de neutrófilos frente a linfocitos se ha asociado a mal pronóstico en otros cánceres sólidos y se ha vinculado a la inflamación<sup>13,14</sup>. La “N” representa el número de neutrófilos circulantes (como marcadores inflamatorios) y “L” el número de linfocitos circulantes en sangre periférica reflejando así el equilibrio entre la respuesta inmune e inflamatoria entre tejido y sangre periférica<sup>15</sup>. Más novedosa es la correlación existente entre la infiltración linfocitaria en el tejido tumoral con la RCp y buen pronóstico de la paciente<sup>16</sup>.

La elevación de la RNL está asociada con disminución de SG y menor SLE en pacientes con cáncer de mama<sup>12,17</sup>. La RNL puede variar según las interacciones entre el tumor y el huésped, podemos considerarlo como un marcador pronóstico de inflamación no invasivo que puede tener implicaciones en la toma de decisiones clínicas respecto a la NAT, reflejando la respuesta al tratamiento<sup>9,14</sup>.

Diversas líneas de investigación que han demostrado que la RNL puede predecir la RCp en el cáncer de mama se centran en la valoración de RNL previa a la NAT. Sin embargo, el cambio dinámico entre la RNL previa y posterior a la NAT podría predecir mejor el mismo resultado. Este mostraría dos cambios dinámicos

entre la respuesta inflamatoria y la respuesta inmunitaria tras la NAT, que se podría traducir en un mejor predictor que los valores absolutos de RNL<sup>15</sup>.

Algunas de las limitaciones que encontramos en la literatura con relación al análisis de la RNL en el contexto de la NAT es el número relativamente pequeño de pacientes incluidos en los estudios en cada subtipo molecular del cáncer, sobre todo en la caracterización de la RNL tras NAT. A fecha de hoy, es difícil predecir como influye la RNL y sus variaciones en la supervivencia en cada subgrupo individualmente; lo que justificaría la necesidad de estudios adicionales con mayor número de pacientes en cada subgrupo<sup>9</sup>.

A la vista de lo expuesto, y teniendo en cuenta que la literatura sobre la RNL tras la NAT es limitada y especialmente su análisis según el subtipo molecular de cáncer de mama, consideramos la RNL como un marcador pronóstico de fácil acceso y no invasivo, cuyo valor podría añadir junto la enfermedad residual y/o RCp más información pronóstica que nos ayude a clasificar mejor a las pacientes y optimizar las estrategias adyuvantes necesarias en cada grupo pronóstico. Todo ello justifica una mayor investigación de este campo, por lo que centramos el objetivo de nuestro estudio en la necesidad de conocer más sobre posibles factores pronósticos, en concreto la RNL tras neoadyuvancia, en el cáncer de mama tratado con NAT.



### **III. OBJETIVOS**

Estudio de la importancia de la RNL durante el tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama.

1.1 Estudio del valor pronóstico de la RNL post-NAT.

1.2 Estudio de la variación de la RNL durante el tratamiento neoadyuvante.





#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo unicéntrico de una cohorte de 482 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que han recibido tratamiento neoadyuvante. El estudio fue aprobado por la Comisión de Ensayos e Investigación Clínica (CEIC) del hospital de referencia de (código interno: EST07/15). Dado el carácter retrospectivo y sin intervención, ajustado a la práctica clínica habitual, el comité ético no consideró necesaria la adquisición de consentimiento informado. Las pacientes fueron anonimizadas para su inclusión en el estudio previo a su tratamiento estadístico. En todo momento se ha garantizado la confidencialidad de la información, de acuerdo a la Ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal.

La base de datos consta de 186 variables. Las variables podrían agruparse en tres grandes grupos: 1. Las que proporcionan información clínico-patológico-molecular de la muestra al diagnóstico del cáncer de mama y el tratamiento recibido. 2. Las variables que informan sobre las características clínico-patológicas tras la NAT. 3. Las que muestran las características inmunológicas del tumor.

La variable diana para este estudio es la RNL; se calculó dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos ( $\text{neutrófilos} \times 10^{12}/\text{L}$ ) por el recuento absoluto de linfocitos ( $\text{linfocitos} \times 10^{12}/\text{L}$ ). Los datos hematimétricos de rutina se recogieron del hemograma realizado antes del inicio de la NAT (máximo 2 semanas antes) y del hemograma realizado a las 3 - 4 semanas tras el último ciclo de QT previo a la cirugía.

Se realiza un análisis estadístico con programa SPSS versión 24. El análisis descriptivo de las variables de interés ha permitido caracterizar la muestra. Se ha utilizado la prueba T student o ANOVA en el estudio de las diferencias de medias (paramétricas) y la prueba U de Mann-Whitney o Kruskal- Wallis en las no paramétricas. Se ha utilizado la regresión logística para estudiar el valor predictivo de respuesta de las variables a estudio.

La SG se ha considerado como el tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico y la fecha de última visita o la fecha de éxitus en las pacientes que han fallecido. El evento es definido como el éxitus de la paciente. La SLE es considerada como el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de última visita en pacientes vivas sin recaída o hasta la fecha de recaída en pacientes vivas con recaída. El evento se define como recaída. El análisis de la supervivencia se ha realizado mediante Kaplan-Meier y long-rank. El análisis de la regresión de Cox se ha utilizado para evaluar el impacto pronóstico de la variable a estudio. Los análisis estadísticos se han realizado tanto en la muestra completa, como segmentando según el subtipo molecular de cáncer de mama.

Se ha realizado una revisión exhaustiva de la bibliografía para comparar los datos obtenidos con los escasos datos publicados. Esta búsqueda se ha realizado en las bases de datos *PubMed*, *Web of Science*, *EMBASE* y *Google scholar*. Los artículos han sido seleccionados en base a su relevancia y año de publicación. Las palabras claves utilizadas fueron “*breast cancer*”, “*neoadjuvant chemotherapy*”, “*neutrophil lymphocyte ratio*”.

## V. RESULTADOS

En este trabajo se han revisado 482 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama entre 2004 y 2020 y sometidas a NAT. A continuación, se exponen los resultados más interesantes.

### 1. Características clínico-patológicas de las pacientes al diagnóstico y análisis del tratamiento recibido

La edad media de las pacientes fue de 50,8 (25,1-87,4) años. El 56,6% eran premenopáusicas. La mayoría de las pacientes presentaban un tumor cT2 (56,0%) y el 26,3% no presentaba afectación ganglionar. En cuanto a la distribución de subtipos moleculares destaca que el 49,0% de las pacientes tenían un tumor luminal, el 35,5% HER2+ y el 15,5% TN.

La mayoría recibieron NAT basada en antraciclinas y taxanos (77,6%) y se realizó cirugía conservadora en el 57,3% de las ocasiones.

*En la tabla 1.1 se detallan las características clínico-patológicas basales y el análisis del tratamiento. En la tabla 2.1 se detallan dichas características según el subtipo molecular.*

### 2. Características clínico-patológicas post-NAT

El 25,9% de las pacientes alcanzaron RCp tras NAT. Se observan diferencias estadísticamente significativas según el subtipo molecular de cáncer de mama, alcanzándose mayor tasa de RCp en los subtipos TN y HER2+ (el 53,3% y 38,7%) respecto al subtipo hormonosenible (8,1%) ( $p < 0,0001$ ). (Figura 1.1).

*En la tabla 1.2 se detallan las características clínico-patológicas post-NAT. En la tabla 2.2 se detallan dichas características según el subtipo molecular.*

### 3. Características inmunológicas del tumor

Al diagnóstico la mediana de infiltración intratumoral por linfocitos fue del 10%.

El nivel de infiltración por TILs es diferente según los subtipos moleculares ( $p=0,001$ ). La infiltración de TILs es mayor en los subtipos HER2+ y TN (sin diferencias entre ellos) respecto al subtipo hormonosensible. Además, las pacientes que alcanzaron RCp presentan una mediana de TILs superior a las que no alcanzan RCp (20 vs 10%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

La mediana de RNL basal fue 1,9 y la media 2,2. Tras la NAT la RNL aumentó, siendo la mediana 2,2 y la media 3,1.

En nuestra muestra la mediana de RNL tras QT es menor en los subtipos HER2+ y TN respecto al subtipo hormonosensible, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,007$ ) (*figura 1.2*). Se han analizado las posibles diferencias de las características inmunes según el tipo de respuesta alcanzada con la NAT, objetivando diferencias estadísticamente significativas en la distribución de TILs ( $p=0,000002$ ) (*figura 2.1*) y RNL tras NAT ( $p=0,039$ ) (*figura 2.2*). Además, en el análisis univariante del posible valor predictivo de RCp de dichas variables se ha encontrado significación estadística para la infiltración linfocitaria como valor continuo (OR 1,03 (IC95% 1,02-1,04)  $p=0,0000007$ ) y para la RNL tras NAT (OR 0,635 (IC95% 0,418 -0,967)  $p=0,034$ ) y la variación de la RNL post-pre NAT (OR 0,69 (IC95% 0,45-1,05)  $p=0,089$ ). Se han utilizado valores dicotómicos utilizando la mediana como punto de corte en el análisis de las RNL.

La prueba de correlación de Pearson no muestra que haya una correlación estadísticamente significativa entre TILs y RNL basal o RNL tras QT.

*En la tabla 1.3 se detallan las características inmunológicas del tumor. En la tabla 2.3 se detallan dichas características según el subtipo molecular.*

#### **4. Estudio del valor pronóstico de las características inmunológicas del tumor**

En el análisis del valor pronóstico de la infiltración por TILs, RNL basal y RNL tras QT como variable continua no encontramos diferencias estadísticamente significativas en SG ni en SLE.

Se analizó además el impacto pronóstico de estas variables en función de un punto de corte, siendo la mediana de cada variable dicho punto de corte. Solamente la infiltración por TILs mostró diferencias en la SG (138,81 vs 145,40 meses) con tendencia a la significación ( $p=0,06$ ) (*figura 3*), siendo las pacientes con tumores con una infiltración de TILs mayor al 10% las que tenían mejor pronóstico.

En el análisis de supervivencia según la variación de la RNL antes y después de la QT (RNL post-QT-RNL pre-QT) como variable continua no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLE (HR 0,98 (IC95% 0,92-1,05)  $p=0,73$ ) ni en la SG (HR 1,00 (IC95% 0,92-1,07)  $p=0,99$ ).

En el análisis pronóstico de la RNL basal, tras la QT y su variación con la QT según el subtipo de cáncer de mama y la respuesta tumoral tras la QT (RCp vs no RCp) no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

*En la tabla 3 se detallan las características del análisis del valor pronóstico de las características inmunológicas del tumor.*



## VI. DISCUSIÓN

Este estudio ha tenido como objetivo examinar la importancia de la RNL durante la NAT, estudiando el valor predictivo de respuesta y su valor pronóstico post-NAT en pacientes con cáncer de mama.

La presencia del neutrófilo en el microambiente tumoral se ha correlacionado con angiogénesis y una mayor inflamación<sup>12</sup>, mientras que una mayor infiltración de TILs se asocia a mayor RCp<sup>16</sup>. En este contexto la RNL podría considerarse un buen marcador que combina ambas poblaciones celulares, integrando el valor predictivo de ambas para evaluar la respuesta al tratamiento. La mayoría de los estudios previos se han centrado en medir la RNL en el momento del diagnóstico inicial o antes de iniciar cualquier tratamiento<sup>13,18</sup>; sin embargo, en este estudio se ha explorado un enfoque más novedoso y menos estudiado como es el análisis de la RNL después de la NAT y su variación en comparación con los valores previos al tratamiento (RNL basal). Creemos que esto aportaría más información pronóstica y podría reflejar mejor la respuesta inmune del organismo al tratamiento.

Para alcanzar el objetivo del estudio se han analizado 482 pacientes con una edad promedio de 50,8 años que recibieron NAT, en la mayoría de los casos con antraciclinas y taxanos. Estas características son similares a las presentadas por otras series de pacientes descritas en otros estudios previamente publicados en la literatura científica<sup>6,7</sup>.

El 25,9% de las pacientes alcanzaron RCp tras la NAT y se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la RCp y una mayor SG y SLE ( $p= 0,003$ ).

En nuestra serie se observó que los subtipos HER2+ y TN presentan una mayor tasa de RCp ( $p <0,0001$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de las pacientes según el

subtipo molecular del cáncer de mama. Estos hallazgos son consistentes con lo publicado en otros artículos científicos disponibles en la literatura<sup>6,7</sup>.

El análisis de las características inmunes reveló resultados interesantes. Aunque no era el objetivo del estudio analizamos los datos disponibles de TILs en las pacientes para poder establecer posibles relaciones entre el sistema inmune del tejido tumoral y el periférico. La infiltración por TILs es diferente según el subtipo molecular ( $p = 0,001$ ), siendo mayor en los subtipos HER2 y TN, y es un factor predictivo de RCp, de forma que las pacientes con mayor infiltración por TILs presentaban mayor tasa de RCp ( $p = 0,0000007$ ); lo que es coherente con los estudios previos<sup>19</sup>. No se encontraron diferencias significativas en términos de SG y SLE respecto a la infiltración de TILs.

El análisis de la RNL post-NAT demostró que los subtipos HER2+ y TN tienen una mediana de RNL menor respecto al luminal ( $p = 0,007$ ) y una asociación significativa con la tasa de RCp ( $p = 0,039$ ). Esto sugiere que estos subtipos de cáncer de mama podrían tener una respuesta inmunológica más pronunciada a la terapia. Además, se ha demostrado el carácter predictivo de RCp de esta variable (OR 0,635 (IC95% 0,418 -0,967)  $p = 0,034$ ). Las pacientes con menor RNLpostNAT alcanzan mayores tasas de RCp. En la literatura se han publicado extensos datos, algunos contradictorios, sobre el valor predictivo de respuesta de la RNL pretratamiento; en general parece que una menor RNL se asocia a mayores tasas de RCp de forma significativa<sup>13-14,18</sup>. Sin embargo, muy poco hay publicado sobre el valor de la RNL post-NAT. Recientemente Gao y col<sup>20</sup> han llevado a cabo un estudio unicéntrico y retrospectivo en el que se incluyeron 421 pacientes con cáncer de mama en tratamiento neoadyuvante; las pacientes que lograron RCp presentaron valores estables de RNL, frente a aquellas que no alcanzaron RCp, que mostraron una tendencia creciente de la RNL durante la NAT. En este estudio la variación de la RNL post-pre NAT tiene valor predictivo de RCp cercano a la significación (OR 0,69 (IC95% 0,45-1,05)  $p = 0,089$ ). Estos hallazgos son sugestivos de la utilidad de la monitorización dinámica de la RNL durante la NAT.



En este estudio no se encontró un valor pronóstico de la RNL post-NAT, en contraste con lo publicado por Gao y col<sup>20</sup> donde se demostró que sólo en subtipo molecular HER2+ (34,9% de las pacientes incluidas) la RNL tras NAT tenía valor pronóstico, de forma que las pacientes con menor RNL presentaban mejor pronóstico ( $p=0,016$ ). El grupo de Choi y col<sup>9</sup> estudiaron el cambio de RNL después de la NAT y su asociación de forma estadísticamente significativa a mayor supervivencia. Estos hallazgos son alentadores y respaldan la idea de que la evaluación de la RNL en diferentes etapas del tratamiento podría tener un valor predictivo y pronóstico significativo.

A la vista de lo expuesto en este trabajo consideramos que la RNL tras la QT podría brindar información predictiva de respuesta relevante en las pacientes con cáncer de mama que reciben NAT; siendo un marcador obtenido mediante técnicas sencillas y económicas utilizadas en la práctica clínica habitual. Debido a ello creemos necesario realizar análisis adicionales y estudios más amplios para la validación de estos resultados y comprender mejor su relevancia clínica que nos ayudara a modificar los tratamientos pre-cirugía para poder alcanzar una mayor tasa de RCp.



## **VII. CONCLUSIONES**

1. La RNL post-NAT podría ser un factor predictivo de respuesta al tratamiento, requiera validación en series prospectivas multicéntricas. En este estudio no se ha demostrado que actúe como factor pronóstico.
2. La variación de la RNL durante la NAT igualmente podría tener valor predictivo de respuesta al tratamiento, sin valor pronóstico demostrado.



## VIII. ANEXOS Y APÉNDICES



### Informe Dictamen Protocolo Favorable Biobanco

C.P. - C.I. EST: 07/15

28 de enero de 2015

#### CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Dra. María Dolores Nájera Pérez  
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

#### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su reunión del día 28/01/2015, acta ORDINARIA ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** " EVALUACIÓN DE FACTORES CLÍNICOS Y BIOLÓGICOS PREDICTIVOS DEL BALANCE ENTRE RESPUESTA Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO". Proyecto de Investigación.

**Código Promotor:** Código Interno: EST: 07/15

**Promotor:** Otros (académico)

**Monitor/CRO:** Otros (académico)

**Versión Protocolo Evaluada:** Diciembre 2014

**Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:** GENERAL / Diciembre 2014

**Fecha Entrada:** 19/12/2014

**Investigador Principal:** Dr. Francisco Ayala de la Peña, Oncología. H.G.U. "Morales Meseguer".

1º. Considera que :

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- Se cumplen los requisitos necesarios para la gestión de muestras.

2º. Por lo que este CEIC, actuando como comité externo al biobanco, emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEIC Hospital General Universitario José María Morales  
Meseguer

Dr. Francisco Ayala de la Peña  
(Oncología Médica) Hospital General Universitario J.M. Morales  
Meseguer

Lo que firmo en Murcia, a 28 de enero de 2015



Dra. María Dolores Nájera Pérez  
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer



## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Miller, K. D., Nogueira, L., Devasia, T., Mariotto, A. B., Yabroff, K. R., Jemal, A., Kramer, J., & Siegel, R. L. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians* [Internet]. 2022;72(5), 409–436. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21731>
2. Ayala de la Peña R. Andrés J. A. Garcia-Sáenz L. Manso M. Margelí E. Dalmau FA. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *clinical and translational oncology* [Internet]. 2018;21. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s12094-018-1973-6>
3. F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno, F. Penault-Llorca, P. Poortman, I. T. Rubio. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* [Internet]. 2019;30. Disponible en: <http://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>
4. Sibylle Loibl, Philip Poortmans, Monica Morrow, Carsten Denkert, Giuseppe Curigliano. Breast cancer. *Lancet* [Internet]. 2021;397. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3)
5. Ma, C. X., & Ellis, M. J. The Cancer Genome Atlas: Clinical Applications for Breast Cancer. *Oncology* (Williston Park, NY) [Internet]. 2013;27(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/1263-1279>
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet oncol* [Internet]. 2018;19(1). Disponible en: [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5)
7. Penault-Llorca, F., Radosevic-Robin, N. Biomarkers of residual disease after neoadjuvant therapy for breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* [Internet]. 2016;13. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.1>

8. Julia Foldi, MD PhD, Mariya Rozenblit, MD, Tristen S. Park, MD, Christin A. Knowlton, MD Mehra Golshan, MD, Meena Moran, MD, Lajos Pusztai. Optimal Management for Residual Disease Following Neoadjuvant Systemic Therapy. *Curr Treat Options in Oncol* [Internet]. 2021;22. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s11864-021-00879-4>
9. Choi, H., Noh, H., Cho, I. J., Lim, S. T., & Han, A. Changes in neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) during neoadjuvant treatment correlated with patients' survival. *Breast cancer (Tokyo, Japan)* [Internet]. 2020;27(5). Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s12282-020-01083-2>
10. Schmid, P. , Cortes, J. , Pusztai, L. , McArthur, H. , Kümmel, S. , Bergh, J. , Denkert, C. , Park, Y. H. , Hui, R. , Harbeck, N. , Takahashi, M. , Foukakis, T. , Fasching, P. A. , Cardoso, F. , Untch, M. , Jia, L. , Karantza, V. , Zhao, J. , Aktan, G. , Dent, R. , ... KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2020;382(9), 810–821. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>
11. Najjar S, Kimberly HA. Updates on breast biomarkers. *Virchows Archiv* [Internet]. 2022;480. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s00428-022-03267-x>
12. Tommasi C, Pellegrino B, Diana A, Palafox Sancez M, Orditura M, Scartozzi M, Musolino A, Solinas C. The Innate Immune Microenvironment in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Med* [Internet]. 2022;11(20). Disponible en: <http://doi.org/10.3390/jcm11205986>
13. Cullinane, C., Creavin, B., O'Leary, D. P., O'Sullivan, M. J., Kelly, L., Redmond, H. P., & Corrigan, M. A. Can the Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Breast Cancer Treatment? A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical breast cancer* [Internet]. 2020;20(6). Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.05.008>



14. Zhou, Q., Dong, J., Sun, Q., Lu, N., Pan, Y., & Han, X. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *BMJ open* [Internet]. 2021;11(9). Disponible en: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047957>
15. Dan, J., Tan, J., Huang, J., Zhang, X., Guo, Y., Huang, Y., & Yang, J. The dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio is predictive of pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast cancer (Tokyo, Japan)* [Internet]. 2020;27(5). Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s12282-020-01096-x>
16. Ruan, M., Tian, T., Rao, J., Xu, X., Yu, B., Yang, W., & Shui, R. Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes to pathological complete response in neoadjuvant treated triple-negative breast cancers. *Diagnostic pathology* [Internet]. 2018;3(1), 66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13000-018-0743-7>
17. Ethier, J. L., Desautels, D., Templeton, A., Shah, P. S., & Amir, E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research : BCR* [Internet]. 2017;19(1). Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s13058-016-0794-1>
18. Asano, Y., Kashiwagi, S., Onoda, N., Noda, S., Kawajiri, H., Takashima, T., Ohsawa, M., Kitagawa, S., & Hirakawa, K. Predictive Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio for Efficacy of Preoperative Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Annals of surgical oncology* [Internet]. 2016;23(4), 1104–1110. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-015-4934-0>
19. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(1):40–50. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30904-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30904-X)

20. Gao, S., Tang, W., Zuo, B., Mulvihill, L., Yu, J., & Yu, Y. The predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for overall survival and pathological complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Frontiers in oncology* [Internet]. 2023;12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.1065606>

## X. TABLAS Y FIGURAS

<b>Tabla 1</b>	
<b>1.1. Características clínico-patológicas al diagnóstico y análisis del tratamiento recibido</b>	
<b>Variable</b>	<b>N 482 (100%)</b>
<b>Edad</b> (media, rango)	50,8 (25,1 - 87,4)
<b>IMC</b> (media, rango)	26,9 (14,8 - 55,5)
<b>Status menopausico</b>	
Premenopausica	273 (56,6%)
Postmenopausica	209 (43,4%)
<b>Mutación BRCA 1/2</b>	
BRCA 1	6 ( 1,2%)
BRCA 2	7 ( 1,5%)
Desconocido	258 (53,5%)
<b>Estadíaaje clínico del tumor</b>	
Estadíaaje del tumor primario	
cT1	37 ( 7,7%)
cT2	270 (56,0%)
cT3	144 (29,9%)
cT4	23 ( 4,8%)
cTd	5 ( 1,0%)
cTx	3 ( 6,0%)
Estadíaaje ganglionar	
cN0	125 (26,3%)
cN1	159 (33,5%)
cN2	122 (28,0%)
cN3	56 (11,8%)
<b>Características patológicas</b>	
Receptores de estrógenos	339 (70,5%)
Receptores de progesterona	290 (60,3%)
Hormonosensibilidad	354 (73,4%)
Expresión de HER2	
Positiva	171 (35,5%)
Negativa	311 (64,5%)
Índice de proliferación de ki67 (media, rango)	43,2 (4-100)

<b>Grado histológico</b>	
G1	15 ( 3,1%)
G2	194 (40,2%)
G3	230 (47,7%)
<b>Invasión linfovascular</b>	
Si	57 (11,9%)
No	134 (27,8%)
Desconocida	290 (60,3%)
<b>Tipo histológico</b>	
Ductal	461 (95,6%)
Lobulillar	17 ( 3,5%)
Otros	4 ( 0,8%)
<b>Subtipo molecular cáncer de mama</b>	
Hormonosensible	236 (49,0%)
Her2	171 (35,5%)
HER2+ No hormonossensible	53 (11,0%)
HER2+ Hormonosensible	118 (24,5%)
Triple negativo	75 (15,5%)
<b>QT neoadyuvante</b>	
Taxanos y antraciclinas	257 (77,6%)
Esquemas sin antraciclinas	
Esquemas con platinos	11 ( 3,3%)
Esquemas con antiHER2	63 (19,0%)
<b>Tipo cirugía</b>	
Cirugía conservadora	274 (57,3%)
Mastectomía	204 (42,7%)
BSGC	77 (17,3%)
Linfadenectomía	369 (82,7%)
Márgenes postQX afectos	7 ( 1,5%)
<b>Tratamiento adyuvante</b>	
Quimioterapia adyuvante	
Capecitabina	16 ( 3,3%)
Otros esquemas de QT	11 ( 2,3%)
No QT adyuvante	453 (94,4%)

AntiHER2 adyuvante	179 (37,1%)
Hormonoterapia adyuvante	343 (71,5%)
RT adyuvante	457 (95,2%)
<b>1.2. Características clínico-patológica postneoadyuvancia</b>	
<b>Variable</b>	
<b>RCp</b>	
Si	124 (25,7%)
No	355 (73,7%)
Desconocido	3 ( 0,6%)
<b>RCB</b>	
RCB I	33 ( 6,9 %)
RCB II	106 (22,2%)
RCB III	52 (10,9%)
No determinado	163 (34,2%)
<b>Estadíaje patológico tumoral postNeoadyuvancia</b>	
Tumor primario	
ypT0	114 (23,7%)
ypT1	167 (34,6%)
ypT2	108 (22,4%)
ypT3	41 ( 8,5%)
ypT4	7 ( 1,5%)
ypTis	36 ( 7,5%)
ypTx	9 ( 1,9%)
Estadíaje ganglionar	
ypN0	218 (45,5%)
ypN1	102 (21,3%)
ypN2	66 (13,8%)
ypN3	24 ( 5,0%)
ypN1mic	30 ( 6,3%)
ypNx	39 ( 8,1%)

<b>1.3 Características inmunológicas del tumor</b>	
<b>Variable</b>	
<b>Características inmunológicas del tumor</b>	
TILs	
- Mediana	10,0% ( 5,0– 20,0)
- Media, rango	16,2% ( 0,0– 80,0)
RNL basal	
- Mediana	1,9 ( 1,5 – 2,6)
- Media, rango	2,2 ( 0,3 – 9,7)
RNL tras QT	
- Mediana	2,2 ( 1,6 – 3,4)
- Media, rango	3,1 ( 0,1 –56,5)
Diferencia RNL Post QT–RNL Basal	
- Mediana	0,2 (-0,3 – 1,2)
- Media, rango	0,8 (-7,1 –53,5)

**Tabla 1. Características de la muestra general de pacientes.**

1. Características clínico-patológicas al diagnóstico y análisis del tratamiento recibido.
2. Características clínico-patológica postneoadyuvancia.
3. Características inmunológicas del tumor.

<b>Tabla 2</b>			
<b>2.1. Comparación de características clínico-patológicas al diagnóstico y análisis del tratamiento recibido según subtipo molecular de cáncer de mama</b>			
<b>Variable</b>	<b>Hormonosensible N= 236</b>	<b>Her2 N= 171</b>	<b>TN N= 75</b>
<b>Edad</b> (media, rango)	50,3 (27,1 – 80,0)	51,0 (26,3 – 87,4)	52,0 (25,1 – 81,4)
<b>Status menopausico</b>			
Premenopausica	138 (58,5%)	94 (55,0%)	41 (54,7%)
Postmenopausica	98 (41,5%)	77 (45,0%)	34 (45,3%)
<b>Mutación BRCA 1/2</b>			
BRCA 1	1 ( 0,4%)	2 ( 1,2%)	3 ( 4,0%)
BRCA 2	5 ( 2,1%)		2 ( 2,7%)
Desconocido	160 (67,8%)	77 (45,0%)	21 (28,0%)
<b>Estadaje clínico del tumor</b>			
Estadaje del tumor primario			
cT1	22 ( 9,3%)	7 ( 4,1%)	8 (10,7%)
cT2	122 (51,7%)	101 (59,1%)	47 (62,7%)
cT3	75 (31,8%)	41 (29,8%)	18 (24,0%)
cT4	12 ( 5,1%)	10 ( 5,8%)	1 ( 1,3%)
cTd	3 ( 1,3%)	1 ( 0,6%)	1 ( 1,3%)
cTx	2 ( 0,8%)	1 ( 0,6%)	
Estadaje ganglionar			
cN0	44 (18,7%)	53 (31,0%)	28 (40,0%)
cN1	85 (36,2%)	56 (32,9%)	18 (25,7%)
cN2	79 (33,6%)	37 (21,8%)	17 (24,3%)
cN3	25 (10,6%)	24 (14,1%)	7 ( 9,3%)

<b>Características patológicas</b>			
Receptores de estrógenos	228 (97,0%)	111 (64,9%)	0 ( 0,0%)
Receptores de progesterona	206 (87,7%)	84 (49,1%)	0 ( 0,0%)
Hormonosensibilidad	236 ( 100%)	118 (69,0%)	0 ( 0,0%)
Expresión de HER2			
Positiva	0 ( 0,0%)	171 ( 100%)	0 ( 0,0%)
Negativa	236 ( 100%)	0 ( 0,0%)	75 (100 %)
Índice de proliferación de ki67 (media, rango)	40,6 (4,0 – 100,0)	39,5 (5,0 – 85,0)	60,9 (10,0 – 100,0)
Grado histológico			
G1	13 ( 5,5%)	2 ( 1,2%)	10 (13,3%)
G2	116 (49,2%)	68 (39,8%)	59 (78,7%)
G3	90 (38,1%)	81 (47,4%)	
Invasión linfovascular			
Si	33 (14,0%)	19 (11,1%)	5 ( 6,7%)
No	76 (32,3%)	38 (22,2%)	20 (26,7%)
Desconocida	126 (53,6%)	114 (66,7%)	50 (66,7%)
<b>Tipo histológico</b>			
Ductal	223 (94,5%)	168 (98,2%)	70 (93,3%)
Lobulillar	12 ( 5,1%)	3 ( 1,8%)	2 ( 2,7%)
Otros	1 ( 0,4%)		3 ( 4,0%)
<b>Tipo cirugía</b>			
Cirugía conservadora	109 (64,5%)	109 (64,5%)	50 (66,7%)
Mastectomía	119 (50,9%)	60 (35,5%)	25 (33,3%)
BSGC	24 (10,8%)	36 (23,2%)	17 (24,6%)
Linfadenectomía	198 (89,2%)	119 (76,8%)	52 (75,4%)
Márgenes postQX afectos	3 ( 1,3%)	3 ( 1,8%)	1 ( 1,3%)



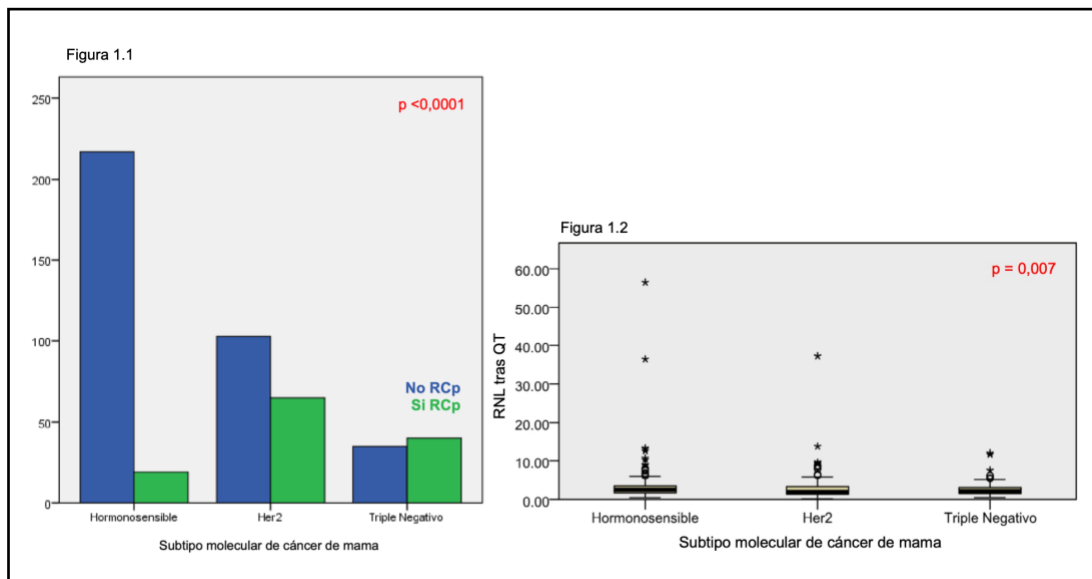
<b>2.2. Características clínico-patológica postneoadyuvancia según subtipo molecular de cáncer de mama</b>			
<b>Variable</b>	<b>Hormonosensible N= 236</b>	<b>Her2 N= 171</b>	<b>TN N= 75</b>
<b>RCp</b>			
Si	19 ( 8,1 %)	65 (38,7%)	40 (53,3%)
No	217 (91,9%)	103 (61,3%)	35 (46,7%)
<b>2.3 Características inmunológicas del tumor según subtipo molecular de cáncer de mama</b>			
<b>Variable</b>	<b>Hormonosensible N= 236</b>	<b>Her2 N= 171</b>	<b>TN N= 75</b>
<b>Características inmunológicas del tumor</b>			
<b>TILs</b>			
- Mediana	10,0% ( 5,0–15,0)	10,0% ( 5,0–30,0)	10,0% ( 5,0–33,7)
- Media, rango	12,3% ( 0,0–80,0)	19,5% ( 0,0–75,0)	19,4% ( 0,0–80,0)
<b>RNL basal</b>			
- Mediana	1,8 ( 1,4 – 2,5)	1,9 ( 1,6 – 2,7)	1,8 ( 1,4 – 2,6)
- Media, rango	2,2 ( 0,5 – 9,7)	2,3 ( 0,3 – 9,5)	2,1 ( 0,8 – 6,8)
<b>RNL tras QT</b>			
- Mediana	2,5 ( 1,7 – 3,5)	2,0 ( 1,4 – 3,3)	2,2 ( 1,6 – 3,1)
- Media, rango	3,3 ( 0,5–56,5)	2,9 ( 0,1–37,2)	2,7 ( 0,5–12,1)
<b>Diferencia RNL Post QT – RNL Basal</b>			
- Mediana	0,5 (-0,1 – 1,3)	-0,05 (-0,6 – 1,0)	0,1 (-0,5 – 1,2)
- Media, rango	1,2 (-6,9 -53,5)	0,5 (-7,1–35,3)	0,6 (-3,3–10,8)

**Tabla 2. Características según subtipo molecular de cáncer de mama.**

1. Características clínico-patológicas al diagnóstico y análisis del tratamiento recibido según subtipo molecular de cáncer de mama.
2. Características clínico-patológica postneoadyuvancia según subtipo molecular de cáncer de mama.
3. Características inmunológicas del tumor según subtipo molecular de cáncer de mama.

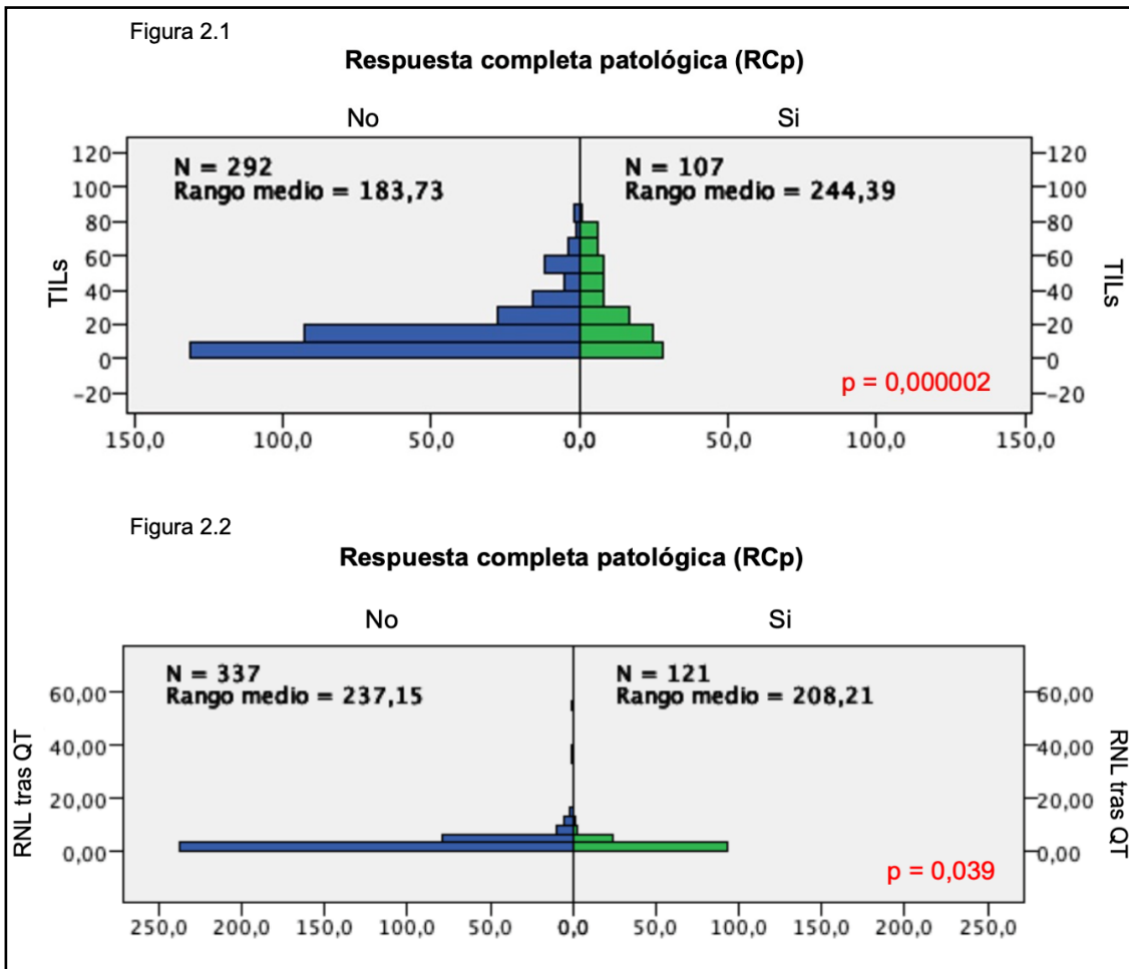
<b>Tabla 3</b>						
<b>Valor pronóstico de las características inmunológicas del tumor</b>						
<b>Características inmunológicas del tumor</b>	<b>SLE</b>			<b>SG</b>		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
TILs	0,99	0,97-1,00	0,41	0,99	0,97-1,01	0,58
RNL basal	0,92	0,74-1,14	0,45	0,90	0,69-1,19	0,49
RNL postQT	0,97	0,89-1,06	0,55	0,99	0,91-1,07	0,88

**Tabla 3. Valor pronóstico de las características inmunológicas del tumor. Análisis de supervivencia.**



**Figura 1. Variables de interés tras quimioterapia neoadyuvante (NAT) según subtipo molecular de cáncer de mama.**

1. Respuesta completa patológica (RCp) según subtipo molecular de cáncer de mama.
2. RNL tras quimioterapia neoadyuvante (NAT) según subtipo molecular de cáncer de mama.



**Figura 2. Características inmunológicas en función de las pacientes que alcanzan la respuesta completa patológica (RCp).**

1. Infiltración de TILs según respuesta completa patológica (RCp).
2. RNL tras quimioterapia neoadyuvante (NAT) según respuesta completa patológica (RCp).

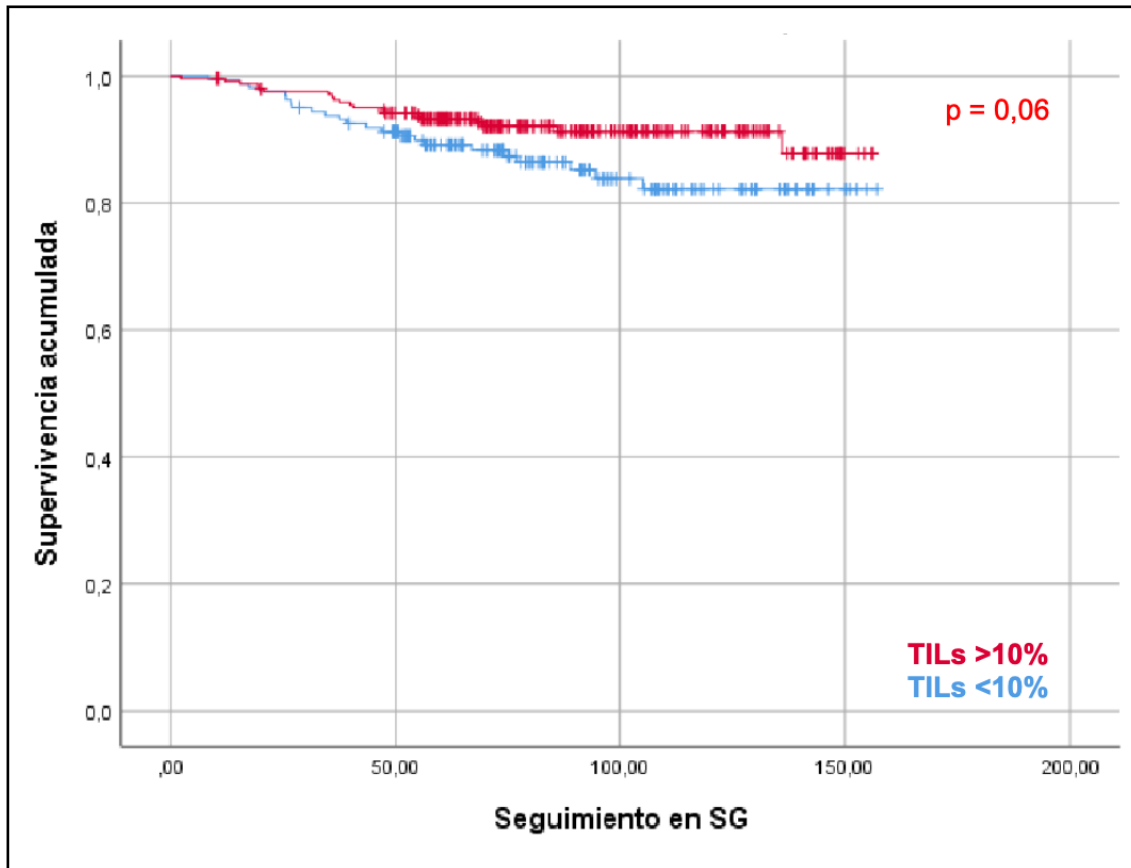


Figura 3. Curva de supervivencia global según linfocitos infiltrantes de tumor (TILs).