

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Índice neutrófilos/ linfocitos como predictor de sobrevida para cáncer de mama triple negativo en hospital III-1 José Cayetano Heredia, 2014-2019”

Área de investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Villa Maradiegue, Marianeé.

Jurado evaluador:

Presidente: Lachira Panta, Christian.

Secretario: Abramonte Alcala, Victor Alfonso.

Vocal: Arroyo Sabogal, Hector Dandy.

Asesor:

Aliaga Caján, Jorge Eduardo

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2722-4739>

PIURA – PERÚ

2024

Fecha de sustentación:22/07/2024

Índice neutrófilos/ linfocitos como predictor de sobrevida para cáncer de mama triple negativo en hospital III-1 José Cayetano Heredia, 2014-2019

INFORME DE ORIGINALIDAD

8%

INDICE DE SIMILITUD

8%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

repositorio.upao.edu.pe

Fuente de Internet

4%

2

repositorio.urp.edu.pe

Fuente de Internet

2%

3

hdl.handle.net

Fuente de Internet

2%

4

repositorio.upsjb.edu.pe

Fuente de Internet

1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

< 1%

Excluir bibliografía

Activo


DIRECCIÓN GENERAL DE INVESTIGACIÓN
DR. JORGE ALUAGA CASAN
Médico Oncólogo
C.M.P. 28550 R.N.E. 18003

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, **Jorge Eduardo Aliaga Caján**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Índice neutrófilos/ linfocitos como predictor de sobrevida para cáncer de mama triple negativo en hospital III-1 José Cayetano Heredia, 2014-2019”**, autora **Marianeé Villa Maradiegue**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 8%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 25 de Julio del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Piura, 25 de Julio del 2024.

ASESOR

Dr. Aliaga Caján, Jorge Eduardo

DNI: 17895172


CMP: 28550

RNE: 18015

Código ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-2722-4739>

FIRMA:



DR. JORGE ALIAGA CAJAN
Médico Oncólogo
CMP. 28550 RNE 18015

AUTOR

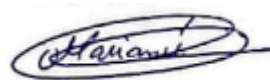
Villa Maradiegue, Marianeé

DNI: 73038246

Código ORCID:

<https://orcid.org/0000-0001-8170-8390>

FIRMA:



DEDICATORIA

A Dios, que guía mi vida, me sostiene con su amor y me ha regalado la vida de las personas que amo.

A mi familia: Mi madre y compañera de vida, Milagros Maradiegue, que lo da todo por mí, es la primera persona en apostar por mis sueños, me alienta a no rendirme y con su ejemplo me enseña a ser valiente. Eres una fuente de amor y fortaleza.

Mi padre, Edwer Villa, por su guía, confiar en mis capacidades e inspirarme siempre a trabajar duro para alcanzar mis metas. Eres mi ejemplo de resiliencia.

Mi hermano, Joaquín, por abrazarme y sacarme risas en los momentos más difíciles. Mi mamita, Bertha, por cuidar de mí y acompañarme con sus oraciones.

Christian, por quererme como una hija, sus consejos y apoyar mi formación.

A mi tío padrino, Samuel, porque sus palabras cálidas siempre han sido una motivación.

Noelia, por ser una hermana mayor para mí, con su preocupación y aliento constante.

A las personas maravillosas que Dios me ha permitido incorporar a mi familia: Valeria, hermana del corazón y mi compañera durante estos años de carrera; y mis mejores amigas: Gracia y Blanca, que iluminan mi vida con su alegría desde nuestra niñez.

A las increíbles personas que Dios ha puesto en mi camino a lo largo de estos años de carrera, que me han brindado su amistad y cariño.

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por poner esta idea en mi mente y corazón, mantenerme con salud y presentarme a personas maravillosas que me han permitido concretizar este trabajo.

A mi familia por su amor incondicional, apoyo inquebrantable y vivir este proceso como propio. Son ustedes lo más importante en mi vida y mi principal motivación.

A mis amistades que con sus palabras de aliento, paciencia y cariño me han acompañado e impulsado a dar lo mejor de mí.

A mi asesor, Dr. Jorge Eduardo Aliaga Caján, por su guía y apoyo durante la concepción y ejecución del presente trabajo, la confianza depositada y su buena disposición. Estoy realmente agradecida de haber tenido la oportunidad de aprender a su lado.

A todo el personal del Hospital José Cayetano Heredia III-1 Piura, que me brindó facilidades para el desarrollo de la investigación, especialmente a la Unidad de Oncología.

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) es un predictor de sobrevida en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo (CMTN), atendidas en el “Hospital III-I José Cayetano Heredia – Piura”.

Material y métodos: Estudio analítico de cohorte retrospectivo, en pacientes con CMTN atendidas en el “Hospital III-I José Cayetano Heredia – Piura”, durante el periodo 2014 al 2019. Mediante muestreo por conveniencia se incluyeron 96 pacientes divididas en dos grupos con INL alto o bajo (punto de corte:1,70). Se evaluó la sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE) mediante curvas de Kaplan Meier. Las variables intervinientes se evaluaron con el Hazard Ratio (HR) con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados: La media de tiempo de seguimiento hasta la primera recurrencia fue 42,15 meses y la media hasta el fallecimiento fue 64,73 meses. La SG a los cinco años en pacientes con INL alto fue menor comparado con el INL bajo (52,03% comparado 87,99%; $p < 0.001$). La SLE a los cinco años en los pacientes con INL alto fue menor en comparación a las pacientes con INL bajo (34,99% comparado 50,67%, $p = 0.03$). Se identificó en el análisis de regresión multivariada un menor pronóstico de sobrevida global en aquellas pacientes con un INL alto (HRa 4,0; IC95%: 1,60-9,97).

Conclusiones: Un valor de INL mayor a 1,7 se asocia a una SG menor a los cinco años y SLE temprana.

Palabras clave: *“cáncer de mama triple negativo”, “índice neutrófilos/linfocitos”, “sobrevida”*

ABSTRACT

Objective: To determine if the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) is a predictor of survival in women diagnosed with triple negative breast cancer (TNBC), treated at the “Hospital III-I José Cayetano Heredia – Piura”.

Material and methods: Retrospective cohort analytical study in patients with TNBC treated at the “Hospital III-I José Cayetano Heredia – Piura”, during the period 2014 to 2019. Through convenience sampling, 96 patients were included, divided into two groups with NLI. high or low (cut-off point: 1.70). Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were evaluated using Kaplan Meier curves. The intervening variables were evaluated with the Hazard Ratio (HR) with a 95% confidence interval.

Results: The mean follow-up time until the first recurrence was 42.15 months and the mean until death was 64.73 months. Five-year OS in patients with high NLR was worse compared to low NLR (52.03% vs 87.99%; $p < 0.001$). The five-year DFS in patients with high NLR was lower compared to patients with low NLR (34.99% compared to 50.67%, $p = 0.03$). In the multivariate regression analysis, a worse overall survival prognosis was identified in those patients with a high NLR (aHR 4.0; 95% CI: 1.60-9.97).

Conclusions: An NLR value greater than 1.7 is associated with shorter five-year OS and early DFS.

Keywords: “triple negative breast cancer”, “neutrophil/lymphocyte ratio”, “survival”

PRESENTACIÓN

De acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antenor Orrego, presento la Tesis Titulada **“ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS COMO PREDICTOR DE SOBREVIDA PARA CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO EN HOSPITAL III-I JOSÉ CAYETANO HEREDIA, 2014-2019”**, un estudio observacional analítico de diseño cohorte retrospectiva con el objetivo de determinar si el índice de neutrófilos/linfocitos es un predictor de supervivencia en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo, atendidas en el “Hospital III-I José Cayetano Heredia – Piura”, durante el periodo 2014-2019.

Por lo tanto, someto la presente Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano a evaluación del Jurado.

INDICE

REPORTE DE SIMILITUD.....	2
DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD.....	3
DEDICATORIA	¡Error! Marcador no definido.
AGRADECIMIENTOS.....	5
RESUMEN	6
ABSTRACT.....	7
PRESENTACIÓN.....	8
I.INTRODUCCCIÓN.....	10
II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	13
III. HIPÓTESIS	13
IV. OBJETIVOS.....	13
4.1. OBJETIVO GENERAL	13
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
V. MATERIAL Y MÉTODO.....	14
5.1. DISEÑO DE ESTUDIO.....	14
5.2. POBLACIÓN Y MUESTRTA.....	14
5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	15
5.4. MUESTRA.....	16
5.5. VARIABLES.....	17
5.6. DEFINICIONES OPERACIONALES.....	17
5.7. PROCEDIMIENTOS.....	19
5.8. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.....	20
5.9. ASPECTOS ÉTICOS.....	20
5.10. LIMITACIONES.....	21
VI. RESULTADOS.....	22
VII. DISCUSIÓN.....	29
VIII. CONCLUSIONES.....	32
IX. RECOMENDACIONES	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
ANEXOS.....	39

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama a nivel mundial representa la quinta causa de deceso; en América Latina se posiciona segundo como causa de deceso oncológico; y en nuestro país, tiene una incidencia por año de 28 casos por 100 000 habitantes ocasionando 1 824 defunciones por año.(1,2)

El cáncer de mama triple negativo (CMTN), se caracteriza por la carencia de receptores hormonales y del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER-2)(3); y representan cerca del 10-20% con una tendencia a comportarse con mayor agresividad(4–6), teniendo un riesgo de metástasis del 46% y una mortalidad en los primeros cinco años aproximada del 40%, por ende posee una supervivencia menor en relación a los tumores que poseen receptores hormonales (7,8). Este tipo de cáncer se caracteriza también por ser el más inmunogénico (9).

El conocimiento previo de que los linfocitos como infiltrantes de tumores reflejan la respuesta inmunológica del huésped ante el tumor y por esta razón constituyen un marcador de pronóstico en el CMTN (10), propició la investigación en las alteraciones cuantitativas de los linfocitos circulantes. Se ha reportado que recuentos bajos de linfocitos se asocian con estadios avanzados del cáncer de mama; además, cantidades elevadas de linfocitos T con actividad supresora para CD 8+ se asocian a SLE más corta(11). Los linfocitos CD4+ mejoran la respuesta adaptativa de los CD 8+ para que estos tengan una mayor actividad antitumoral, por ende valores altos de los mismos mejoran la respuesta antitumoral(9).

Adicionalmente, los estudios recientes resaltan el rol de los neutrófilos como reguladores de respuesta de los linfocitos, planteándose que estos dentro del microambiente tumoral favorecen el crecimiento e invasión de las células del cáncer cuando estas logran burlar la defensa de los linfocitos (12,13). Debido a su capacidad adaptativa de función y de distribución en relación a su contexto ambiental, los neutrófilos poseen una capacidad protumoral o antitumoral(14). Ubicados como circulantes ayudan a las células tumorales a sobrevivir las condiciones hemodinámicas y favorecen la metástasis, mientras que como infiltrantes interactúan directamente con las células cancerosas induciendo los procesos de migración, invasión y transición(15).

Se ha reportado que existe un mayor número de neutrófilos asociados a tumor en el CMTN en comparación a los otros tipos, generando una asociación entre el reclutamiento de neutrófilos con el potencial de malignidad de este cáncer(12).

Diversos estudios concluyen que una elevada cantidad de linfocitos se asocian a una SLE mayor y que un INL alto se asocia con peores pronósticos en el CMTN(16). Es por esto que el INL se perfila como un parámetro laboratorial de acceso fácil y reproducible que podría predecir el pronóstico de las pacientes con CMTN, además de ayudar a identificar pacientes de riesgo alto(17,18) .

Chae S, et al. analizaron la relación entre el INL y la respuesta patológica completa en el CMTN, concluyendo que este índice es un predictor de recurrencia y que la respuesta patológica completa se asocia a valores menores de INL (19). Patel DA, et al. Evaluaron el impacto de los tratamientos para CMTN y el INL relacionados a la supervivencia, encontrando que aquellos que presentan linfopenia y un INL alto tienen más riesgo de mortalidad(20). Shi K, et al. a través de un estudio de cohorte evaluaron el valor pronóstico del INL para la SLE y SG, encontrando que aquellos que poseían un índice N/L menor a 1.7 tenían una mejor SLE(21).Azab B, et al. Intentaron determinar el valor como predictor del INL para el CMTN entre los diversos subgrupos ganglionares y la quimioterapia, tras clasificar a los pacientes en dos grupos: INL alto y bajo, llegaron a la conclusión de que el INL alto previo a la administración de tratamiento es un predictor de SLE y SG, además de proporcionar estratificación del riesgo(22).

Sin embargo, el estudio realizado por Philip et al. concluyó que el INL previo al tratamiento no es un predictor de SG, pero si se encuentra relacionado con el estadio clínico-patológico de las pacientes con CMTN, debido a que valores elevados se asociaron con metástasis (23).

En el Perú, el valor del INL como factor pronóstico no ha sido muy estudiado en las pacientes con estadios tempranos de la enfermedad; sin embargo, un estudio peruano publicado por Cruz-Ku G et al. reportó que valores altos de INL podrían predecir una mortalidad temprana en pacientes con estadio clínico IV, pero al no incluir en el estudio a los estadios tempranos o localmente avanzados no se pudo determinar el valor predictor que posee el INL en la SLE.(24)

El valor del INL no se encuentra definido como un solo valor, para Chae S. et al y Shi K et al. El valor de referencia es 1.7 (19,21), Philip et al. Considera un valor de 1.85 (23), Azab B, et al. toma un valor de 2 (22), Kim KM, et al. Considera un valor de 2.47 (18), Huszno y Kolosza consideran en su publicación un valor de 2.65 (25), Zhao M, et al. considera el valor de 2.96(26). Sin embargo, para fines de este estudio se va a considerar el valor de 1.7 planteado por Chae S. et al y Shi K et al.(19,21).

La sobrevida tanto libre de enfermedad (SLE) como global (SG) es menor en el CMTN con respecto a los otros subtipos de cáncer. La SLE puede clasificarse como temprana o tardía dependiendo de si la recaída local, regional o a distancia se presenta antes o después del primer año (27).

La SG abarca el tiempo entre el diagnóstico y el fallecimiento de la paciente (28) y el punto de corte para definir si es una SG mayor o menor es variable. Según estudios realizados en Sudamérica por Lema Guaraca et al. y Camejo N, et al. el tiempo promedio de SG va de 29 a 24 meses respectivamente (29,30), mientras que el estudio peruano realizado por Cruz-Ku G et al. consideró un periodo de dos años como punto de corte para definir si era una SG mayor o menor(24).

Debido a la agresividad del CMTN es que resulta importante identificar desde el inicio de la atención las pacientes con mayor predisposición a una SLE y SG menor, para esto el índice de N/L surge como un potencial predictor de sobrevida de interés, el cual es de fácil acceso ya que puede determinarse con el hemograma tomado previamente a la administración de tratamiento. El presente trabajo busca determinar si el INL posee utilidad como predictor de sobrevida, contribuyendo a la investigación del valor pronóstico de los factores inmunológicos inflamatorios y al monitoreo de las pacientes con CMTN.

II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿El índice neutrófilos/linfocitos es un predictor de sobrevida en mujeres de 18-80 años con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo atendidas en el “Hospital III-I José Cayetano Heredia – Piura” (Periodo 2014-2019)?

III. HIPÓTESIS

Hipótesis Alternativa (Ha): El índice de neutrófilos/linfocitos es un predictor de sobrevida en mujeres de 18-80 años con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

Hipótesis Nula (H0): El índice de neutrófilos/linfocitos no es un predictor de sobrevida en mujeres de 18-80 años con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo.

IV. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar si el índice de neutrófilos/linfocitos es un predictor de sobrevida en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo, atendidas en el “Hospital III-I José Cayetano Heredia – Piura”, durante el periodo 2014-2019.

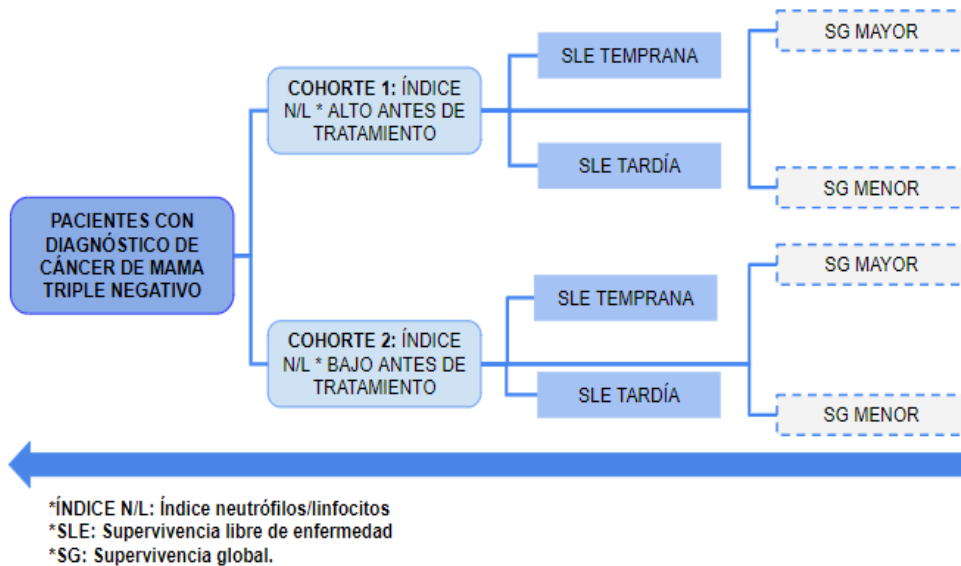
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar la relación entre el índice de neutrófilos/linfocitos con la clasificación TNM del cáncer de mama subtipo triple negativo.
- Determinar las variables sociodemográficas, clínicas y de tratamiento recibidos en las pacientes con cáncer de mama triple negativo.
- Estimar la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama triple negativo atendidas durante el periodo 2014-2019.
- Estimar la sobrevida libre de la enfermedad de las pacientes con cáncer de mama triple negativo atendidas durante el periodo 2014-2019.

V. MATERIAL Y MÉTODOS:

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo: De sobrevivida, cohorte retrospectivo, analítico, observacional.



5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

POBLACION DE ESTUDIO:

Pacientes de sexo femenino cuyo rango de edad es de 18 a 80 años que cuentan con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo, atendidos en el “Hospital III-I José Cayetano Heredia – Piura”, durante el periodo 2014-2019 a las cuales se le realizó seguimiento hasta abril del 2024.

MUESTRA Y MUESTREO:

Unidad de análisis:

Historia clínica de pacientes del sexo femenino de 18 a 80 años con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo que recibieron atención médica en el periodo 2014 - 2019 en el “Hospital III-1 José Cayetano Heredia-Piura”.

Unidad de muestreo:

Paciente de sexo femenino de 18 a 80 años con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo que recibieron atención médica en el periodo 2014 -2019 en el “Hospital III-1 José Cayetano Heredia-Piura”.

5.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

5.3.1. Criterios de inclusión:

- Mujeres con el diagnóstico confirmado de cáncer de mama triple negativo.
- Mujeres cuyo rango de edad sea de 18-80 años.
- Pacientes que se diagnosticaron durante el lapso: 01 de enero del 2014 al 31 de diciembre 2019, con seguimiento hasta abril del 2024.
- Pacientes que cuentan con hemograma completo previa a la administración de tratamiento oncológico (Quimioterapia, cirugía y/o radioterapia).
- Pacientes que se encuentren en estadios I, II y III de la enfermedad.
- Pacientes con perfil molecular triple negativo que recibieron tratamiento quirúrgico, quimioterapia o radioterapia en Hospital III-1 Cayetano Heredia, Piura

5.3.2. Criterios de exclusión:

- Paciente sin diagnóstico de cáncer de mamá triple negativo confirmado.
- Mujeres fuera del rango de edad de 18-80 años.
- Pacientes en estadio IV de la enfermedad.
- Pacientes que no cuentan con registros hematológicos antes de la administración de tratamiento.
- Pacientes que hayan sido tratados con quimioterapia, radioterapia o cirugía en una sede hospitalaria distinta.
- Pacientes que cuentan con registros médicos incompletos.
- Pacientes con los siguientes diagnósticos: Proceso infeccioso, enfermedades autoinmunes, desórdenes hematológicos, enfermedades inflamatorias de carácter agudo o crónico, o con enfermedad hepática confirmada.
- Pacientes con consumo de esteroides, inmunomoduladores, medicamentos antiinflamatorios por tiempo prolongado o tabaco.

5.4. MUESTRA

Tamaño muestral:

Proporciones obtenidas en base a Basem Azab y colaboradores en el artículo titulado: "The Usefulness of the Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of the 5-Year Survival in Stage 1–3 Triple Negative Breast Cancer Patients". (<https://doi.org/10.1159/000506463>)(22).

$$n_1 = \frac{(Z_{1-\alpha} \sqrt{(1 + \Phi)P(1 - P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{\Phi P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2)})^2}{\Phi (P_1 - P_2)^2}$$

n = Tamaño de muestra

$Z_{1-\alpha} = 1.96$, valor de Z para un nivel de significancia determinado para una seguridad de 97.5%

$Z_{1-\beta} = 0.84$ para un poder de prueba de 80%

$P_1 = 0.6897$, mortalidad en el grupo con INL alto

$P_2 = 0.3103$, mortalidad en el grupo con INL bajo

$\Phi = 1$

$$n_1 = \frac{(1.96 \sqrt{(1 + 1)0.5(1 - 0.5)} + 0.84 \sqrt{1(0.6897)(1 - 0.6897) + 0.3103(1 - 0.3103)})^2}{1 (0.6897 - 0.3103)^2}$$

$$n_1 = 32 ; n_2 = \Phi n_1 = 32$$

La muestra calculada fueron 64 pacientes; teniendo en cuenta que puede presentarse un 30% de pérdidas por falta de elegibilidad.

Muestreo:

Muestreo no probabilístico por conveniencia. (ANEXO 1)

5.5. VARIABLES

Variable Dependiente:

- **Sobrevida Global:** Es el intervalo comprendido desde el momento del diagnóstico histológico de cáncer de mama hasta el fallecimiento de la paciente(28).
- **Sobrevida libre de enfermedad:** Se define como el intervalo entre el término del tratamiento oncológico y la aparición de la primera recurrencia loco regional o a distancia(27).

Variable independiente:

- **Índice neutrófilos/linfocitos:** Valor obtenido mediante la división del recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos. Punto de corte: 1,70(19,21).

5.6. DEFINICIONES OPERACIONALES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	Tipo de variable	Escala	Registro
Variable Dependiente				
Sobrevida global (SG)	Intervalo entre el diagnóstico histológico hasta el fallecimiento.(28)	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Menor: inferior o igual a 2 años Mayor: superior a 2 años(24)
Supervivencia libre de la enfermedad (SLE)	Intervalo entre el término del tratamiento y la primera recurrencia (loco regional y/o a distancia)(27)	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Sin Recaída: Paciente sin evidencia de recurrencia. Temprano: Menor o igual a 1 año

				Tardío: Mayor de 1 año
Variable Independiente				
Índice neutrófilos / linfocitos (INL) (recuento en valor absoluto)	Valor obtenido de la división de la cantidad de neutrófilos y linfocitos en el hemograma	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Bajo: menor a 1,70 Alto: mayor o igual a 1,70
Variable intervinientes				
Edad	Tiempo comprendido desde el nacimiento hasta el año actual.	Cuantitativa Discreta	De razón	Años
Peso	Parámetro que indica la masa de un cuerpo y su fuerza de atracción por la gravedad.	Cuantitativa continua	De razón	Kilogramos (Kg)
Talla	Medida en vertical de un individuo desde su punto más alto hasta los talones.	Cuantitativa continua	De razón	Centímetros (cm)
Índice de masa corporal	Valoración nutricional obtenida de la operación: Peso (kg) / $\text{altura al cuadrado}$ (m^2) .	Cualitativa Politómica	Ordinal	Peso Bajo Adecuado Sobrepeso Obesidad I Obesidad II Obesidad III
Tamaño	Dimensiones del tumor	Cualitativa Politómica	Ordinal	T0 T1 T2

				T3 T4
Compromiso Ganglionar	Ganglios linfáticos afectados por el tumor primario	Cualitativa Politómica	Ordinal	N0 N1 N2 N3
Estadio clínico	Estratificación del cáncer de mama basado en los parámetros de TNM.	Cualitativa Politómica	Ordinal	Tis (0) EC I EC IIA EC IIB EC IIIA EC IIIB EC IIIC
Quimioterapia	Tratamiento sistémico administrado con el fin de interrumpir la formación de células cancerosas.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	No Si
Radioterapia	Aplicación localizada de dosis elevadas de rayos X como tratamiento.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	No Si
Cirugía	Extirpación por procedimiento quirúrgico del área afectada por el cáncer.	Cualitativa Politómica	Nominal	Inoperable Parcial Radical

5.7. PROCEDIMIENTOS

Se inició con la ejecución del proyecto de investigación solicitando la autorización respectiva a la Unidad de capacitación, investigación y docencia, de la gerencia de la red asistencial Piura, asimismo a la Dirección y a la Unidad de Oncología clínica del “Hospital III-1 José Cayetano Heredia – Piura”, con la finalidad de obtener acceso a las historias clínicas.

Contando con el permiso respectivo, la Unidad de inteligencia sanitaria proporcionó un listado de pacientes atendidos del 2014 al 2019 bajo el CIE-10 de C50.9: Tumor maligno de la mama parte no especificada, seleccionando en base a los criterios de inclusión planteados a las pacientes elegibles para el estudio y se les realizó seguimiento hasta abril del 2024 con el fin de evaluar la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) hasta la actualidad.

La información de cada paciente seleccionada se recolectó de manera manual mediante el llenado de una ficha de recolección (ANEXO 2).

La información registrada en las fichas se trasladó a un control digital mediante el empleo de hojas del programa Microsoft Excel (Versión para Windows 2021) para el posterior análisis estadístico de los resultados.

5.8. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Los datos fueron registrados en Microsoft Excel 2021 para su depuración. Se importó la base de datos en el programa Stata versión 15 (StataCorp LLC, College Station, TX 77845, USA) para el análisis estadístico. Se realizó el análisis univariado de las características sociodemográficas, clínicas y de tratamiento. Se utilizó para las variables cuantitativas medias o medianas y para las variables cualitativas frecuencias y porcentajes.

Se analizó la SG y SLE mediante la estimación de las curvas de sobrevida de Kaplan Meyer, comparando ambos grupos (INL alto y bajo) mediante la prueba Log-rank. Se estimó un modelo de análisis de regresión de Cox proporcional multivariado para evaluar el riesgo de mortalidad y recaída de la enfermedad en ambos grupos, considerando la probabilidad de error menor al 5% ($p < 0.05$). Se reportaron los intervalos de confianza al 95%.

5.9. ASPECTOS ÉTICOS

El Comité de ética e investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego evaluó y aprobó el desarrollo de la investigación de manera previa. Durante la ejecución, se respetó lo estipulado en la Declaración de Helsinki y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas sobre la confidencialidad en el manejo de los datos, asegurando de esta manera el respeto a la confidencialidad de los participantes del estudio a través del resguardo de su información personal. (31,32)

Al ser una investigación de fuente secundaria en la que se emplean historias clínicas de los pacientes, no fue necesario la toma previa del consentimiento informado, este proceder se ampara en la ley N° 29733(33).

5.10. LIMITACIONES

Es importante considerar las limitaciones que puede presentar el proyecto de investigación por su diseño de estudio, las cuales podrían afectar la interpretación y la generalización de los resultados. Algunas de las posibles limitaciones incluyen:

Sesgo de selección probable: La selección se basa en criterios de inclusión y exclusión, lo que podría limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones.

Sesgo de información: Dependencia de los datos retrospectivos de los registros médicos los cuales podrían ser imprecisos.

Generalización de los resultados: Los resultados podrían estar limitados a la población específica estudiada en el “Hospital III-1 José Cayetano Heredia – Piura”, lo que podría limitar la generalización de los hallazgos a otras poblaciones o entornos de atención médica.

VI. RESULTADOS

Tabla 1. Características antropométricas de las pacientes con cáncer de mama triple negativo diagnosticadas en el periodo 2014-2019

Características	Total	Porcentaje
Edad		
Media \pm DE	53,7	12,5
Peso		
Media y DE	63,19	12,30
Talla		
Media y DE	154,40	5,72
Índice de Masa corporal		
Bajo peso	5	5,21
Peso adecuado	35	36,46
Sobrepeso	38	39,58
Obesidad I	11	11,46
Obesidad II	6	6,25
Obesidad III	1	1,04
TOTAL:	96	100,00%

Fuente: Elaboración propia, ficha de recolección de datos. DE, desviación estándar.

La media de edad fue 53,7 años (Desviación estándar: 12.5) De acuerdo al índice de masa corporal, el 39,58% de la muestra tenía sobrepeso, seguido del 36,46% con peso adecuado. (Tabla 1)

Tabla 2. Características clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama triple negativo diagnosticadas en el periodo 2014-2019

Características	Total	Porcentaje
Índice Neutrófilos / Linfocitos		
Mediana y RIC	1,77	1,25 – 2,56
Bajo	45	46,88
Alto	51	53,13
Estadio Clínico		
Tis (0)	1	1,04
EC I	3	3,13
EC IIA	27	28,13
EC IIB	18	18,75
EC IIIA	21	21,88
EC IIIB	11	11,46
EC IIIC	15	15,63
Tamaño		
T0	1	1,04
T1	6	6,25
T2	50	52,08
T3	27	28,13
T4	12	12,50
Compromiso ganglionar		
N0	36	37,50
N1	26	27,08
N2	19	19,79
N3	15	15,63
Quimioterapia		
No	11	11,46
Si	85	88,54
Radioterapia		
No	55	57,29
Si	41	42,71
Cirugía		
Inoperable	5	5,21
Parcial	13	13,54
Radical	78	81,25

Fuente: elaboración propia, ficha de recolección de datos. RIC, rango intercuartílico

La mediana de índice neutrófilos / linfocitos (INL) fue 1,77 (Rango intercuartílico 1,25-2,56), siendo que se identificó en el 53,13% de pacientes un INL alto y un 46,88% un INL bajo. Los estadios clínicos reportados con mayor frecuencia fueron el IIA (28,13%), IIIA (21,88%) y IIB (18,75%). Se identificó mayor frecuencia de Tamaño tumoral -T2 (52,08%) y ausencia de compromiso ganglionar (37,50%). (Tabla 2)

En su mayoría las pacientes recibieron quimioterapia (88,54%). Se identificó que el 42,71% de las pacientes recibió radioterapia. La cirugía con mayor reporte fue la radical (81,25%). (Tabla 2)

Tabla 3. Sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama triple negativo diagnosticadas en el periodo 2014-2019

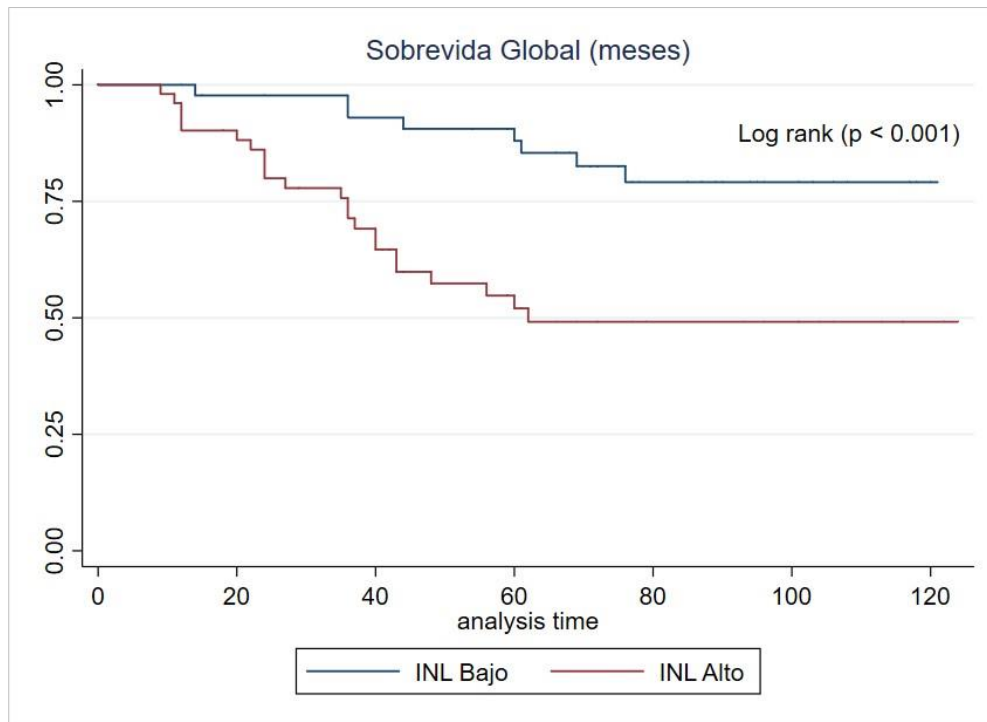
Características	Total	Porcentaje
Tiempo hasta recurrencia (meses)		
Media ± DE	42,15	35,08
Sin recaída	41	42,71
Recurrencia temprana	27	28,13
Recurrencia tardía	28	29,17
Tiempo hasta el fallecimiento (meses)		
Media y DE	64,73	33,33
Sobrevida menor	17	17,71
Sobrevida mayor	79	82,29
Registro de fallecimiento		
No	65	67,71
Si	31	32,29

Fuente: elaboración propia, ficha de recolección de datos. DE, desviación estándar.

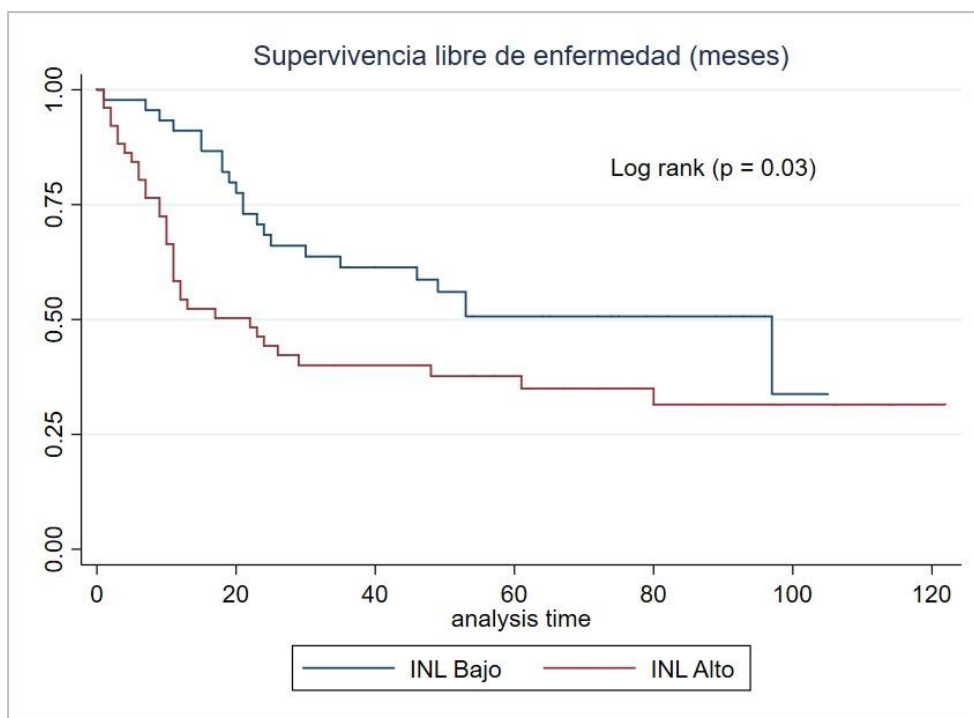
La media de tiempo de seguimiento hasta la primera recurrencia fue 42,15 meses (Desviación estándar: 35,08). La proporción de pacientes sin recurrencia fue 42,71%. La frecuencia de recurrencia temprana y tardía fue de 28,13% y 29,17%, respectivamente. (Tabla 3).

La media de tiempo de seguimiento hasta el fallecimiento fue 64,73 meses (Desviación estándar: 33,33). La proporción de pacientes fallecidas fue 32,29%. (Tabla 3).

Figura 1. Sobrevida global (A) y sobrevida libre de enfermedad (B) según el índice neutrófilos / linfocitos (INL) de las pacientes con cáncer de mama triple negativo diagnosticadas en el periodo 2014-2019



Fuente: Elaboración propia.



Fuente: Elaboración propia.

La supervivencia global a los 5 años en los pacientes con INL bajo fue 87,99%, mientras que en los pacientes con INL alto fue 52,03%. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). (Figura 1A)

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en los pacientes con INL bajo fue 50,67%, mientras que en los pacientes con INL alto fue 34,99%. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.03$). (Figura 1B)

Tabla 4. Índice Neutrófilos / Linfocitos como predictor de sobrevida global en pacientes con cáncer de mama triple negativo

Sobrevida Global						
INL	Fallecida n(%)	Viva n(%)	HRc (IC95%)	p	HRa (IC95%)	p
Bajo	8 (25,8)	37 (56,9)	Valor de referencia		Valor de referencia	
Alto	23 (74,2)	28 (43,1)	3,61 (1,61-8,11)	0,002	4,00 (1,60-9,97)	0,003

Fuente: elaboración propia. HR, Hazard ratio crudo. HRa, Hazard ratio ajustado por edad, índice de masa corporal, tamaño tumoral, compromiso ganglionar, quimioterapia, radioterapia y cirugía.

Las pacientes que presentaron un INL alto tenían 4 veces el riesgo de fallecer (HRa 4,00, IC95% 1,60-9,97, $p = 0,003$), comparadas con las pacientes con un INL bajo, siendo este resultado estadísticamente significativo luego de ajustar por edad, índice de masa corporal, tamaño tumoral, compromiso ganglionar, quimioterapia, radioterapia y tipo de cirugía. (Tabla 4)

Tabla 5. Índice Neutrófilos / Linfocitos como predictor de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama triple negativo

Supervivencia libre de enfermedad						
INL	Sin recaída n(%)	Recaída n(%)	HRc (IC95%)	p	HRa (IC95%)	p
Bajo	23 (56,1)	22 (40,0)	Valor de referencia		Valor de referencia	
Alto	18 (43,9)	33 (60,0)	1,82 (1,06-3,13)	0,030	1,51 (0,80-2,86)	0,208

Fuente: elaboración propia. HR, Hazard ratio crudo. HRa, Hazard ratio ajustado por edad, índice de masa corporal, tamaño tumoral, compromiso ganglionar, quimioterapia, radioterapia y cirugía.

Según el análisis de regresión ajustada por edad, índice de masa corporal, tamaño tumoral, compromiso ganglionar, quimioterapia, radioterapia y tipo de cirugía, el INL no se encontró asociado al riesgo de recurrencias tempranas o tardías (HRa 1,51, IC95% 0,80-2,86, $p = 0,208$). (Tabla 5)

Tabla 6. Análisis ajustado de los factores asociados a sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en las pacientes incluidas

Variable	Sobrevida global		Supervivencia libre de enfermedad	
	HRa	p	HRa	p
Edad (años)	0,99 (0,96-1,02)	0,342	1,00(0,98-1,03)	0,562
IMC				
Bajo peso	Valor de referencia		Valor de referencia	
Adecuado	0,16 (0,03-0,84)	0,029	1,56(0,44-5,50)	0,493
Sobrepeso	0,38 (0,07-1,91)	0,242	1,59 (0,41-6,15)	0,498
Obesidad I	0,17 (0,02-1,43)	0,107	1,74 (0,33-9,21)	0,516
Obesidad II	0,52 (0,06-4,71)	0,569	1,36 (0,19-9,43)	0,753
Obesidad III			6,92 (0,61-78,39)	0,118
Tamaño				
T 0-2	Valor de referencia		Valor de referencia	
T 3-4	1,80 (0,76-4,25)	0,179	1,69(0,94-3,04)	0,079
Compromiso ganglionar				
N0	Valor de referencia		Valor de referencia	
N1	3,77 (1,19-11,97)	0,024	1,42 (0,62-3,26)	0,407
N2	4,98 (1,40-17,70)	0,013	2,32(0,93-5,79)	0,072
N3	6,58 (1,82-23,81)	0,004	5,34 (2,06-13,82)	0,001
Quimioterapia				
No	Valor de referencia		Valor de referencia	
Si	11,70(1,11-123,18)	0,041	0,64(0,24-1,67)	0,359
Radioterapia				
No	Valor de referencia		Valor de referencia	
Si	0,43(0,18-1,02)	0,055	0,66(0,33-1,31)	0,237
Cirugía				
Radical	Valor de referencia		Valor de referencia	
Inoperable	1,04(0,21-5,09)	0,956	3,58 (1,19-10,73)	0,023
Parcial	0,78 (0,16-3,76)	0,755	1,75 (0,63-4,88)	0,282

Fuente: elaboración propia. IMC, índice de masa corporal. HRa, Hazard ratio ajustado por las variables presentadas en la tabla y el Índice Neutrófilos / Linfocitos

El compromiso ganglionar se asoció significativamente a la sobrevida global, siendo el riesgo de fallecer 6 veces mayor con un compromiso N3 (HRa 6,58, IC95% 1,82-23,81, p = 0,004) comparado con la ausencia de ganglios comprometidos. La supervivencia libre de enfermedad fue significativamente menor en aquellas pacientes cuyo cáncer fue inoperable (HRa 3,58, IC95% 1,19-10,73, p = 0,023), comparada con aquellas sometidas a cirugía radical. (Tabla 6)

VII. DISCUSIÓN

El cáncer de mama triple negativo debido a su comportamiento agresivo y escasez de terapias dirigidas reporta un peor pronóstico de supervivencia en relación a los otros subtipos(34,35), y considerando que Perú posee una de las mayores incidencias en América latina(36), se despertó el interés en encontrar un predictor pronóstico. Teniendo conocimiento que el marcador inflamatorio índice neutrófilos/linfocitos (INL) puede ser considerado un indicador biológico pronóstico en el cáncer de mama(37), se planteó la utilidad del mismo como predictor de sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE) en el cáncer de mama triple negativo.

En relación a la sobrevida global (SG), en el presente estudio cuyo valor de referencia del INL fue 1.7(19,21) con una media de seguimiento de 64.73 meses hasta el fallecimiento, se reportó que la SG a los 5 años en las pacientes con INL bajo fue 87.99%, mientras que en las pacientes con INL alto fue 52.03%, con una diferencia significativa estadísticamente ($p < 0.001$); además, luego de realizar el ajuste estadístico del valor del INL con las características clínico-patológicas de las pacientes, aquellas que presentaron un INL alto tenían cuatro veces más riesgo de fallecer (HRa 4.00, IC95% 1.60-9.97, p = 0.003) en comparación con las pacientes que poseían un INL bajo. Esto concuerda con lo planteado por Qiu X, et al. en su estudio donde determinaron que el valor elevado de INL previo a la administración de tratamiento en estadios tempranos del CMTN se asocian a una SG menor (38) y por Patel, et al. Que sostienen que un bajo INL se encuentra significativamente asociado con una SG más prolongada respecto a los que tienen valores elevados en el CMTN.(20) Además, según lo planteado por Yang SH, et al. pacientes con INL alto poseen una SG menor indistintamente de si recibieron quimioterapia neoadyuvante o

cirugía como primera opción de tratamiento, aunque la asociación entre un INL alto y menor SG parece ser mayor en aquellas con quimioterapia neoadyuvante (39); y considerando que el metaanálisis realizado por Liu Z, et al. sostiene que la quimioterapia neoadyuvante estándar en el CMTN es una buena opción para asegurar supervivencia a largo plazo (40) el hecho que las mujeres con INL alto parezcan no responder favorablemente a esta opción terapéutica se relacionaría con el pronóstico de una SG menor.

Respeto a la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y el valor del INL; se encontró con una estadística significativa ($p = 0.03$) que la SLE a los 5 años en los pacientes con INL bajo fue 50.67% y en las pacientes con INL alto fue 34.99%, con una media de tiempo de seguimiento hasta la primera recurrencia fue 42.15 meses. Sin embargo, al momento de realizar el ajuste con las características clínico-patológicas de las pacientes no se encontró una asociación, con lo cual se puede concluir que este representaría un parámetro pronóstico independiente, concordando con Azab B, et al. quienes sostienen que el INL alto previa a la administración del tratamiento representa un indicador pronóstico independiente de SG y SLE menor en el CMTN (22) , y con lo planteado por Fan S, et al. que asocian un valor elevado de INL a más riesgo de recurrencia en el cáncer de mama.(41) Además, Qiu X, et al. Revelaron que los índices altos de INL se asocian a SLE menores en estadios tempranos de la enfermedad (38) y Li X. et al. mantienen que un INL alto favorece la progresión de la enfermedad e incrementa el riesgo de fallecer(42) ;mientras que Chae S. et al. sostienen que un valor bajo de INL se asocia a más probabilidad de respuesta patológica completa, SLE y SG más prolongadas.(19) Por su parte Shi K. et al. Sostienen que aquellas pacientes cuyo valor de INL es menor de 1.7 poseen una mayor SLE y que el INL tiene una mayor importancia pronóstica para la SLE que para la SG, a diferencia del presente estudio donde el INL parece estar más asociado a la SG.(21)

También se reporta en esta investigación que el compromiso ganglionar se asoció significativamente a la SG, siendo el riesgo de fallecer seis veces mayor con un compromiso N3 (HRa 6.58, IC95% 1.82-23.81, $p = 0.004$) comparado con la ausencia de ganglios comprometidos. Esto es similar a lo reportado por Yulian y Fachriza en su análisis de supervivencia, quienes identificaron que aquellas pacientes con afectación ganglionar presentaron en relación a las que no tuvieron afectación

ganglionar una tasa de supervivencia 5 veces peor y que la mayor incidencia de fallecimiento se presentó con un compromiso N3. (43)

La razón por la cual se sugiere que el INL puede ser considerado como un predictor de pronóstico radica en el componente inflamatorio que acompaña el cáncer, siendo el papel de los neutrófilos fundamental en la carcinogénesis y progresión, por su doble rol como promotores o supresores de esta enfermedad(44), debido a su capacidad adaptativa y amplia distribución(14). Se considera que en el CMTN existe un mayor número de neutrófilos en relación a los otros subgrupos(16), e incluso para Li S, et al. las pacientes con CMTN en función de si poseen bajas o altas puntuaciones de genes relacionados con neutrófilos van a diferir en pronóstico y en la sensibilidad a la medicación(45). Además, los neutrófilos parecen regular la respuesta de los linfocitos(12), y son los linfocitos los principales responsables de la respuesta antitumoral inmunológica razón por la cual se asocian valores elevados de los mismos a un mejor pronóstico en el CMTN(9,10).

Adicionalmente comentar que se obtuvo como edad media de diagnóstico 53.7 años, la cual es similar a la reportada en otro estudio peruano donde se reportó una edad de 54.14 años (46), y se obtuvo para el índice neutrófilos/linfocitos una mediana de 1.77, valor próximo al 1.70 reportado anteriormente por Chae S. et al. y Shi K et al. (19,21) que se tomaron como referencia para esta investigación, y relacionados con lo comentado por Azab B, et al. que sostienen que la etnia influye en el valor del INL y reportan en pacientes hispanas un valor promedio de 1.8, valor menor al reportado en pacientes caucásicas que poseen un valor promedio de 2.24.(47)

Para culminar, de acuerdo al índice de masa corporal, el 39.58% de las pacientes tenía sobrepeso al momento del diagnóstico. Harborg S, et al. mediante una revisión sistemática identificó una asociación entre el sobrepeso con una SLE y SG menor en el CMTN (48); además, Floris G, et al. A través de un análisis retrospectivo encontraron que el valor del IMC podría influir en el efecto de los linfocitos infiltrantes de tumores y en consecuencia repercutir en el pronóstico de las pacientes con CMTN.(49) Por lo cual, este sería un factor de riesgo probable a considerar al analizar la sobrevida, aunque en el presente estudio no haya existido una asociación significativa.

VIII. CONCLUSIONES

1. El índice neutrófilos/linfocitos (INL) en las pacientes con CMTN tratadas en el HJCH III-1 Piura representó un predictor de SG y SLE. Pacientes con valores de INL por encima del 1,70 poseen una menor SG a los 5 años y una SLE temprana, en comparación con aquellas pacientes con INL bajo.
2. El INL alto como predictor de una SG menor es significativamente estadístico tanto de manera independiente como de manera ajustada con las características clínico-patológicas de las pacientes con CMTN atendidas HJCH III-1 Piura. Atribuyendo un riesgo de mortalidad cuatro veces superior respecto a las pacientes con INL bajo.
3. El INL cumple un rol predictor de SLE temprana o tardía cuando este se analiza de manera independiente y pierde significancia estadística al asociarlo con las variables clínico-patológicas de las pacientes con CMTN del HJCH III-1 Piura.
4. Al evaluar las características clínico patológicas y su impacto en la SG y SLE, solo el compromiso ganglionar N3 logró asociarse estadísticamente de manera significativa para ambas. Sin embargo, todo compromiso ganglionar impacta en la SG.
5. La mayoría de las pacientes se mantuvieron sin recurrencias durante el periodo de seguimiento, sin embargo, el mayor grupo de pacientes que presentó recurrencias tuvieron un INL alto.
6. Respecto a la SG de las pacientes con CMTN del HJCH III-1 Piura, falleció el 32.29% de las pacientes incluidas en este estudio, de las cuales el 74.2% poseía un INL alto.

IX. RECOMENDACIONES

- Se recomienda la realización de estudios retrospectivos y prospectivos con análisis seriados del INL para tener mayor conocimiento sobre el comportamiento dinámico de los neutrófilos y linfocitos, y así evaluar los cambios de estas células inmunitarias tras la administración del tratamiento y su asociación en cuanto al pronóstico.
- Se recomienda investigar el INL asociado a otros parámetros inflamatorios para aumentar su precisión como predictor de SLE temprana o tardía en el CMTN.
- Se recomienda emplear el INL calculado con el hemograma previo a la administración de algún tratamiento como un indicador de pronóstico accesible y reproducible para estimar la SG de las pacientes con CMTN.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valencia GGC. El cáncer de mama en el Perú y el mundo. *Inter ciencia Médica*. 31 de julio de 2022;12(2):4-4.
2. Boletines epidemiológicos [Internet]. CDC MINSA. [citado 2 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/publicaciones/boletines-epidemiologicos/>
3. Martínez BEH, Fernández HG. Characterization of Triple Negative Breast Cancer. 2020;
4. da Silva JL, Cardoso Nunes NC, Izetti P, de Mesquita GG, de Melo AC. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 de enero de 2020;145:102855.
5. Schmadeka R, Harmon BE, Singh M. Triple-Negative Breast Carcinoma: Current and Emerging Concepts. *Am J Clin Pathol*. 1 de abril de 2014;141(4):462-77.
6. Aliaga-Caján J, Caballero-Alvarado J, Sandoval-Ato R, Barboza-Meca J, Serna-Alarcón V. Terapias target más quimioterapia comparado con quimioterapia en cáncer de mama triple negativo EC IV o recurrente. Revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 26 de agosto de 2021;14(2):163-72.
7. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu S. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res*. diciembre de 2020;22(1):61.
8. Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer J*. febrero de 2021;27(1):8.
9. Huertas-Caro CA, Ramirez MA, Gonzalez-Torres HJ, Sanabria-Salas MC, Serrano-Gómez SJ. Immune Lymphocyte Infiltrate and its Prognostic Value in Triple-Negative Breast Cancer. *Front Oncol*. 18 de julio de 2022;12:910976.
10. Onagi H, Horimoto Y, Sakaguchi A, Ikarashi D, Yanagisawa N, Nakayama T, et al. High platelet-to-lymphocyte ratios in triple-negative breast cancer associates with immunosuppressive status of TILs. *Breast Cancer Res*. diciembre de 2022;24(1):1-10.
11. Gianni C, Palleschi M, Schepisi G, Casadei C, Bleve S, Merloni F, et al. Circulating inflammatory cells in patients with metastatic breast cancer: Implications for treatment. *Front Oncol*. 8 de agosto de 2022;12:882896.
12. SenGupta S, Hein LE, Xu Y, Zhang J, Konwerski JR, Li Y, et al. Triple-Negative Breast Cancer Cells Recruit Neutrophils by Secreting TGF- β and CXCR2 Ligands. *Front Immunol* [Internet]. 11 de abril de 2021 [citado 23 de marzo de 2024];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.659996/full>

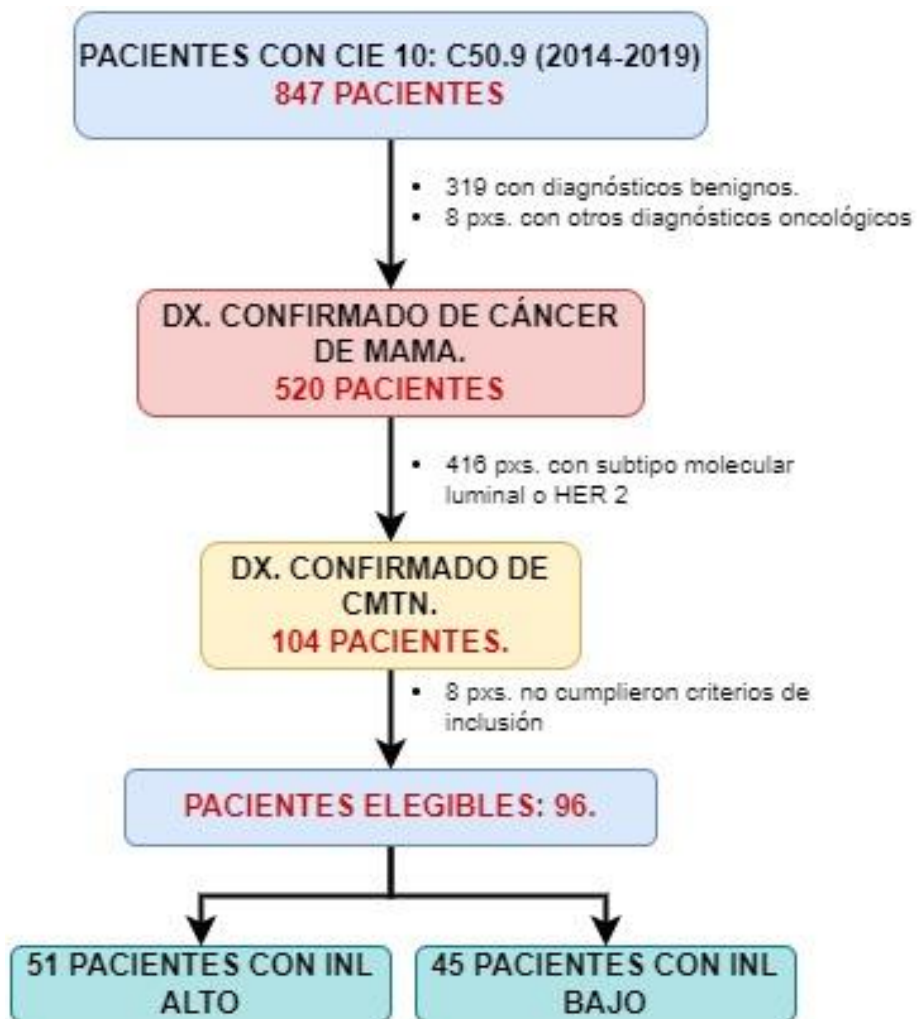
13. Kuroda H, Jamiyan T, Yamaguchi R, Kakumoto A, Abe A, Harada O, et al. Tumor microenvironment in triple-negative breast cancer: the correlation of tumor-associated macrophages and tumor-infiltrating lymphocytes. *Clin Transl Oncol*. 1 de diciembre de 2021;23(12):2513-25.
14. Gong YT, Zhang LJ, Liu YC, Tang M, Lin JY, Chen XY, et al. Neutrophils as potential therapeutic targets for breast cancer. *Pharmacol Res*. 1 de diciembre de 2023;198:106996.
15. Zheng C, Xu X, Wu M, Xue L, Zhu J, Xia H, et al. Neutrophils in triple-negative breast cancer: an underestimated player with increasingly recognized importance. *Breast Cancer Res*. 26 de julio de 2023;25(1):88.
16. Polley MYC, Leon-Ferre RA, Leung S, Cheng A, Gao D, Sinnwell J, et al. A clinical calculator to predict disease outcomes in women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1 de febrero de 2021;185(3):557-66.
17. Liu Y, He M, Wang C, Zhang X, Cai S. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for patients with triple-negative breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 15 de julio de 2022;101(28):e29887.
18. Kim KM, Choi HS, Noh H, Cho IJ, Lim ST, Lee JI, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio after Treatment Completion as a Potential Predictor of Survival in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 1 de octubre de 2021;24(5):443-54.
19. Chae S, Kang KM, Kim HJ, Kang E, Park SY, Kim JH, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts response to chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Curr Oncol*. abril de 2018;25(2):e113-9.
20. Patel DA, Xi J, Luo J, Hassan B, Thomas S, Ma CX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival in patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. abril de 2019;174(2):443-52.
21. Shi K, Westhuyzen J, Gortman A, Shakespeare TP, Aherne NJ. Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Triple Negative Breast Cancer Patients. 2022;52(1).
22. Azab B, Amundson JR, Cioci A, Stuart H, Yakoub D, Avisar E, et al. The Usefulness of the Pretreatment Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of the 5-Year Survival in Stage 1–3 Triple Negative Breast Cancer Patients. *Breast Care*. 14 de abril de 2020;16(1):43-9.
23. Philip A, Jose M, Jose WM, Vijaykumar DK, Pavithran K. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts lymph node metastasis in triple-negative breast cancer. *Indian J Cancer*. diciembre de 2022;59(4):469.
24. Cruz-Ku G de la, Chambergo-Michilot D, Torres-Roman JS, Rebaza P, Pinto J, Araujo J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts early mortality in females with metastatic triple-negative breast cancer. *PLOS ONE*. 7 de diciembre de 2020;15(12):e0243447.

25. Huszno J, Kolosza Z. Prognostic value of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratio in breast cancer patients. *Oncol Lett.* diciembre de 2019;18(6):6275-83.
26. Zhao M, Xing H, He J, Wang X, Liu Y. Tumor infiltrating lymphocytes and neutrophil-to-lymphocyte ratio in relation to pathological complete remission to neoadjuvant therapy and prognosis in triple negative breast cancer. *Pathol - Res Pract.* 1 de agosto de 2023;248:154687.
27. Real-world clinical and survival outcomes of patients with early relapsed triple-negative breast cancer from the ESME national cohort. *Eur J Cancer.* 1 de agosto de 2023;189:112935.
28. Peralta-Castillo G, Maffuz-Aziz A, Sierra-Murguía M, Rodríguez-Cuevas S. Neutrophil-lymphocyte index as prognostic factor for overall survival and disease-free survival in breast cancer patients. *Rev Senol Patol Mamar Ed Impr.* diciembre de 2020;33(4):137-44.
29. Lema Guaraca CA, Illares Guncay LX, Rodríguez Balarezo AS. Supervivencia en pacientes con Cáncer de Mama Subtipo Triple Negativo: Experiencia Institucional. *Salud Cienc Tecnol.* 2023;(3):423.
30. Camejo N, Amarillo D, Castillo C, Mengui M, Miraglia S, Siécola I, et al. Características clínico- patológicas y evolución del cáncer de mama en pacientes asistidas en la Unidad de Mastología del Hospital de Clínicas. *Rev Urug Med Interna.* 16 de noviembre de 2023;8(3):16-25.
31. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 1 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
32. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos - CIOMS [Internet]. [citado 22 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://cioms.ch/publications/product/pautas-eticas-internacionales-para-la-investigacion-relacionada-con-la-salud-con-seres-humanos/>
33. Ley N.º 29733 [Internet]. [citado 1 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/congreso-de-la-republica/normas-legales/243470-29733>
34. Li Y, Zhang H, Merkher Y, Chen L, Liu N, Leonov S, et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol.* 29 de agosto de 2022;15(1):121.
35. Li X, Yang J, Peng L, Sahin AA, Huo L, Ward KC, et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1 de enero de 2017;161(2):279-87.

36. Caglevic C, Anabalón J, Soza C, Milla E, Gaete F, Carrasco AM, et al. Triple-negative breast cancer: the reality in Chile and in Latin America. *ecancermedicalscience*. 22 de enero de 2019;13:893.
37. Song D, Li X, Zhang X. Expression and prognostic value of ratios of platelet lymphocyte, neutrophil lymphocyte and lymphocyte monocyte in breast cancer patients. *Am J Transl Res*. 15 de mayo de 2022;14(5):3233-9.
38. Qiu X, Song Y, Cui Y, Liu Y. Increased neutrophil–lymphocyte ratio independently predicts poor survival in non-metastatic triple-negative breast cancer patients. *IUBMB Life*. 2018;70(6):529-35.
39. Yang SH, Tey ML, Zhou S, Nitar P, Mariyah H, Sim Y, et al. Correlation of Neutrophil-Lymphocyte and Albumin-Globulin Ratios With Outcomes in Patients With Breast Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy or Upfront Surgery. *J Breast Cancer*. abril de 2024;27(2):105-20.
40. Liu Z, Li J, Zhao F, Ren D, Li Z, Chen Y, et al. Long-term survival after neoadjuvant therapy for triple-negative breast cancer under different treatment regimens: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer*. 9 de abril de 2024;24(1):440.
41. Fan S, Xie X, Shen Y, Wang W, Gu X, Yao Z. The predictive value of preoperative serum neutrophil-to-lymphocyte ratio and tumor markers for early breast cancer patients: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 12 de agosto de 2022;101(32):e30011.
42. Li X, Zhang Y, Zhu C, Xu W, Hu X, Martínez DAS, et al. Circulating blood biomarkers correlated with the prognosis of advanced triple negative breast cancer. *BMC Womens Health*. 13 de enero de 2024;24(1):38.
43. Yulian ED, Fachriza I. Five-year survival of triple-negative breast cancer and the associated clinicopathological factors: a study in an Indonesian tertiary hospital. *Med J Indones*. 2023;32(4):230-7.
44. Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 21 de octubre de 2021;14(1):173.
45. Li S, Qian Y, Xie W, Li X, Wei J, Wang L, et al. Identification and validation of neutrophils-related subtypes and prognosis model in triple negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 21 de marzo de 2024;150(3):149.
46. Mandujano-Guizado G, De La Cruz-Vargas JA, Woolcott-Crispín W, Montoya-Suárez JL, Ramos W. Características clínicas e histopatológicas asociadas a pacientes con cáncer de mama triple negativo en un hospital de referencia peruano, 2012-2018. *Rev Fac Med Humana*. julio de 2019;19(3):53-9.
47. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. *PLoS ONE*. 6 de noviembre de 2014;9(11):e112361.

48. Harborg S, Zachariae R, Olsen J, Johannsen M, Cronin-Fenton D, Bøggild H, et al. Overweight and prognosis in triple-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Breast Cancer*. 10 de septiembre de 2021;7(1):119.
49. Floris G, Richard F, Hamy AS, Jongen L, Wildiers H, Ardui J, et al. Body Mass Index and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1 de febrero de 2021;113(2):146-53.

ANEXO 1: DIAGRAMA DE INCLUSIÓN DE PACIENTES



ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCIÓN

FICHA DE RECOLECCIÓN

1. DATOS GENERALES

- Número de registro: _____
- Edad: _____
- Peso: _____ Kg Talla: _____ cm
- IMC: _____ Kg/m²
Bajo peso () Peso normal () Sobrepeso ()
Obesidad 1 () Obesidad 2 () Obesidad 3 ()

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

• **DIAGNÓSTICO (CÁNCER DE MAMA)**

- **Fecha de diagnóstico:** _____
- **Estadio TNM:**
Tamaño: T0 () T1 () T2 () T3 () T4 ()
Compromiso ganglionar: N1 () N2 () N3 () N4 ()
Metástasis: Sí () No ()
- **Triple negativo:** Sí () No ()
Ki 67: _____ Alto () Bajo ()

• **DATOS DE HEMOGRAMA:**

- **Fecha del hemograma:** _____
- **Valores de hemograma:**

Neutrófilos x 10³/mm³: _____ **Linfocitos** x 10³/mm³: _____

- **ÍNDICE N/L:** _____ Alto () Bajo ()

• **DATOS DE TRATAMIENTO:**

- **Fecha de inicio de tratamiento:** _____
- **Quimioterapia:** Sí () No ()
- **Radioterapia:** Sí () No ()
- **Cirugía:** Parcial () Radical () No operable ()

3. DATOS DE SOBREVIVENCIA:

- Supervivencia Libre de la enfermedad: Fecha recaída: _____
Temprana () Tardía () Sin Recaída ()
- Supervivencia Global:

Fecha de defunción/última atención registrada: _____ Mayor () Menor ()

ANEXO 3. CUADRO RESUMEN DE DATOS GENERALES DE SOBREVIDA GLOBAL Y SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD

INL	SOBREVIDA GLOBAL		SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD	
	VIVOS	FALLECIDOS	SIN RECAÍDA	RECAÍDA
ALTO n (%)	28 (43,1%)	23 (74,2%)	18 (43,9%)	33 (60,0%)
BAJO n (%)	37 (56,9%)	8 (25,8 %)	23 (56,1%)	22 (40,0%)
TOTAL n (%)	65 (67.71%)	31 (32.29%)	41 (42.71%)	55 (57.29%)

ANEXO 4. RESUMEN DE ANTECEDENTES PATOLÓGICOS ENCONTRADOS EN LAS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CMTN EN HOSPITAL III-1 JOSÉ CAYETANO HEREDIA-PIURA, 2014-2019.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	N (%)
Hipertensión Arterial	8 (8.33%)
Diabetes Mellitus	2 (2.08%)
Hipertensión Arterial + Diabetes Mellitus	8 (8.33%)
Sin antecedentes	78 (81.25%)

ANEXO 5. RELACIÓN ENTRE EL INL Y LOS ANTECEDENTES PATOLÓGICOS REPORTADOS EN LAS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CMTN ATENDIDAS HOSPITAL III-1 JOSÉ CAYETANO HEREDIA-PIURA, 2014-2019.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS (n)	INL ALTO		INL BAJO	
Hipertensión Arterial (8)	3	Vivos (n) :1	5	Vivos (n) : 5
		Fallecidos (n): 2		
Diabetes Mellitus (2)	1	Vivos (n) :1	1	Vivos (n):1
Hipertensión Arterial + Diabetes Mellitus (8)	6	Vivos (n) :2 Fallecidas (n): 4	2	Vivos (n) :2

ANEXO 6. RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO CLÍNICO Y EL INL DE LAS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CMTN ATENDIDAS EN HOSPITAL III-1 JOSÉ CAYETANO HEREDIA-PIURA, 2014-2019.

ESTADIO CLÍNICO	ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS		TOTAL n(%)
	BAJO n(%)	ALTO n(%)	
Tis (0)	1 (2.22%)	-	1 (1.04%)
I	3 (6.67%)	-	3 (3.13%)
IIA	10 (22.22%)	17 (33.33%)	27 (28.13%)
IIB	12 (26.67%)	6 (11.76%)	18 (18.75%)
IIIA	11 (24.44%)	10 (19.61%)	21 (21.88%)
IIIB	4 (8.89%)	7 (13.73%)	11 (11.46%)
IIIC	4 (8.89%)	11 (21.57%)	15 (15.63%)
TOTAL n(%)	45 (100.0%)	51 (100.0%)	96 (100.0%)