

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

ESCUELA DE POSGRADO



**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRA DE CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**Valor pronóstico del índice neutrófilo/linfocito en la sobrevida libre de
enfermedad en pacientes con cáncer de mama temprano operado**

Área de investigación:

Cáncer y enfermedad no transmisibles

Autor:

Chávez Tarazona, Claudia María Teresa

Jurado Evaluador:

Presidente: Bardales Zuta, Víctor Hugo

Secretario: Bardales Vázquez, Cecilia Betzabet

Vocal: Valencia Mariñas, Hugo David

Asesor:

Caballero Alvarado, José Antonio

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

TRUJILLO– PERÚ

2024

Fecha de sustentación: 4 octubre 2024

Valor pronóstico del índice neutrófilo/linfocito en la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama temprano operado

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	7%
2	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	1%
3	Submitted to Universidad Nacional del Centro del Peru Trabajo del estudiante	1%
4	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

Declaración de originalidad

Yo, CABALLERO ALVARADO JOSE ANTONIO, docente del Programa de Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada **“Valor pronóstico del índice neutrófilo/linfocito en la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama temprano operado”**, autora Br. CHAVEZ TARAZONA CLAUDIA MARIA TERESA dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 9%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el día 23 de SETIEMBRE y año 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis **“Valor pronóstico del índice neutrófilo/linfocito en la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama temprano operado”**, 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: Trujillo, 23 setiembre 2024


Apellidos y nombres del asesor:
Ms. Caballero Alvarado, José Antonio

María

DNI: 18886226

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

FIRMA:

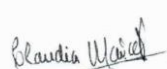


Asesor

Apellidos y nombres del autor:
Br. Chávez Tarazona, Claudia

DNI: 43929179

FIRMA:



Claudia M. Chávez Tarazona
ONCOLOGÍA MÉDICA
CMP 57916 RNE 29841

DEDICATORIA

A mi querido esposo Frank y mis
amados hijos Sofía y Julián, por ser mi fortaleza
y apoyo en alcanzar mis metas.

A mi querido abuelo Julián quien me
alentó a estudiar la carrera de medicina y a
superarme cada día de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A mi amado Dios,
con él todo se puede en esta vida.
Por enseñarme su amor y su bondad
cada día estoy agradecida.

A mi estimado asesor,
por sus enseñanzas, aliento constante
para mis logros académicos.

A la Universidad Privada Antenor Orrego,
por permitirme estudiar en su prestigiosa
universidad y albergarme en sus aulas.

INDICE

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
ÍNDICE.....	iv
ÍNDICE DE TABLAS.....	v
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vi
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT.....	viii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. PLAN DE INVESTIGACIÓN.....	10
2.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	10
2.2 JUSTIFICACIÓN.....	10
2.3 OBJETIVOS.....	12
2.4 HIPÓTESIS.....	13
III. MATERIAL Y MÉTODO.....	14
3.1 DISEÑO DE ESTUDIO.....	14
3.2 POBLACIÓN.....	14
3.3 MATERIAL DE ESTUDIO.....	14
3.4 MUESTRA.....	15
3.5 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	18
3.6 PROCEDIMIENTO Y TÉCNICAS.....	21
3.7 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.....	22
3.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	23
IV. RESULTADOS.....	24
V. DISCUSIÓN.....	35
VI. CONCLUSIONES.....	39
VII. RECOMENDACIONES.....	40
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
ANEXOS.....	50

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer de mama operado, atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018 a junio de 2024.....

Tabla 2 Área bajo la Curva ROC del índice neutrófilo/linfocito para predecir sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama operado, atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018 a junio de 2024 en el servicio de Oncología médica.....

Tabla 3 Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del índice neutrófilo/linfocito para sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama operado, atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018 a junio de 2024 en el servicio de Oncología médica.....

Tabla 4 Análisis de Regresión de Cox para factores como edad, subtipo intrínseco, número de ganglios e INL en pacientes con cáncer de mama operado, atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018 a junio de 2024 en el servicio de Oncología médica.....

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Status menopáusico de los pacientes con cáncer de mama operado, atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018 a junio de 2024.....

Figura 2 Subtipos intrínsecos en cáncer de mama operado de pacientes atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018 a junio de 2024.....

Figura 3 Curva ROC del índice neutrófilo/linfocito para predecir sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama operado, atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018 a junio de 2024 en el servicio de Oncología médica.....

Figura 4 Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama operado, atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018 a junio de 2024 en el servicio de Oncología médica.....

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si el INL (índice neutrófilo/linfocito) tiene algún valor predictivo en la SLE (sobrevida libre de enfermedad) en pacientes con cáncer de mama operado en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la puerta” durante el periodo de junio 2018 a junio de 2024. **MATERIAL Y MÉTODO:** Se realizó un estudio analítico, retrospectivo, de pruebas diagnósticas. El universo muestral fue constituido por 99 pacientes mujeres adultas, que fueron atendidas en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo de junio 2018 a junio de 2024 diagnosticadas de cáncer de mama estadios I, II y III operadas.

RESULTADOS: Se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad a 52 meses de un 88%; una edad promedio de 55 años, existe un 65.7% de pacientes postmenopáusicas, el 48.5% de estas pacientes corresponden a un estadio II, y hay una prevalencia del subtipo luminal de un 56.5% del total de las pacientes evaluadas, predominando el grado histológico 2 en un 45.5% de pacientes. La SLE en las pacientes con INL bajo (menor o igual a 2.58 según curva ROC) fue mayor comparada a las pacientes con INL alto ($p = 0.003$). El INL obtuvo una sensibilidad del 37.1%, una especificidad del 95.3%, un VPP del 81.3%, y VPN del 73.5%.

CONCLUSIONES: El INL representó un predictor de SLE en pacientes con cáncer de mama. Un valor de INL menor o igual a 2.58 se asocia a una mayor SLE

Palabras claves: cáncer de mama, índice neutrófilo/linfocito, supervivencia libre de enfermedad.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine whether the neutrophil/lymphocyte ratio has any predictive value in disease-free survival in patients with breast cancer operated at the Virgen de la Puerta Hospital during the period from June 2018 to June 2024.

MATERIAL AND METHOD: An analytical, retrospective analysis of the diagnostic tests was done. One hundred adult female patients over the age of eighteen who had treatment at the Virgen de la Puerta Hospital between June 2018 and June 2024 who were diagnosed with stage I, II, and III breast cancer after undergoing surgery made up the sample. **RESULTS:** 88% of patients were alive after 52 months; the average age was 55 years, 65.7% of the patients were postmenopausal, 48.5% of these patients corresponded to stage II, and there was a prevalence of the luminal subtype of 56.5% of the total patients evaluated, with histological grade 2 predominating in 45.5% of patients. The DFS in patients with low NLR (≤ 2.58 according to the ROC curve) was higher compared to patients with high NLR ($p = 0.003$). The NLR obtained a sensitivity of 37.1%, a specificity of 95.3%, a PPV of 81.3%, and NPV of 73.5%.

CONCLUSIONS: The NLR in patients with breast cancer who underwent surgery was a predictor of DFS. An NLR value of less than or equal to 2.58 is associated with a higher DFS in patients with breast cancer who underwent surgery.

Keywords: breast cancer, neutrophil/lymphocyte ratio, disease-free survival

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las causas más comunes de muerte en mujeres en todo el mundo¹. Según el Registro Hospitalario Nacional del Instituto Oncológico “INEN”, hubo 109.251 nuevos casos diagnosticados de cáncer durante los años 2000 y 2011. Las diez formas de cáncer que se diagnosticaron con mayor incidencia fueron las siguientes: cáncer de cuello uterino (16%), cáncer mamario (12,1%), cáncer gástrico (8%), neoplasias hematológicas-leucemias (5%), cáncer urinario-próstata (4%), cáncer de piel tipo melanoma (4%), pulmonar (4%), cáncer de colon y recto (4%), linfoma (3%) y cáncer tiroideo (3%)².

En consecuencia, cáncer de mama es uno de los cánceres más prevalentes. Debido a que los cánceres de mama y cáncer de cérvix son más comunes en las mujeres, las tasas de mortalidad son más altas en éstas en comparación que en los varones. Además, las tasas de mortandad en las personas mayores son más eminentes que las de las más jóvenes^{1,2}. La necesidad de implementar medidas especializadas se evidencia por las diferencias en los aspectos biológicos, sociales y culturales. Este tipo particular de neoplasia se caracteriza por tumores muy diversos en cuanto a sus rasgos clínicos y patológicos, así como a sus características moleculares^{3,4}.

En la actualidad, la complejidad médica y predictiva de los carcinomas mamarios que son comparables y uniformes en cuanto a sus componentes predictivos tradicionales, como la infiltración ganglionar, dimensión tumoral y el indicador de multiplicación celular^{4, 5, 6}, se establece a nivel molecular. Esto se consigue mediante la especificación de diversos multigenes atribuyendo dispersión biológica

y pronóstica^{5, 6}. En este momento, investigaciones de estos multigenes ha permitido, por una parte, vislumbrar el comportamiento de la biología del carcinoma mamario y, por otra, especificar pronóstico y las terapias para determinados pacientes. Ambos logros han sido posibles gracias al estudio de estos genes.

Es concebible diferenciar entre grupos de individuos que tienen pronósticos y patrones de recurrencia distintos⁵, y es posible observar variaciones en los genes entre los tipos de cáncer al examinar la patogénesis de enfermedad. Según la categorización molecular del carcinoma mamario, se hallan dos clasificaciones importantes: receptor de estrógenos positivo, que puede ser luminal A y B, y receptor de estrógenos negativo, que incluye los subtipos HER2 positivo y triple negativo⁶. Ambas categorías se distinguen entre sí.

El subtipo luminal A es el tipo de tumor más frecuente, representando 67% del cáncer mamario. Asimismo, consta de una elevada especificación genética asociada a receptores luminales y una baja multiplicación celular. Por otro lado, Luminal B, cuya prevalencia oscila entre el 12 y el 18%, se caracteriza por una menor cantidad de receptores estrogénicos y una mayor categoría de genes proliferativos^{4, 5, 6, 7}.

A nivel inmunohistoquímico, los tumores de mama Luminal A son HER2 negativos (HR+/HER2) e incluyen ER+/PR+, ER+/PR- y ER/PR+. Sin embargo, los cánceres de mama Luminal A son HER2-negativos. Su tratamiento complementario incluye un tratamiento hormonal, con o sin quimioterapia, según el tamaño tumoral, el número de adenopatías infiltradas y, más recientemente, una puntuación de recurrencia de 21 genes. Por otro lado, los tumores luminales B son más agresivos,

pueden estar enriquecidos con HER2 (HR+/HER2+) y constan de los siguientes subtipos inmunohistoquímicos: ER+/PR+, ER+/PR- y ER/PR+^{4,5,8}. Se recomienda que las pacientes con tumores Her2+ luminales B reciban quimioterapia junto con trastuzumab, seguido de un ciclo de trastuzumab de un año de duración y terapia endocrina de cinco años. Los subtipos de cáncer de mama luminal tienen un pronóstico favorable a corto plazo⁵ para las pacientes debido a su buena respuesta al tratamiento hormonal, aunque en algunos casos hay excepciones.

Con mayor frecuencia de recidivas locales y metástasis tempranas^{3,4}, el subtipo triple negativo se caracteriza por un peor pronóstico que los demás subtipos. Como resultado de los factores mencionados, los tumores de mama presentan una amplia muchas respuestas potenciales al tratamiento y progresión natural.

En la actualidad, multitud de investigaciones aportan pruebas para la clasificación de subtipos moleculares mediante el uso de **marcadores inmunohistoquímicos**. Este enfoque tiene la ventaja de ser rentable y de fácil acceso, a diferencia de la evaluación de los perfiles genéticos mediante **microarrays de ADNc**, que se limita a instalaciones muy sofisticadas^{7,8,9,10,11}.

La expresión del gen del receptor estrogénico, y cada gen interrelacionados (LIV1/ciclin D1) y las citoqueratinas (CK número 7, 8 y más) son características de los cánceres luminales mamarios, que son los tipos con superior sobrevida. Estos subtipos también son comparables al epitelio cercano a la luz de las glándulas mamarias⁴.

Se ha informado que los tumores están relacionados con la inflamación sistémica. La inflamación modifica la biología del tumor y la calidad de la respuesta inmune. Los linfocitos y los neutrófilos son células inmunitarias importantes que intervienen en la respuesta inflamatoria. También se han relacionado de forma independiente con el pronóstico de diversos tipos de cáncer¹².

El índice combinado, utilizando neutrófilos y el recuento de linfocitos en la forma de proporción N/I (NLR), se ha utilizado como un parámetro de coste eficaz de la inflamación o estrés sistémico^{13, 14}. El índice combinado también puede estar relacionado con el pronóstico en muchos tipos de cáncer, incluyendo tumores malignos del tracto gastrointestinal, el carcinoma hepatocelular, etc¹⁴. Existe una correlación entre un recuento elevado de neutrófilos y una tasa de supervivencia deficiente en individuos que padecen melanoma metastásico¹⁵, cáncer metastásico de células renales¹⁶ o cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Pero este índice NLR no solo se relaciona con entidades neoplásicas, sino también con el pronóstico de enfermedades no neoplásicas como nefropatía diabética¹⁷, espondilitis anquilosante¹⁸, signo de severa aterotrombosis y uso en predictor de riesgo cardiovascular^{19, 20}, insuficiencia renal, en pancreatitis así como en apendicitis aguda^{21, 22, 23}.

La asociación entre un valor alto de NLR y un pobre pronóstico es probablemente compleja y en gran medida poco clara, pero hay varias explicaciones posibles¹⁴.

Se ha postulado que un mecanismo multifactorial es responsable de las bajas tasas de supervivencia de los pacientes con un recuento elevado de neutrófilos, a pesar de que el origen de este fenómeno no se conoce por completo^{12, 13, 14}.

En primer lugar, los neutrófilos pueden inhibir el sistema inmunológico. Se ha demostrado que los neutrófilos inhiben la actividad citolítica de los linfocitos, células natural Killer y linfocitos T activados cuando se cultivan junto con linfocitos normales de donantes sanos. Este hallazgo da credibilidad al concepto de que los neutrófilos son responsables de este fenómeno¹⁶. Los neutrófilos asociados al tumor, a través de su acción enzimática, también promueven la remodelación de la matriz extracelular, lo que resulta en la autonomía del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el desplazamiento de las células del endotelio vascular, y segregación de las células tumorales^{24,25}.

A través de su actividad enzimática, los neutrófilos relacionados con tumores también estimulan los cambios del estroma extracelular. Esto resulta en disociación de las células tumorales, la emigración de las células endoteliales y asimismo liberar al factor de crecimiento de los fibroblastos (FCF). Los neutrófilos están relacionados con los tumores^{24, 25}. Además, aumentan las especies reactivas de oxígeno disminuyendo aún más las propiedades que promueven la adhesión de la matriz extracelular, así como la inhibición del proceso de apoptosis en células tumorales mediante la aceleración del factor nuclear (NF)- κ B^{26, 27}. Estos eventos finalmente resultan en la angiogénesis mejorada, crecimiento tumoral, y la progresión a un fenotipo metastásico.

La oncostatina M derivada de los neutrófilos ordena a las células de carcinoma mamario que liberen factor crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que a su vez potencia el desprendimiento y la invasividad de las células cancerosas, según las conclusiones de una investigación in vitro en la que se investigó la influencia de los neutrófilos infiltrados en el tumor sobre el comportamiento de las células del cáncer de mama²⁴.

Los linfocitos son un componente esencial de la inmunovigilancia del cáncer, responsable de inhibir el desarrollo de tumores. Los linfocitos T citotóxicos (CTL) son responsables de inducir la apoptosis como resultado de la interacción entre la molécula CD95L (ligando Fas) en los CTL y la molécula CD95 (Fas) que está dirigida específicamente hacia las células cancerosas^{28,29}. A la inversa, la apoptosis de los CTL por algunos tumores como los melanomas y carcinomas hepatocelulares se produce por la interacción del ligando Fas expresada por las células tumorales que eliminan a los linfocitos T que expresan Fas, de ese modo, la eliminación de las células T específicas del tumor. Por tanto, los linfocitos son un importante factor pronóstico en el melanoma, con niveles más altos asociados con un mejor sobrevida³⁰. En el cáncer de mama, los linfocitos infiltrantes de tumor están asociados con una mejor supervivencia y una mejor respuesta a la quimioterapia basada en antraciclina³¹.

Como se comentó en párrafos anteriores, la acumulación de estudios ha sugerido un vínculo fuerte entre la inflamación y el cáncer, y el pretratamiento de las células inflamatorias periféricas, incluyendo neutrófilos, linfocitos y monocitos, se han

asociado significativamente con la sobrevida de algunos cánceres y específicamente con el cáncer de mama.

ANTECEDENTES:

Xiao-Jian Ni³² y sus colegas llevaron a cabo una búsqueda científica con el fin de determinar si el cálculo del índice linfocito-monocitario previo a la administración de quimioterapia neoadyuvante podía predecir con exactitud el pronóstico de las pacientes con carcinoma mamario invasivo.

Se descubrió mediante análisis univariantes y multivariantes que los niveles más altos LMR (lymphocyte-to-monocyte ratio) $\geq 4,25$ se asociaron significativamente con sobrevida libre de enfermedad favorable, concluyendo que este índice sería un factor pronóstico.

Tal Grenader y sus colaboradores³³ realizaron un estudio con el propósito de examinar la correlación entre el índice N/L antes de la cirugía y la puntuación de recurrencia oncológica (OncotypeDX™) en pacientes con carcinoma mamario hormonosensible en estadio inicial. Sin embargo, investigadores no encontraron ninguna correlación clínica entre estos dos factores³³. El estudio se centró en el índice neutrófilo-linfocito.

En una línea similar, **Ji Chen et al.**³⁴ demostraron la precisión global del índice NLR en el diagnóstico de carcinoma mamario invasivo. También determinaron una conexión entre el índice NLR y la SG, la SLE. Además de ser uno de los primeros

metaanálisis realizados, este en concreto también contaba con un tamaño de muestra considerable de 4.294 pacientes.

Teniendo en cuenta el hecho de que un NLR elevado es un factor pronóstico y predictivo, se ha demostrado que un NLR elevado está altamente relacionado con tasas de supervivencia pobres entre las pacientes con carcinoma mamario. Igualmente, nuevos estudios han logrado determinar la importancia de este índice como predictor de mortalidad, e incluso lo han comparado a otros como el índice plaquetas/linfocitos^{35, 36}.

En Corea, **Noh, H** y colaboradores¹⁴, realizó una investigación retrospectiva con un total de 442 pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario. El estudio reveló que las pacientes con un NLR mayor ($>2,5$) tenían una SLE sustancialmente peor en comparación con las pacientes con un NLR menor ($\text{NLR} < 2,5$). Se demostró que la presencia de un NLR elevado, además de la presencia de receptores de estrógeno negativos y ganglios positivos, estaba relacionada de forma independiente con un pobre pronóstico.

Ma Y, Xhang J³⁷, en este estudio, recopilamos información de 203 pacientes que sufrieron cáncer de mama después de recibir terapia neoadyuvante estándar. Se concluyó en una relación significativa estadísticamente entre el índice monocito/linfocito y las tasas de respuesta patológica y la supervivencia en cáncer mamario en los análisis univariados y multivariados.

Osama M., Saud A., y colaboradores³⁸ realizaron una revisión de pacientes con cáncer mamario quienes recibieron con quimioterapia previa a cirugía del 2008-

2018. Fueron incluidos 50 pacientes. En el análisis univariado un alto índice linfocito/neutrófilo fue asociado con alta tasa de respuesta patológica completa y mejor pronóstico, siendo en este estudio el punto de corte de 2.55.

I. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO

¿El índice neutrófilos/linfocitos tiene algún valor predictivo de SLE en pacientes intervenidas de cáncer de mama quienes recibieron atenciones ambulatorias en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo de junio 2018 hasta junio del 2024?

1.2 JUSTIFICACIÓN

Esta investigación tiene como objetivo evaluar el valor predictivo de la relación neutrófilos/linfocitos (N/L) en pacientes con cáncer de mama atendidas en Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” entre junio de 2018 y junio de 2024. Este estudio, es de naturaleza observacional y analítica, analizará retrospectivamente la información de historias clínicas de pacientes con cáncer de mama invasivo, incluyendo todos los tipos intrínsecos, y evaluará el valor pronóstico del índice neutrófilo/linfocito en relación con la SLE de estas pacientes.

Por este motivo, es de suma importancia investigar este índice y su relación con las características que repercuten en la supervivencia global del paciente. El tipo de evaluación que se discute aquí proporciona información sobre la biología de cada caso único, así como sobre el pronóstico del individuo en cuestión. Por lo que respecta al nivel anatomopatológico, en general se considera que la respuesta completa a la quimioterapia está directamente relacionada con los niveles de SLE

y supervivencia global. Además, en cada una de las series de estudios realizados, los pacientes que lograron establecer una respuesta patológica tras recibir tratamiento oncológico obtuvieron un pronóstico más favorable³⁹.

Varios modelos incluyendo Oncotype DX® y MammaPrint se han introducido recientemente, y se aplican al subgrupo estratificado por estado de los receptores hormonales^{14,39}. Estos estudios evalúan el score de recurrencia y pronósticos en cáncer de mama, siendo la controversia en cuestión económica, ya que en nuestro país no tiene programas como evaluación de rutina para el cáncer de mama temprano. Si se tiene en cuenta que la casi totalidad de las pacientes padecen carcinoma de mama en etapas tempranas y ER-positivo, su uso generalizado puede suponer grandes gastos para los sistemas sanitarios.

A pesar de las afirmaciones de que los modelos han sido ordenados con frecuencia y ha mejorado la toma de decisiones clínicas, poco se sabe sobre su impacto en la práctica clínica. Estos hallazgos apoyan la necesidad de indicadores que no sólo son precisos, estandarizados o reproducibles, sino también baratos y fáciles de realizar.

Teniendo en cuenta que un conteo sanguíneo completo es un examen de rutina, el índice neutrófilo/linfocito puede ser una medida simple, conveniente de evaluar la respuesta inflamatoria, de igual manera, una alternativa más rápida y barata que otros factores pronósticos clásicos, especialmente en países como el nuestro, con un sistema de bajo financiamiento para la asistencia sanitaria.

De nuestro conocimiento, en nuestro país, no se han efectuado a la fecha estudios que evalúen dicho índice y su pronóstico con la sobrevida en cáncer de mama. Asimismo, el HACVP, es una institución que brinda atención a gran parte de la población del norte del país, recordando, nuestra alta pluralidad cultural y racial, pudiendo recabar una amplia cantidad muestral, siendo lo mencionado la justificación para el presente trabajo de investigación.

1.3 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar si el INL tiene algún valor predictivo en la SLE en pacientes con cáncer de mama operado en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo de junio 2018 hasta junio del 2024.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir las características clínico - anatomopatológicas de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la puerta” durante el periodo de junio 2018 hasta junio del 2024.
- Conocer el umbral de SLE y el área receiver operating characteristic (ROC) del índice neutrófilo/linfocito en pacientes con cáncer de mama operadas en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo de junio 2018 hasta junio del 2024.
- Investigar la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del INL en pacientes con cáncer de mama que fueron operadas en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la puerta” durante el periodo de junio 2018 hasta junio del 2024.

1.4 HIPÓTESIS

El índice neutrófilos/linfocitos tiene valor predictivo en SLE de pacientes operadas con cáncer de mama el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo de junio 2018 hasta junio del 2024.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Analítico - retrospectivo, correspondiente a pruebas diagnósticas.

2.2 POBLACIÓN

Estuvo formada por todas las pacientes adultas mayor de 18 años atendidas en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo de junio 2018 hasta junio del 2024, diagnosticadas con cáncer de mama estadios: I, II y III según TNM 8ta edición-

2.3 MATERIAL DE ESTUDIO

Historias clínicas correspondientes a pacientes con cáncer de mama operadas, que fueron atendidas en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo de junio 2018 hasta junio del 2024.

a) UNIDAD DE ANÁLISIS

Historias clínicas pertenecientes a pacientes mujeres con cáncer de mama operadas de mastectomía total o parcial, que fueron atendidas en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo de junio 2018 hasta junio del 2024 en el servicio de Oncología médica.

b) UNIDAD DE MUESTREO

Informe anatomía patológica de pieza quirúrgica, análisis de pacientes previo a cirugía que incluye hemograma completo.

2.4 MUESTRA:

a) MARCO MUESTRAL:

Listado de pacientes con cáncer de mama operadas: mastectomía total o parcial, que fueron atendidas en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo de junio 2018 hasta junio del 2024 en el servicio de Oncología médica.

b) TAMAÑO MUESTRAL

Un examen de los datos clínicos revela que hay un total de 99 casos de pacientes que fueron diagnosticadas con cáncer mamario entre los meses de junio de 2018 y junio de 2024. Estas personas constituirán el grupo en el que se centrará la investigación.

Fórmula para el cálculo del tamaño muestral en estudios sobre pruebas diagnósticas

$$n = (n'/4)(1+(1+2(r+1)/n'r(p2-p1)0.5)^2) \text{ donde,}$$

$$n' = (z\alpha((r+1)pq)0.5 - z\beta(rp1q1+p2q2)0.5)^2 / r(p2-p1)^2$$

$$P1: 0.79 \quad P2: 0.24$$

$$Q1: 0.19 \quad Q2: 0.76$$

$$z\alpha = 1.6 \text{ para un error llamado alfa de } 0,05$$

$$z\beta = 1.2 \text{ para un error codificado beta de } 0.10$$

n= controles

nr= casos

$r = 0.25/0.75 = 0.33$

$p = 0.65$ $Q = 0.35$

n' = 90 pacientes

c. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Se incluyeron 99 historias clínicas de pacientes mujeres adultas de entre 18 a 70 años con cáncer de mama ductal invasivo operadas en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo de junio 2018 hasta junio del 2024 en el “servicio de Oncología médica”.
- Estos individuos correspondieron a todos subtipos específicos de cáncer de mama: cáncer de mama, luminales (A/B); luminal B-Her2 sobreexpresado, triple negativo y Her2 sobreexpresado, según el informe anatomopatológico, estadios clínicos del I, II y III según TNM 8ta edición.
- Las pacientes fueron sometidas a cirugía de conservación o mastectomía radical de inicio cuya patología revele el subtipo intrínseco y las siguientes características: Tamaño, Ganglios linfáticos comprometidos,

presencia o no de infiltración vascular, linfática y perineural, márgenes quirúrgicos, respuesta patológica tras haber recibido quimioterapia neoadyuvante.

- Pacientes contaron con los datos de conteo sanguíneo completo incluyendo diferencial de leucocitos, antes de iniciar quimioterapia neoadyuvante o previo a la cirugía en estadios I, II y III según TNM 8ta edición.

d. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Historias clínicas de pacientes que hayan tenido controles fuera de la institución particular, en caso que haya pérdida del seguimiento, pérdida del material biológico, o aquellas pacientes que hayan recibido tratamiento incompleto.
- Historias de pacientes con enfermedad metastásica (Estadio clínico IV).
- Historias de pacientes que carezcan de datos de recuento de sangre antes de la quimioterapia.
- Historias clínicas de pacientes que presenten coexistencia de neoplasias hematológicas u otros trastornos hematológicos, infección activa, reciente diagnóstico de trombosis venosa, diagnóstico de VIH, o infección severa, trastornos autoinmunes y los pacientes en tratamiento reciente con esteroides que son influyentes para el estudio.

2.5 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:

Variables	según su naturaleza	Escala	Forma de registro	Definición operacional de Variables
Sobrevida libre de enfermedad (Variable dependiente)	Cuantitativa	Continua	Ficha de recolección	El intervalo entre la fecha del diagnóstico al tiempo hasta que el paciente experimenta una recidiva o fallece como consecuencia de la misma enfermedad es el que se considera remisión completa.
Diagnóstico de cáncer de mama temprano operado	Cualitativa		Ficha de recolección	Paciente diagnosticadas con biopsia de cáncer de mama en estadio clínico I, II según TNM 8va edición, tributarias de cirugía en primera intención sea cirugía de conservación o mastectomía.

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Índice neutrófilo/linfocito (Variable independiente)	<i>Cuantitativa</i>	<i>Continua</i>	Ficha de recolección	La división entre el recuento absoluto de neutrófilos sobre el de linfocitos es la unidad de medida de esta característica. Se determinará el óptimo valor de corte de acuerdo a la curva ROC (Característica Operativa del Receptor).
--	---------------------	-----------------	----------------------	---

COVARIABLES:

DEMOGRÁFICAS

Variable	Tipo	Escala	Forma de registro
Edad	Numérica	Años	Ficha de recolección
Estatus menopáusico	Categoría	Premenopáusica/Posmenopáusica	Ficha de recolección

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

Variable	Tipo según su naturaleza	Escala de medición	Forma de registro
Estadio clínico	Numérica	I, II, III según clasificación TNM 8ta edición	Ficha de recolección
Compromiso ganglionar	Categoría	Sí/No	Ficha de recolección

Subtipo-intrínseco	Categoría	Luminales (A/B); Her2 sobreexpresado y triple negative.	Ficha recolección
Grado histológico	Categoría	1/2 bajo grado 3 Alto grado	Ficha de recolección

2.6 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Se ejecutó un análisis retrospectivo, observacional, de pruebas-diagnósticas. El banco de datos del Servicio de Estadística del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta fue consultada y se obtuvo la lista de pacientes con cáncer de mama operadas

durante el periodo de junio 2018 hasta junio del 2024 y fueron atendidas en el servicio de Oncología médica.

Estas pacientes habrán sido diagnosticadas con cáncer de mama invasor de todos los subtipos intrínsecos⁴⁰; este diagnóstico se confirmará en biopsias que fueron sometidas a estudios inmunohistoquímicos.

Se discutirán las características de los tumores, incluyendo su estadio clínico y la respuesta anatomopatológica después de recibir quimioterapia previa a la cirugía, junto con información relativa a la edad de las pacientes, antecedentes familiares oncológicos y estado menopáusico. Además, se registrarán datos de laboratorio: hemograma completo que incluya el recuento total de leucocitos, hemoglobina, y

plaquetas; bioquímico completo en la ficha de recolección (Anexos)

La técnica documental, que consiste en investigar fuentes secundarias, servirá como método de recogida de datos, y el instrumento que se utilizará será el formulario de recogida de datos.

El hecho de que el investigador sea quien lleve a cabo la recopilación de datos es un punto esencial, ya que garantiza la exactitud de la información recogida.

2.7 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Una ficha de recolección creada en una hoja de cálculo de Excel se utilizó para organizar los datos obtenidos. Los datos fueron exportados al programa SPSS versión 23 para su respectivo procesamiento.

Se emplearon la prueba t de Student y X^2 , conocida como “Chi-cuadrado”. Se considerará significativo un nivel de significación igual o menor de “ $p < 0,05$ ”, y extremadamente significativo un nivel de significación de “ $p < 0,001$ ”.

Para encontrar el punto de corte del INL, en el cual se alcanzan la S y la E máximas, se empleó un “análisis-curva receiver operating characteristic” (ROC). También se analizó la habilidad discriminadora de la prueba diagnóstica mediante la medición del área bajo la curva (AUC). La sensibilidad (S), la especificidad (S), el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) del INL fueron determinados mediante cálculos. Se empleó el programa informático SPS versión 24.0.

2.8 ASPECTOS ÉTICOS

Los principios éticos de la declaración de Helsinki fueron respetados en la investigación actual. Por medio de su comité de investigación, la Universidad Privada Antenor Orrego (RD N° 063-2024-CTM-CIENCIAS-EPG-UPAO) aprobó el proyecto de investigación actual. El anonimato de los datos que podrían identificar a algún paciente se mantuvo.

Así mismo, por considerarse de tipo analítico retrospectivo, no experimental, no se vulneró la integridad de ninguna paciente; y se manejó de forma confidencial toda información obtenida de acuerdo a la Declaración de Helsinki en su 64ª edición.

III.RESULTADOS

Durante el periodo comprendido de junio 2018 a junio de 2024 se estudiaron 99 pacientes.

Tabla 1

“Características clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer de mama operado, atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018 hasta junio del 2024”

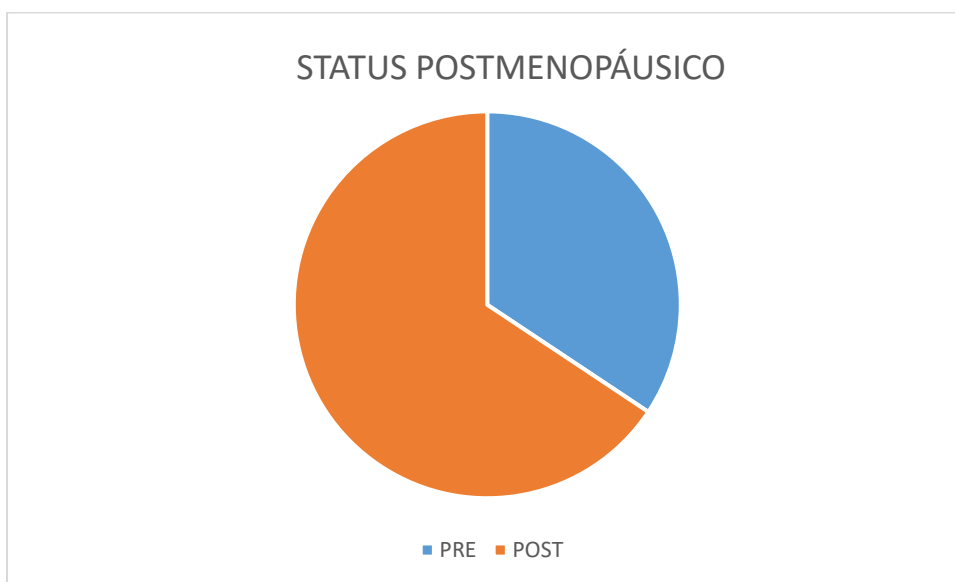
Características clínicas y patológicas		Total de pacientes	
		Nº	%
Edad	X ± S	55.4 ± 12.0	
	Total	99	100%
Estatus menopáusico	Pre	34	34.3%
	Pos	65	65.7%
	Total	99	100%
Estadio clínico	I	12	12.1%
	II	48	48.5%
	III	39	39.4%
	Total	99	100%
Compromiso ganglionar	Si	55	55.6%
	No	44	44.4%
	Total	99	100%
Subtipo intrínseco de cáncer de mama	Luminal B	33	33.3%
	Triple negativo	24	24.2%
	Luminal A	23	23.2%
	Her2 Puro	10	10.1%
	Luminal B HER2	9	9.1%
	Total	99	100%
Grado histológico	G1	16	16.2%
	G2	45	45.5%
	G3	38	38.4%
	Total	99	100%

En la Tabla 1 se evidencia que la edad promedio que tienen los pacientes es de 55 años con una desviación típica de 12 años. El estatus menopáusicos es del 34.3% en pre y del 65.7% en el postmenopáusicos. Respecto al estadio clínico, el 48.5% presentan estadio II, seguido del 39.4% con estadio III y por último el estadio I con el 12.1%. Los pacientes prevalecen el subtipo luminal B (33.3%) seguido del 24.2% que presentan cáncer triple negativo y los pacientes con subtipo intrínseco luminal A representado por el 23.2%.

Un 55.6% de paciente tenían infiltración ganglionar, mientras que el 44.4% no contaba con infiltración ganglionar. En los pacientes prevalecen el grado histológico G2 (45.5%) seguido del 38.4% que tienen G3 y por último el grado histológico G1 (16.2%).

Figura 1

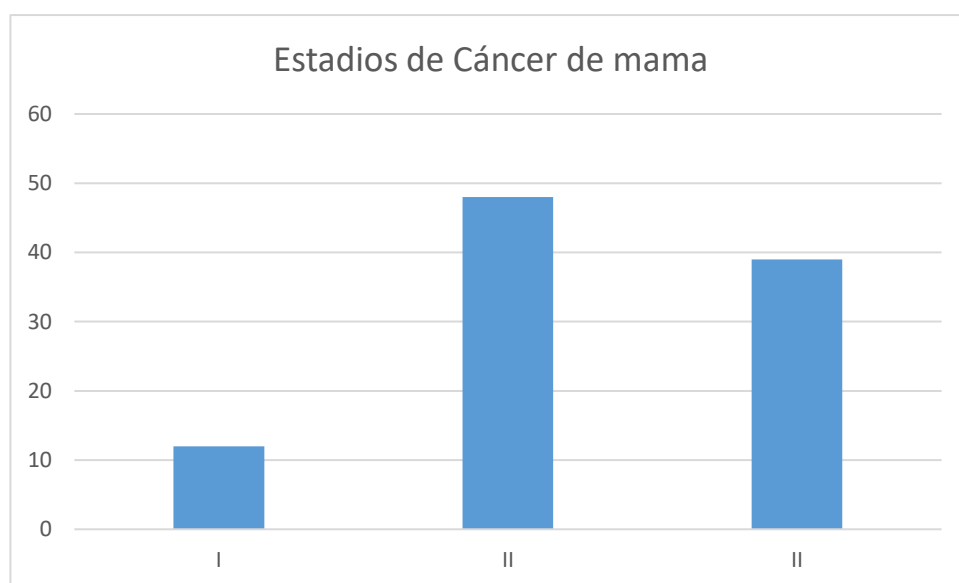
“Status menopáusico de los pacientes con cáncer de mama operado, atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018 hasta junio del 2024”



En la figura 1 se observa que existe una mayor prevalencia en las pacientes con status postmenopáusico que las pacientes mujeres premenopáusicas.

Figura 2

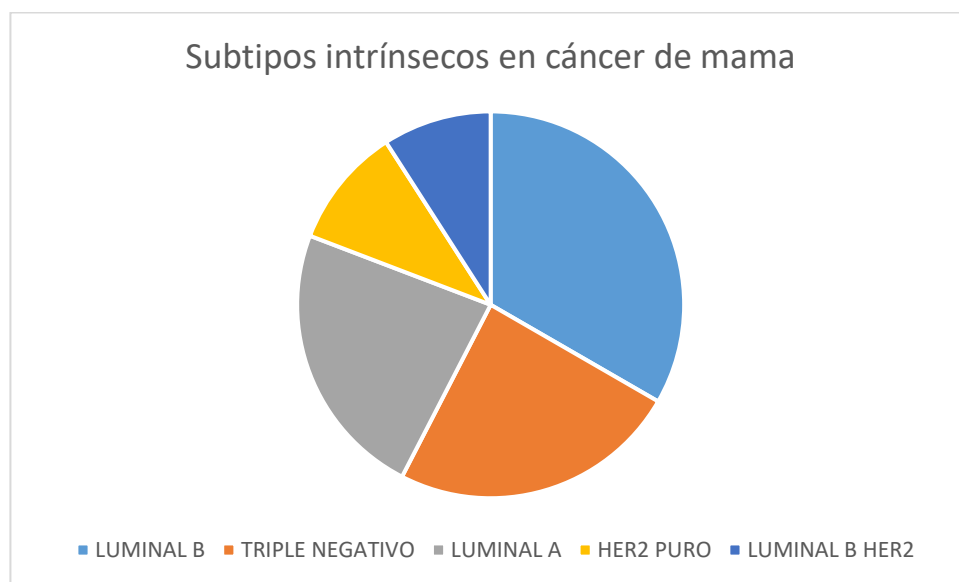
“Estadio clínico de enfermedad de los pacientes con cáncer de mama operado, atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018 hasta junio del 2024”



En la figura 2, se observa que existe una mayor prevalencia del estadio clínico II en comparación con los estadios I y III de enfermedad por cáncer de mama.

Figura 3

“Subtipos intrínsecos en cáncer de mama operado de pacientes atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018-junio del 2024”



En la figura 3, se observa que existe una mayor prevalencia de subtipos intrínsecos Luminal B, triple negativo y Luminal A, en comparación con los subtipos intrínsecos Her 2 puro y Luminal B her 2 sobreexpresado.

Tabla 2

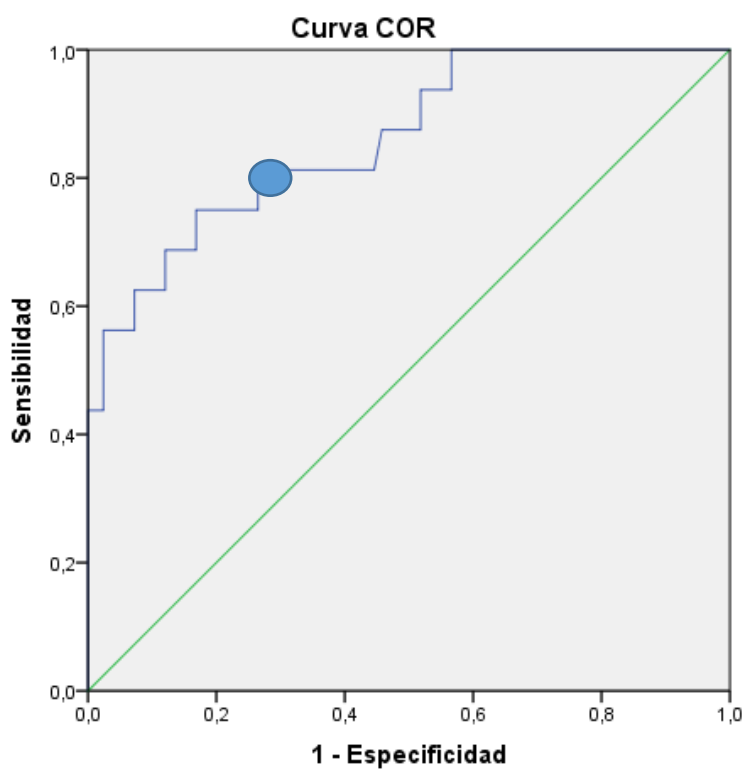
“Área bajo la Curva ROC del índice neutrófilo/linfocito para predecir sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama operado, atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018 -junio del 2024.”

Área bajo la curva				
Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,862	0,052	0,000	0,760	0,964

En la tabla 2 se observa que el área bajo la curva es 0.862 (86.2%) que indica la capacidad de la prueba para discriminar correctamente, siendo significativo al 5% de significancia, también se demuestra que el intervalo se encuentra entre 0.760 y 0.964 la cual son superiores al 50%, por lo cual es una prueba significativa.

Figura 4

“Curva ROC del índice neutrófilo/linfocito para predecir sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama operado, atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018-junio del 2024”.



En la curva ROC se quiere denotar el punto que tenga una mejor sensibilidad con una menor proporción de falsos positivos, en este caso el mejor punto de corte es el que se encuentra mas a la izquierda y el más superior (señalado en círculo). En este caso según las coordenadas de la curva ROC, el punto de corte seria **2.58** con una sensibilidad de 0.813 y 1 menos especificidad de 0.265.

Tabla 3

“Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del INL para SLE en pacientes con cáncer de mama operado, atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018-junio del 2024”.

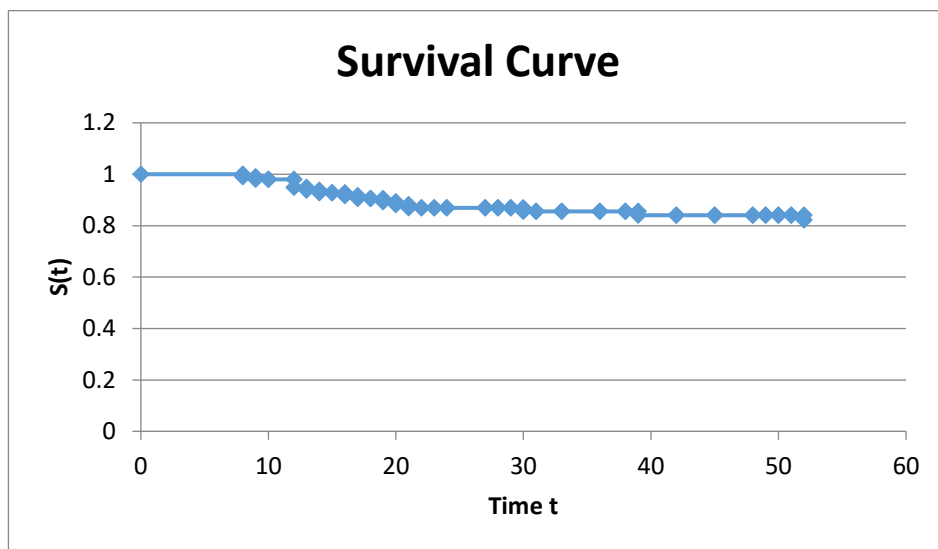
Índice neutrófilo/linfocito como valor pronóstico	Recurrencia		Total
	Si	No	
Menor sobrevida	13	3	16
Mayor sobrevida	22	61	83
Total	35	64	99
Sensibilidad =	37.1%		
Especificidad =	95.3%		
Valor predictivo positivo =	81.3%		
Valor predictivo negativo =	73.5%		

En la Tabla 3 se observa que la probabilidad de que el índice neutrófilo/linfocito como valor pronóstico identifique a las pacientes con menor sobrevida libre de enfermedad a aquellas pacientes que efectivamente tuvieron recurrencia en la enfermedad es del **37.1%**, así también la probabilidad de que el índice neutrófilo/linfocito como valor pronóstico identifique a las pacientes con cáncer de mama con mayor sobrevida libre de enfermedad a aquellos que efectivamente no tuvieron recurrencia en la enfermedad es del **95.3%**.

La probabilidad de que el índice neutrófilo/linfocito menor de 2.58 identifique a pacientes con menor sobrevida libre de enfermedad es del **81.3%**, así también la probabilidad de que índice neutrófilo/linfocito mayor de 2.58 identifique a pacientes con mayor sobrevida libre de enfermedad es del **73.5%**.

Figura 5

“SLE en pacientes con cáncer de mama operado, atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018- junio deL 2024”



Se realizó el análisis de Kaplan Meier, análisis de supervivencia para las pacientes con cáncer de mama operadas en nuestro estudio, hallándose a 52 meses, la probabilidad de supervivencia es del 88%.

Tabla 4

“Análisis de Regresión de Cox para factores como edad, subtipo intrínseco, número de ganglios e INL en pacientes con cáncer de mama operado, atendidas en Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo de junio 2018- junio del 2024”

Cox Regression								
Overall Fit			Parameters					
Chi-sq	0.47550841		Alpha	0.05				
df	3		Iter	20				
p-value	0.9242382							
	<i>coeff</i>	<i>s.e.</i>	<i>converge</i>	<i>LL</i>	<i>LL0</i>	<i>Cov Matrix</i>		
EDAD	-0.0135445	0.02143408	-2.98428E-13	-69.588516	-69.82627	0.00045942	-0.0003734	-0.000397
SUBTIPO								
INTRINSECO	-0.0320473	0.19179768	-1.15463E-14			-0.0003734	0.03678635	-0.0028302
GANGLIOS	0.07214087	0.35169909	-1.06581E-14			-0.000397	-0.0028302	0.12369225
	<i>b</i>	<i>s.e.</i>	<i>p-value</i>	<i>lower</i>	<i>upper</i>	<i>exp(b)</i>	<i>lower</i>	<i>upper</i>
EDAD	-0.0135445	0.02143408	0.527443169	-0.0555545	0.02846553	0.98654682	0.94596046	1.02887455
SUBTIPO								
INTRINSECO	-0.0320473	0.19179768	0.867299786	-0.4079639	0.3438692	0.96846073	0.6650029	1.41039415
GANGLIOS	0.07214087	0.35169909	0.837477587	-0.6171767	0.76145843	1.07480674	0.53946537	2.14139702
p-value	3.0227E-05							
	<i>coeff</i>	<i>s.e.</i>	<i>converge</i>	<i>LL</i>	<i>LL0</i>	<i>Cov Matrix</i>		
INDICE N/L	-2.2896067	0.643216959	4.1633E-15	-61.12453	-69.82627	0.41372806		
	<i>b</i>	<i>s.e.</i>	<i>p-value</i>	<i>lower</i>	<i>upper</i>	<i>exp(b)</i>	<i>lower</i>	<i>upper</i>
INDICE N/L	-2.2896067	0.643216959	0.00037139	-3.5502888	-1.0289247	0.10130629	0.02871635	0.3573911

Se ejecutó un análisis de regresión de Cox, para variables como edad, subtipo intrínseco, número de ganglios e INL. Si bien no es estadísticamente significativo para edad, subtipo y número de ganglios con un p de 0.92; al analizar los exponenciales como función de riesgo, sí se evidencia que al tener mayor número de ganglios infiltrados existe un riesgo de 7% incida en menor SLE en las pacientes con cáncer de mama. En cambio, tener un INL menor de 2.58 se asociaba con una mayor SLE siendo estadísticamente significativo (p: 0.0003).

IV. DISCUSIÓN

El cáncer de mama es actualmente una de las enfermedades con mayores tasas de morbimortalidad, que más que afecta a mujeres a nivel mundial³⁷. Hoy en día existen nuevos tratamientos para el cáncer de mama, sin embargo, los pacientes continúan experimentando recurrencia y metástasis, con serios efectos en su calidad de vida. Es importante, contar con biomarcadores que puedan predecir los resultados de tratamiento y la supervivencia del paciente, así poder identificar cuáles tipos de pacientes se benefician mayormente de cada tratamiento.

En todos los estadios para la formación tumoral, se encuentra demostrado la afectación por la inflamación, y aquello conlleva el desarrollo de los tumores y promoción de las metástasis. El índice neutrófilo linfocito es un importante indicador de la respuesta inflamatoria ejercida en el pronóstico del cáncer colonrectal, cáncer gástrico, pulmonar y de otros tumores malignos⁴¹.

Existen algunos marcadores de alto costo, que ayudan a evaluar el pronóstico en esta enfermedad⁴², actualmente en nuestra institución no contamos con ello. Estos hallazgos apoyan la necesidad de indicadores que no sólo son precisos, estandarizados o reproducibles, sino también baratos y fáciles de realizar.

Se analizaron 99 historias clínicas de pacientes con una edad promedio de 55 años. Con respecto a status menopáusico, se evidencian que hay mayor prevalencia de pacientes postmenopáusicas que pacientes premenopáusicas.

Según una investigación de *Lao et al.*, las pacientes con cáncer de mama hormonosensibles en estadio I-III tienen un mayor riesgo de presentar cáncer de

mama metastásico. La edad aumentó el riesgo de recurrencia y metástasis en mujeres con enfermedad con receptores hormonales negativos, pero no en el caso de cánceres hormonosensibles.

Respecto a los subtipos intrínsecos del cáncer mamario, se evidencia que en nuestro estudio prevalecen los subtipos intrínsecos luminal B, triple negativo y Luminal A. Según *Jorgensen y colaboradores*, la mayor prevalencia de subtipos intrínsecos es principalmente aquellos con receptores hormonales positivos⁴³ y la mayoría de estos pacientes son sensibles a tratamiento recibido y de mejor pronóstico.

Asimismo, en este estudio, se evidencia una prevalencia de enfermedad con infiltración ganglionar en un 55.6%. *Liam y colaboradores*⁴⁴, luminal B HER2 y luminal B fueron los subtipos con un mayor porcentaje de afectación ganglionar y afectación ganglionar de alto volumen (≥ 4 ganglios linfáticos positivos) que el luminal A. La afectación ganglionar parece estar asociada con una peor supervivencia en mujeres con los subtipos luminal B, luminal HER2 y triple negativo, pero no con el subtipo luminal A, sin embargo, en este estudio se realizó un “análisis de regresión de Cox” para variables como subtipo intrínseco y número de ganglios, si bien se encontró que existe un riesgo del 7% en menor supervivencia con mayor número de ganglios, esto no fue significativo.

Investigaciones recientes sugieren que la inflamación puede ser responsable de la resistencia a quimioterapia e incluso puede estar involucrada en la recurrencia y metástasis del cáncer de mama⁴⁵.

Además, se ha demostrado que la presencia de un infiltrado linfocitario en varios tipos de tumores podría considerarse un predictor de un resultado favorable⁴⁶. En el cáncer de mama, los linfocitos infiltrantes se asocian con una mejor supervivencia, una mejor respuesta a la quimioterapia basada en quimioterapia como los antraciclínicos, así como una mejor respuesta a la quimioterapia previa a la cirugía.

Varios estudios investigaron la relación entre la inflamación sistémica y la supervivencia al cáncer de mama, informando una asociación significativa entre una supervivencia más corta y una concentración elevada de biomarcadores inflamatorios circulantes, como el amiloide A sérico (SSA) y la “proteína C reactiva” sistémica (PCR) y interleucina-6 sérica⁴⁶.

El INL es un marcador disponible de forma rutinaria de la respuesta inflamatoria sistémica. Recientemente se ha demostrado que este índice influye negativamente en el resultado clínico en diversas entidades cancerosas⁴⁷.

Templeton et. al.⁴⁸ demostraron en un metaanálisis con 40.559 pacientes, que un punto de corte de 4 para el INL sería un factor que pudiera pronosticar la supervivencia global en varios tipos de cáncer (colangiocarcinoma, páncreas, ovario, sarcoma, entre otros).

Noh y colaboradores¹⁴ demostraron que los pacientes con NLR igual o superior a 2,5 presentaban una tasa de supervivencia específica de la enfermedad significativamente menor que los pacientes con NLR inferior a 2,5 en un estudio a 5 y 10 años.

Además, los pacientes con un NLR mayor igual o superior a 2,5 se asociaron con un mayor estadio T, una edad más joven, un estado de HER2 positivo y una mayor

mortalidad específica de la enfermedad [17]. Por otro lado, **Azab y colegas**²² dividieron a los pacientes incluidos en su análisis en cuatro cuartiles; el cuartil NLR más alto (NLR > 3,3) tuvo tasas de mortalidad a 1 y 5 años más altas en comparación con aquellos en el cuartil más bajo (NLR < 1,8).

En nuestro estudio se encontró al realizar la curva ROC, un índice neutrófilo/linfocito menor a **2.58**, con una sensibilidad de 0.813 y especificidad de 0.265; tiene una probabilidad del 95.3%.de que este índice identifique a pacientes con mayor sobrevida libre de enfermedad y sea un valor pronóstico en pacientes con cáncer de mama operadas, siendo estadísticamente significativo.

Además, nuestros datos son consistentes con estudios previos realizados en una variedad de neoplasias malignas, incluidos cánceres gastrointestinales, cánceres ginecológicos, cáncer de pulmón, cánceres urológicos y sarcoma de tejidos blandos, en los que se ha informado que el NLR tiene un valor pronóstico⁴⁹.

Se pueden identificar algunas limitaciones en nuestro estudio. Es un análisis retrospectivo en una sola institución, con un pequeño número de pacientes. Además, en nuestro análisis no se tuvieron en cuenta otras condiciones que pueden afectar potencialmente la medición del NLR, como algunas comorbilidades de los pacientes: diabetes, hipertensión, síndrome metabólico, antecedentes quirúrgicos, las pruebas de función tiroidea anormales, el tabaquismo, alcoholismo, enfermedades cardiovasculares⁵⁰.

Finalmente, el INL es un marcador de inflamación económico, asequible y disponible que podría integrarse con otros factores, como el recuento de plaquetas, neutrófilos, albúmina o proteína C reactiva.

V. CONCLUSIONES

1. El índice neutrófilos/linfocitos (INL) en las pacientes con cáncer de mama operadas representó un predictor para SLE. Pacientes con valores de INL menor o igual a 2.58 poseen una mayor SLE en comparación con aquellas pacientes con INL bajo.
2. Las pacientes tuvieron una edad promedio de 55 años, existe un 65.7% de pacientes postmenopáusicas, el 48.5% de estas pacientes corresponden a un estadio II, y hay una prevalencia del subtipo luminal tanto A como B que corresponde a un 56.5% del total de las pacientes evaluadas, predominando el grado histológico 2 en un 45.5% de pacientes.
3. El punto de corte del INL es del 2.58 siendo el área de la curva ROC de un 86.2% lo cual es estadísticamente positivo para predecir SLE en pacientes con cáncer de mama operado.
4. El índice neutrófilo/linfocito obtuvo una sensibilidad del 37.1%, una especificidad del 95.3%, un VPP del 81.3%, y un VPN del 73.5% para predecir SLE en pacientes con cáncer de mama operado.

VI. RECOMENDACIONES

- 1.** Para reducir el sesgo de información, se aconsejan estudios prospectivos debido a las limitaciones en la recopilación de datos en las historias clínicas.
- 2.** Para determinar su relación con el índice neutrófilo/linfocito, se recomienda llevar a cabo más investigaciones que involucren una mayor cantidad de pacientes con otras características clínicas, como una mayor proporción de pacientes premenopáusicas.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Analysis of the Peruvian Health Situation. Lima, Perú: Department of Epidemiology - Ministry of Health (Internet). 2010. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/publicaciones/pub_asis/asis25.pdf.
2. Control, C. (2015, July 28). *Plan Esperanza: A model for cancer prevention and control in Peru - Cancer Control*. Cancer Control. <http://www.cancercontrol.info/cc2015/plan-esperanza-a-model-for-cancer-prevention-and-control-in-peru/>
3. Mendoza-del Solar, G., & Cervantes-Pacheco, F. (2019). Cáncer de mama triple negativo. *Revista De La Sociedad Peruana De Medicina Interna*, 27(2), 75-78. <https://doi.org/10.36393/spmi.v27i2.144>
4. Arrechea Irigoyen, M., Vicente García, F., Córdoba Iturriagagoitia, A., Ibáñez Beroiz, B., Santamaría Martínez, M., & Guillén Grima, F. (2011, August). Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*, 34(2), 219–233. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272011000200008>
5. Garcés Milko, Pinto Joseph, Gómez Henry.(2012). Influencia de los subtipos de cáncer de mama determinados por inmunohistoquímica en la recurrencia local y a distancia en pacientes sometidas a cirugía como tratamiento inicial. *Carcinos* 2012; 2 (1): 1-10.
6. Imigo G., F., Mansilla S., E., Delama G., I., Poblete S., M. T., & Fonfach Z., C. (2011). Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cuadernos De Cirugía*, 25(1), 67–74. <https://doi.org/10.4206/cuad.cir.2011.v25n1-10>

7. Holowatyj, A. N., Ruterbusch, J. J., Ratnam, M., Gorski, D. H., & Cote, M. L. (2016, June). HER2 status and disparities in luminal breast cancers. *Cancer Medicine*, 5(8), 2109–2116. <https://doi.org/10.1002/cam4.757>
8. Engstrøm, M. J., Opdahl, S., Hagen, A. I., Romundstad, P. R., Akslén, L. A., Haugen, O. A., Vatten, L. J., & Bofin, A. M. (2013, July 31). Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 140(3), 463–473. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2647-2>
9. Wang, Z. (2015, October). Personalized medicine: the future of breast cancer management. *Breast Cancer Management*, 4(5), 251–253. <https://doi.org/10.2217/bmt.15.18>
10. Nevins, J. R., Huang, E. S., Dressman, H., Pittman, J., Huang, A. T., & West, M. (2003, August 19). Towards integrated clinico-genomic models for personalized medicine: combining gene expression signatures and clinical factors in breast cancer outcomes prediction. *Human Molecular Genetics*, 12(suppl 2), R153–R157. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg287>
11. MJ. Sontrop, H., JT. Reinders, M., & D. Moerland, P. (2016, June 3). Breast cancer subtype predictors revisited: from consensus to concordance? *BMC Medical Genomics*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s12920-016-0185-6>
12. Diakos, C. I., Charles, K. A., McMillan, D. C., & Clarke, S. J. (2014, October). Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *The Lancet Oncology*, 15(11), e493–e503. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70263-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70263-3)
13. Sørliie, T., Tibshirani, R., Parker, J., Hastie, T., Marron, J. S., Nobel, A., Deng, S., Johnsen, H., Pesich, R., Geisler, S., Demeter, J., Perou, C. M., Lønning, P. E.,

Brown, P. O., Børresen-Dale, A. L., & Botstein, D. (2003, June 26). Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(14), 8418–8423. <https://doi.org/10.1073/pnas.0932692100>

14. Noh, H., Eomm, M., & Han, A. (2013). Usefulness of Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Disease-Specific Survival in Breast Cancer Patients. *Journal of Breast Cancer*, *16*(1), 55. <https://doi.org/10.4048/jbc.2013.16.1.55>

15. Schmidt, H., Suci, S., Punt, C. J., Gore, M., Kruit, W., Patel, P., Lienard, D., von der Maase, H., Eggermont, A. M., & Keilholz, U. (2007, April 20). Pretreatment Levels of Peripheral Neutrophils and Leukocytes As Independent Predictors of Overall Survival in Patients With American Joint Committee on Cancer Stage IV Melanoma: Results of the EORTC 18951 Biochemotherapy Trial. *Journal of Clinical Oncology*, *25*(12), 1562–1569. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.09.0274>

16. Atzpodien, J., Royston, P., Wandert, T., & Reitz, M. (2003, February). Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *British Journal of Cancer*, *88*(3), 348–353. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600768>

17. Sankar, D. M. U. (2020, February 22). Association of Neutrophil Lymphocyte ratio with Diabetic Nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Medical Science and Clinical Research*, *08*(02). <https://doi.org/10.18535/jmscr/v8i2.120>

18. Coskun, B. N., Oksuz, M. F., Ermurat, S., Tufan, A. N., Orucoglu, N., Dogan, A., Dalkilic, E., & Pehlivan, Y. (2014, September 9). Neutrophil lymphocyte ratio can be a valuable marker in defining disease activity in patients who have started

anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for ankylosing spondylitis. *European Journal of Rheumatology*, 1(3), 101–105.

<https://doi.org/10.5152/eurjrheumatol.2014.034>

19. Uthamalingam, S., Patvardhan, E. A., Subramanian, S., Ahmed, W., Martin, W., Daley, M., & Capodilupo, R. (2011, February). Utility of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*, 107(3), 433–438.

<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.09.039>

20. Celikbilek, M., Dogan, S., Ozbakir, O., Zararsiz, G., Küçük, H., Gürsoy, S., Yurci, A., Güven, K., & Yücesoy, M. (2013, January). Neutrophil–Lymphocyte Ratio as a Predictor of Disease Severity in Ulcerative Colitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 27(1), 72–76.

<https://doi.org/10.1002/jcla.21564>

21. Biyik, M., Ucar, R., Solak, Y., Gungor, G., Polat, I., Gaipov, A., Cakir, O. O., Ataseven, H., Demir, A., Turk, S., & Polat, H. (2013, April). Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 25(4), 435–441.

<https://doi.org/10.1097/meg.0b013e32835c2af3>

22. Azab, B., Jaglall, N., Atallah, J. P., Lamet, A., Raja-Surya, V., Farah, B., Lesser, M., & Widmann, W. D. (2011, August). Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse outcomes of Acute Pancreatitis. *Pancreatology*, 11(4), 445–452.

<https://doi.org/10.1159/000331494>

23. Markar, S., Karthikesalingam, A., Falzon, A., & Kan, Y. (2010, January). The Diagnostic Value of Neutrophil: Lymphocyte Ratio in Adults with Suspected Acute

Appendicitis. Acta Chirurgica Belgica, 110(5), 543–547.
<https://doi.org/10.1080/00015458.2010.11680673>

24. Aizawa M, Gotohda N, Takahashi S, Konishi M, Kinoshita T. Predictive value of baseline neutrophil/lymphocyte ratio for T4 disease in wall-penetrating gastric cancer. *World J Surg* 2011; 35:2717-22.

25. Bhatti, I., Peacock, O., Lloyd, G., Larvin, M., & Hall, R. I. (2010, August). Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *The American Journal of Surgery*, 200(2), 197–203.
<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.08.041>

26. Tomita M, Shimizu T, Ayabe T, Yonei A, Onitsuka T. (2011). Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 31: 2995-8.

27. Lee YY, Choi CH, Kim HJ, Kim TJ, Lee JW, Lee JH, et al. (2012). Pretreatment neutrophil:lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer Res* 32: 1555-61.

28. Yamanaka, T., Matsumoto, S., Teramukai, S., Ishiwata, R., Nagai, Y., & Fukushima, M. (2007). The Baseline Ratio of Neutrophils to Lymphocytes Is Associated with Patient Prognosis in Advanced Gastric Cancer. *Oncology*, 73(3–4), 215–220. <https://doi.org/10.1159/000127412>

29. Strand, S., & Galle, P. R. (1998, February). Immune evasion by tumours: involvement of the CD95 (APO-1/Fas) system and its clinical implications. *Molecular Medicine Today*, 4(2), 63–68.
[https://doi.org/10.1016/s1357-4310\(97\)01191-x](https://doi.org/10.1016/s1357-4310(97)01191-x)

- 30.** Mahmoud, S. M., Paish, E. C., Powe, D. G., Macmillan, R. D., Grainge, M. J., Lee, A. H., Ellis, I. O., & Green, A. R. (2011, May 20). Tumor-Infiltrating CD8+ Lymphocytes Predict Clinical Outcome in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(15), 1949–1955. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.30.5037>
- 31.** West, N. R., Milne, K., Truong, P. T., Macpherson, N., Nelson, B. H., & Watson, P. H. (2011, December). Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Research*, 13(6). <https://doi.org/10.1186/bcr3072>
- 32.** Ni, X. J., Zhang, X. L., Ou-Yang, Q. W., Qian, G. W., Wang, L., Chen, S., Jiang, Y. Z., Zuo, W. J., Wu, J., Hu, X., & Shao, Z. M. (2014, November 5). An Elevated Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Predicts Favorable Response and Prognosis in Locally Advanced Breast Cancer following Neoadjuvant Chemotherapy. *PLoS ONE*, 9(11), e111886. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111886>
- 33.** Grenader, T., Plotkin, Y., & Geffen, D. B. (2015). The Preoperative Neutrophil/Lymphocyte Ratio Does not Correlate with the 21-Gene Recurrence Score in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Patients. *Oncology Research and Treatment*, 38(1–2), 24–27. <https://doi.org/10.1159/000370341>
- 34.** Chen, J., Deng, Q., Pan, Y., He, B., Ying, H., Sun, H., Liu, X., & Wang, S. (2015, January). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio*, 5(1), 502–507. <https://doi.org/10.1016/j.fob.2015.05.003>
- 35.** Azab, B., Shah, N., Radbel, J., Tan, P., Bhatt, V., Vonfrolio, S., Habeshy, A., Picon, A., & Bloom, S. (2013, January 3). Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality

in breast cancer patients. *Medical Oncology*, 30(1).
<https://doi.org/10.1007/s12032-012-0432-4>

36. Kumar, R., Geuna, E., Michalarea, V., Guardascione, M., Naumann, U., Lorente, D., Kaye, S. B., & de Bono, J. S. (2015, February 26). The neutrophil–lymphocyte ratio and its utilisation for the management of cancer patients in early clinical trials. *British Journal of Cancer*, 112(7), 1157–1165.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2015.67>

37. Ma Y, Zhang J, Chen X. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio is Associated with the Poor Prognosis of Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Manag Res*. 2021 Feb 16;13:1571-1580. doi: 10.2147/CMAR.S292048. PMID: 33623436; PMCID: PMC7896736.

38. Osama M., Saud a., Shouq K., Venumadhavi G., Ling W., Jatin R.m Daniel I. Impact of pre-treatment lymphocyte monocyte ratio and neutrophil lymphocyte ratio on pathologic response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *JCO* 2021, 39 (15): 1-15.
https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e1262

39. Buzdar, A. U., Valero, V., Ibrahim, N. K., Francis, D., Broglio, K. R., Theriault, R. L., Puztai, L., Green, M. C., Singletary, S. E., Hunt, K. K., Sahin, A. A., Esteva, F., Symmans, W. F., Ewer, M. S., Buchholz, T. A., & Hortobagyi, G. N. (2007, January 1). Neoadjuvant Therapy with Paclitaxel followed by 5-Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Chemotherapy and Concurrent Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Operable Breast Cancer: An Update of the Initial Randomized Study Population and Data of Additional Patients

Treated with the Same Regimen. *Clinical Cancer Research*, 13(1), 228–233.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-1345>

40. Esposito, A. (2015, March 31). Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *Ecancermedicalscience*, 9.
<https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.518>

41. Yang L, Lin PC. Mechanisms that drive inflammatory tumor microenvironment, tumor heterogeneity, and metastatic progression. *Semin Cancer Biol.* 2017; 47:185–195. doi:10.1016/j.semcancer.2017.08.001

42. Lao C, Elwood M, Kuper-Hommel M, Campbell I, Lawrenson R. Impact of menopausal status on risk of metastatic recurrence of breast cancer. *Menopause.* 2021 Jul 12;28(10):1085-1092. doi: 10.1097/GME.0000000000001817. PMID: 34260475.

43. Jorgensen CLT, Larsson A-M, Forsare C, Aaltonen K, Jansson S, Bradshaw R, Bendahl P-O, Rydén L. PAM50 Intrinsic Subtype Profiles in Primary and Metastatic Breast Cancer Show a Significant Shift toward More Aggressive Subtypes with Prognostic Implications. *Cancers.* 2021; 13(7):1592.
<https://doi.org/10.3390/cancers13071592>

44. Liam W, Fu F, Chen D, Wang C. Effect of node status on breast cancer survival by subtype: a single-center retrospective cohort study. *Transl Cancer Res.* 2020 Oct;9(10):5900-5908. doi: 10.21037/tcr-20-1117. PMID: 35117203; PMCID: PMC8798213.

- 45.** Pistelli M, De Lisa M, Ballatore Z, Caramanti M, Pagliacci A, Battelli N, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio may be a useful tool in predicting survival in early triple negative breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2015;15:195.
- 46.** Pierce BL, Ballard-Barbash R, Bernstein L, Baumgartner RN, Neuhaus ML, Wener MH, et al. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2009;27(21):3437–44.
- 47.** Al Murri AM, Bartlett JM, Canney PA, Doughty JC, Wilson C, McMillan DC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;94(2):227–30.
- 48.** Knox, Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *NCI J Natl Cancer Inst* 2014:106.
- 49.** Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A, et al. High preoperative neutrophil–lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2010;13(3):170–6.
- 50.** Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(1):55–9.

ANEXOS

ANEXO 1. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Filiación

HISTORIA CLINICA _____

Nombre: _____

Edad: _____

Fecha de ingreso al hospital: _____

Motivo de ingreso al hospital: _____

Estadio clínico según TNM 2010: _____

1. Antecedentes Ginecológicos

Estatus menopáusico: _____

3. Parámetros clínicos y laboratorio:

LABORATORIO		PATOLOGIA	
Leucocitos/mm ³		Tamaño tumor	
Linfocitos		Grado histológico	
Neutrófilos		Infiltración linfática	
Monocitos		Infiltración Vascular	
Eosinófilos		Infiltración Perineural	
Hemoglobina		Estatus ganglionar	
Plaquetas		Márgenes Quirúrgicos	
Creatinina		Inmunohistoquímica	
Úrea			

4. Tratamiento Recibido:

Recibió Neoadyuvancia SI NO Si es SI, especificar

Recibió Adyuvancia SI NO Si es SI, especificar

SUBTIPO INTRINSECO:

RE: positivo/negativo RP: positivo/negativo HER2: positivo/negativo

Ki67: positivo/negativo

FECHA DE RECURRENCIA DE ENFERMEDAD:

METASTASIS A DISTANCIA: SI NO.... SI ES ESPECIFICAR LUGAR DE METASTASIS

