

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
“MANUEL HUAMÁN GUERRERO”**



**“ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN SOBREVIDA DE PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO
UNANUE 2012-2014”**

PRESENTADO POR LA BACHILLER

NATALY BRIYIT HUAMÁN CÓRDOVA

**MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS VIRTUAL
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICA CIRUJANA**

ASESOR

Dante Quiñones Laveriano, MD

LIMA, PERÚ

2021

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser mi guía en el camino de la vida

A mis padres, que son luz y fuente de amor infinito. Sembraron en mí virtudes que son mi mayor fortaleza.

A mi hermana, mi compañera eterna, por su apoyo incondicional

A mis maestros de mi querida universidad, quienes nos dieron para la vida nuestra principal arma, defensa y coraza: el conocimiento. Y quienes, además, forjaron en mi el amor y responsabilidad de llevar el mandil blanco, símbolo de pulcritud y esfuerzo constante.

Mi especial agradecimiento a mi asesor, que ha sido apoyo fundamental en el desarrollo de esta investigación.

DEDICATORIA

A mis tres tesoros; Sergio Huamán Carpio, Bertha Córdova Gómez y Karen Gissell Huamán Córdova, son mi norte y mi sustento en la vida.

A ustedes todos mis esfuerzos.

RESUMEN DEL PROYECTO

Introducción: A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres, y la segunda en nuestro país como principal causa de muerte.

Por ello que la necesidad de evaluar el pronóstico, a través de métodos más certeros y accesibles se convierte en requisito indispensable dentro del cuidado de la salud pública.

Este estudio propone el uso del índice neutrófilo/linfocito, obtenidas de un hemograma basal entre las pacientes atendidas en el Hospital Nacional Hipólito Unanue como metodología sencilla, rápida y no invasiva para el estudio de sobrevida global.

Objetivo General: Establecer la asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama del Servicio de Ginecología del Hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014.

Materiales y métodos: Estudio observacional, Analítico, de corte transversal. La población estudiada fueron pacientes mujeres diagnosticadas con cáncer de mama atendidas en el HNHU durante el año 2012-2014. Se analizaron 324 historias clínicas, de las cuales se descartaron 83; 48 historias clínicas incompletas o que no cumplieron los criterios de elegibilidad y 35 no encontradas, quedando para el análisis 241 historias clínicas.

Resultados: Existe una asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama del Servicio de ginecología del Hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014. El 59.8% tuvo un índice neutrófilo/linfocito menor a 3 y el 40,2% un índice neutrófilo/linfocito mayor a 3 en las pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014. Aquellas con índice N/L >3 tuvieron un decrecimiento evidente en la sobrevida a través de los años. La supervivencia también disminuye notoriamente a lo largo de los años en el cancer de mama triple negativo, Asi mismo quienes se encuentran en el grupo etario mayor a 61 años.

Conclusiones: La sobrevida global en las pacientes con cáncer de mama del Hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014 fue mayor entre las pacientes con índice neutrófilo/linfocito menor a 3. Y una sobrevida global menor cuando el índice neutrófilo/linfocito es mayor a 3.

Palabras clave: índice neutrófilo/linfocito, cáncer de mama, sobrevida

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most common cancer in women around the world, and the second in our country. Main cause of mortality

Therefore, the need to evaluate the prognosis, through more accurate and accessible methods, will become an indispensable requirement in public health care.

This study proposes the use of a neutrophil / lymphocyte index, obtaining a baseline blood count among patients treated at the Hipólito Unanue Hospital as a simple, rapid and non-invasive methodology for the study of global survival.

Objectives: To establish the association between the neutrophil and lymphocyte index and the survival of patients with breast cancer of the Gynecology Service of the Hipólito Unanue Hospital from 2012 to 2014

Materials and methods: observational study, analytical type of case-control and retrospective. The population studied will be composed of female patients diagnosed with breast cancer treated at the HNHU during 2012-2014. The selection will be made, according to the eligibility criteria and the information will be collected by reviewing medical records and using a data collection form.

Results: There is an association between the neutrophil / lymphocyte index and the survival of patients with breast cancer of the Gynecology Service of the Hipólito Unanue Hospital from 2012 to 2014. 59.8% had a neutrophil / lymphocyte index lower than 3 and 40.2 % had a neutrophil / lymphocyte index greater than 3 in patients with breast cancer at the Hipólito Unanue hospital from 2012 to 2014. Those with an N / L index > 3 had an evident decrease in survival over the years. Survival also decreases markedly over the years in triple negative breast cancer, likewise those in the age group over 61 years.

Conclusions: the overall survival in patients with breast cancer of the Hipólito Unanue Hospital from 2012 to 2014 was higher among patients with a neutrophil

/ lymphocyte index less than 3. And a lower overall survival when the neutrophil / lymphocyte index is greater than 3.

Keywords: neutrophil / lymphocyte index, breast cancer, survival

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
DEDICATORIA	3
RESUMEN DEL PROYECTO	4
ABSTRACT.....	6
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
1.1 Descripción de la realidad problemática	10
1.2 Formulación del problema	12
1.3 Línea de Investigación.....	12
1.4 Objetivos	12
1.5 Justificación del Estudio	13
1.6 Delimitación.....	14
1.7 Viabilidad.....	14
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	15
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	15
2.2 BASES TEÓRICAS	21
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	47
3.1 Hipótesis de investigación	47
3.2 Variables del estudio	47
3.3 Definiciones conceptuales	48
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	49
4.1 Diseño de estudio.....	49
4.2 Población.....	49
4.3 Muestra	49
4.4 Operacionalización de variables	51

4.5 Técnicas e instrumento de recolección de datos	53
4.6 Procesamiento de datos y plan de análisis	53
4.7 Aspectos éticos de la investigación	53
4.8 Limitaciones de la investigación	54
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	55
5.1 RESULTADOS	55
5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	65
CONCLUSIONES	69
RECOMENDACIONES	70
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
ANEXOS.....	75

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

El cáncer de mama representa el 16% de todos los cánceres femeninos. Considerando esta cifra ofrecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2019, se convierte en la neoplasia maligna más frecuente y la principal causa de mortalidad entre las mujeres. Constituyendo un problema de salud pública (26).

En Latinoamérica esta patología, ocupa el tercer lugar como causa de muerte con aproximadamente 408000 mujeres diagnosticadas y cerca de 92000 fallecidas. (8). Y en el Perú según el último informe de vigilancia epidemiológica, es la segunda neoplasia más frecuente entre las mujeres (14,3%). Y además la principal causa de mortalidad. (28)

La Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer en su reporte 2018 estima que el número de casos nuevos de cáncer se prevé que aumente a cerca de 23,6 millones para 2030 (31)

A pesar de las altas cifras señaladas, en nuestro país, según el reporte del programa "Prevención y control del Cáncer", del Instituto Nacional de Estadística e Informática solo el 20,1% de mujeres de 30 a 59 años de edad que se han realizado el examen clínico de mama en los últimos 12 meses. Y 15,9% de mujeres de 40 a 59 años de edad que se han realizado mamografía en los últimos 24 meses (32).

Es por ello, la importancia de estudiar los modelos pronósticos, que en esta patología valoran factores clínicos, histológicos, biológicos, genéticos y psicosociales. Sin embargo, en la práctica clínica, las más utilizadas son por ejemplo la edad, un factor que se ha evidenciado el peor pronóstico para

mujeres menores de 35 años, en comparación con la mayor supervivencia que tienen las pacientes mayores de 65 años (33). Otros estudios consideran que después del estado ganglionar, el tamaño tumoral es otro de los factores pronósticos anatómicos más consistentes e importantes para predecir riesgo de recaída sistémica y local, especialmente en pacientes con resultado ganglionar negativo. (33)

Incluso, existen tres modelos pronóstico “online” (índice pronóstico de Nottingham (NPI), Adjuvantonline (AO) y PREDICT) basado en características histológicas del tumor. (34)

Es así que, en búsqueda de nuevos marcadores pronóstico. La relación elevada de neutrófilos a linfocitos (NLR) se ha asociado con malos resultados en diversas neoplasias malignas, como cáncer de vejiga (9), de esófago (12), cáncer renal (13) y cáncer pulmón (22).

En China, Guo W y colaboradores (15), en el 2019, realizaron un metanálisis donde evidenció que niveles altos del índice neutrófilo/linfocito se asociaron con un pobre pronóstico y una alta recurrencia en cáncer de mama.

Otros dos estudios internacionales, también concluyen que la relación neutrófilo/linfocito es un buen marcador para identificar pacientes de alto riesgo, especialmente en el tipo triple negativo. (17, 21)

Solo un estudio del 2015 en Australia no encontró valor predictivo o pronóstico con este índice (20).

Bajo la línea de la importancia de incrementar el conocimiento de los factores pronóstico es decisivo buscar categorizarlas e individualizar el tratamiento según estos parámetros que trasciende en la supervivencia de pacientes con cáncer de mama y así aumentar la expectativa de vida.

En ese sentido y dado que, no se ha encontrado en Latinoamérica estudio similar que correlacione índice neutrófilo/linfocito como factor pronóstico en sobrevida de cáncer de mama. Emprendemos esta investigación que pretende determinar nuevos modelos pronósticos, más accesibles y menos costosos, para identificar de manera más certera pacientes que necesitarán estrategias de tratamiento más agresivas y oportunas.

1.2 Formulación del problema

¿Existe asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la sobrevida global del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en 2012-2014?

1.3 Línea de Investigación

La línea de investigación corresponde al área de Ginecología y Obstetricia. Está contemplado en la segunda alta prioridad, de acuerdo a las Prioridades nacionales de Investigación 2019-2023 del Instituto Nacional de Salud. Y se ejecutó en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima- Perú durante el año 2012 - 2014.

1.4 Objetivos

General

Establecer la asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama del Servicio de ginecología del Hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014.

Específico

- Determinar índice neutrófilo/linfocito en los pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014

- Determinar cuál de los rangos de índice neutrófilo / linfocito presenta mejor valor pronóstico en pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014
- Establecer qué grupo etario de pacientes con cáncer de mama se encuentran con niveles más elevados de índice neutrófilo / linfocito en el hospital Hipólito Unanue 2012 al 2014
- Establecer qué tipo molecular de pacientes con cáncer de mama se encuentran con niveles más elevados de índice neutrófilo / linfocito en el hospital Hipólito Unanue 2012 al 2014

1.5 Justificación del Estudio

El cáncer como tal, es reconocido como un problema médico que constituye una amenaza para la salud mundial, por lo que estudios en este campo de la medicina son de importancia médica y social tácita.

Si bien se han encontrado cuatro estudios internacionales que evalúan el índice neutrófilo/linfocitos como valor pronóstico de supervivencia global en cáncer de mama (15, 17, 18, 19), debemos considerar que en todos ellos, las características poblacionales, como la susceptibilidad genética y polimorfismos existentes son distintos a nuestro contexto.

En nuestro país, no se encontró una investigación que pretenda refinar nuevas variables pronósticas de este tipo en cáncer de mama.

En ese sentido, y siguiendo el mismo objetivo del “Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020” de la OMS (27), emprendemos esta investigación que busca optimizar mejores modelos pronósticos, valorando la condición immune, aspecto que no está siendo considerado en los estudios actuales más usados para establecer supervivencia global, como son los estudios radiopatológicos. (25)

Además el índice neutrófilo/linfocito es una herramienta de fácil acceso, dado que sus variables se encuentran en un hemograma basal. Es por ello que su

utilidad sería aún mayor en lugares donde no se cuenta con muchos recursos y permitiría anticiparse o ponderarse la urgencia del contacto con un especialista.

Así mismo, la investigación se categoriza como el segundo problema sanitario de alta prioridad, según “Prioridades nacionales de investigación en salud para el periodo 2019-2023” del Instituto Nacional de salud.

Es así, que tal riqueza de la información, cuenta con todos los parámetros de viabilidad, factibilidad, permitiéndonos determinar una herramienta costo-efectiva que contribuya con la salud de todas las pacientes.

1.6 Delimitación

El Espacio donde se plantea el problema de investigación son las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

El tiempo en el cual se realizará esta investigación será el periodo que comprende desde Agosto 2019 a Diciembre Enero del año 2019.

El elemento circunstancial de este estudio es la correlación entre el índice neutrófilo/linfocito y su asociación con la sobrevida global en el diagnóstico de cáncer de mama.

El Instituto Nacional de Salud (INS), en su Matriz de las Líneas Prioritarias en Salud 2019-2023, establece como número dos entre los problemas de alta prioridad de investigación a las enfermedades no transmisibles, entre ellas, el cáncer.

1.7 Viabilidad

La investigación cuenta con los criterios de factibilidad, ética y relevancia, así como de recursos humanos y económicos para su desarrollo. Acceso al archivo de historias clínicas del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Hipólito Unanue durante el año 2012 – 2014.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

No se encontraron estudios nacionales que se enmarque en la relación al Índice neutrófilo/linfocito (INL) y la supervivencia global (SG) en cáncer de mama.

En nuestro país, el índice neutrófilo/linfocito ha sido identificado por varios autores como un factor pronóstico adverso en otros tipos de tumores sólidos como en cáncer de pulmón, hepatocarcinoma y neoplasias esofágicas.

Cuatro estudios internacionales, entre ellas, dos metaanálisis encuentran asociación entre INL y SG. Sin embargo, un estudio no muestra tendencia de asociación.

ANTECEDENTES INTERNACIONALES:

***Guo, et al. (China, 2019)** “Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio for breastcancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals”. El objetivo principal del metaanálisis fue evaluar el efecto pronóstico de la relación de neutrófilos/linfocitos y la relación de plaquetas/linfocitos para pacientes con cáncer de mama. En este metanálisis se incluyeron un total de 39 estudios, considerando en suma 17079 pacientes con cáncer de mama. Entre ellos, 28 estudios con 142 64 pacientes con cáncer de mama investigaron el papel predictivo de NLR para la SG. Llegando a las siguiente conclusión: Veintisiete estudios que contenían 115 04 pacientes exploraron el papel de NLR en la predicción de DFS, mostrando que NLR elevado se asoció con una pobre supervivencia libre de la enfermedad. Además, con mayor magnitud en pacientes con cáncer de mama triple negativo que en pacientes con HER2 positivo.

***Patel, et al. (USA, 2019)** “Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival in patients with triple-negative breast cancer”. El objetivo de este

estudio fue evaluar el impacto de la radioterapia y la quimioterapia en el recuento absoluto de linfocitos e índice neutrófilo/linfocito en relación con los resultados de supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo. Se realizó un análisis retrospectivo en 126 pacientes con cáncer de mama triple negativo tratados en la Universidad de Washington entre 2005 y 2010, Todas las pacientes recibieron radioterapia y 112 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante o quimioterapia adyuvante, o ambas. Se concluyó que las pacientes fallecidas tenían un recuento absoluto de linfocitos más bajo y un NLR más alto en comparación con los pacientes vivos durante el curso del tratamiento, incluso 1 año después de la finalización del tratamiento.

*Duan, et al. (China, 2018) “Preoperative elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR are associated with poor prognosis in patients with breast cancer: A meta-analysis”. Esta investigación se desarrolló buscando evaluar el potencial pronóstico de índice neutrófilo/linfocito (NLR) preoperatorio y derivado índice/neutrófilo (dNLR) para pacientes con cáncer de mama mediante un metanálisis. Se buscó artículos relevantes en las bases de datos de PubMed y Cochrane Library hasta septiembre de 2018. El software STATA evaluó las asociaciones entre la NLR / dNLR preoperatoria y la supervivencia general (SG), la supervivencia libre de enfermedad (SSD) y la supervivencia libre de recurrencia (RFS). Obteniendo como resultado: **los 21 estudios evaluados mostraron que la NLR elevada se asoció significativamente con una SG más pobre en pacientes con BC sometidos a cirugía. La dNLR preoperatoria alta también se asoció significativamente con peor SG. En conclusión,** La detección de NLR y dNLR puede ser útil para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de la cirugía.

*Noh, et al. (China, 2013) “Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients” El propósito de este estudio fue investigar el impacto pronóstico

de **la relación de neutrófilos a linfocitos (NLR)** antes del tratamiento en el **cáncer de mama** en vista de la **supervivencia específica** de la **enfermedad** y el subtipo intrínseco. Se estudió retrospectivamente a **pacientes** diagnosticadas con **cáncer de mama** primario que habían completado todas las fases del tratamiento primario entre 2000 y 2010. Se analizó la asociación entre la NLR previa al **tratamiento** y la **supervivencia específica de la enfermedad**. De un **total de 442 pacientes fueron elegibles para el análisis**, se tuvo como resultado: **los pacientes con NLR más alto ($2.5 \leq \text{NLR}$) mostraron una tasa de supervivencia específica de la enfermedad significativamente más baja que aquellos con NLR más bajo ($\text{NLR} < 2.5$). La NLR más alta junto con el estado negativo del receptor de estrógenos y el estado ganglionar positivo se correlacionó de forma independiente con un pronóstico desfavorable, con una razón de riesgo 4.08.**

*Suppan, et al. (Austria, 2015) “**Neutrophil/Lymphocyte ratio** has no predictive or prognostic value in breast **cancer patients** undergoing preoperative systemic therapy”. El objetivo de este estudio fue evaluar el valor predictivo y pronóstico del índice neutrófilo/linfocito en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana sometidos a tratamiento sistémico preoperatorio. Fue un análisis retrospectivo, donde se analizaron 247 pacientes de sexo femenino con cáncer de mama probado histológicamente. Obteniendo como resultado: La mediana de NLR en pacientes sin ningún tipo de descanso tumoral invasivo fue significativamente mayor que en pacientes con algún tipo de descanso tumoral invasivo o que no respondieron a la quimioterapia. A pesar de estos resultados, no se pudo observar asociación con la supervivencia libre de enfermedad.

*Rivas, et al. (Chile, 2019). En su investigación “**La relación de neutrófilos/linfocitos predice la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama luminal B**”. Determinó la relación

entre el índice neutrófilos /linfocitos antes de la quimioterapia neoadyuvante y la probabilidad de una respuesta patológica completa. Se analizaron un total de 88 pacientes del Centro de Cáncer en Red Salud UC-Christus. Concluyeron que el índice neutrófilo/linfocito podría ser un biomarcador útil para predecir la respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante. Además, en los tumores Luminal B, la relación neutrófilo/linfocito tuvo una relación estadísticamente significativa con la probabilidad de respuesta patológica completa (11)

*Ibrahim y colaboradores. (Romania, 2019) “¿Can neutrophil to Lymphocyte ratio be a predictor tool for the non-sentinel Lymph node metastasis in breast cancer? Desarrollaron la investigación para investigar la relación entre la relación de neutrófilos a linfocitos y las metástasis a los ganglios linfáticos no centinelas en las primeras etapas del cáncer de mama. Se incluyeron un total de 178 pacientes con una edad media de 51,65 + -10,93 años diagnosticadas entre 2015 y 2017. Se concluyó que el índice neutrófilo/linfocito pre quirúrgica es una herramienta de diagnóstico útil para predecir metástasis a los ganglios linfáticos no centinelas (16)

*Rao, et al. (India, 2019) “Elevated Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Luminal-Type Locally Advanced Breast Cancer to Circumvent Neo-Adjuvant Chemotherapy”. En este estudio retrospectivo, se establece una relación de índice neutrófilo/linfocito pre tratamiento con la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Incluyeron mujeres diagnosticadas con carcinoma de seno entre enero de 2015 y diciembre de 2017 a partir de los registros hospitalarios de un centro médico terciario en Bangalore, India. Se concluyó que la **relación entre** respuesta patológica completa **y el** índice neutrófilo/linfocito **previo al tratamiento determinó un valor predictivo negativo significativamente alto. (7)**

Luna G, et al (Corea del sur, 2019) **“Predicción de recurrencia tardía en pacientes con cáncer de mama: relación elevada de neutrófilos a linfocitos (NLR) a los 5 años después del diagnóstico y recurrencia tardía”**. Este estudio tuvo por objetivo determinar la relación del índice neutrófilo/linfocito con la recurrencia tardía. Se utilizó la base de datos del Hospital Wonju Severance de la universidad de Yonsei, donde se incluyeron 300 pacientes. Se concluyó que se puede tomar a un elevado índice neutrófilo/linfocito como factor de riesgo para la recurrencia tardía en pacientes con cáncer de mama que han terminado su tratamiento primario (2)

ANTECEDENTES NACIONALES

***Holguín CP. (Perú, 2019)** “Utilidad pronóstica del índice neutrófilo/linfocito preoperatorio en cáncer de mama estadio II en pacientes hospital III - 1 ESSALUD José Cayetano Heredia Piura 2000 – 2015”. Estudio observacional, descriptivo de tipo retrospectivo, con análisis de datos secundarios. Esta investigación incluyó 73 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio II con manejo quirúrgico dentro de hospital José Cayetano Heredia, durante los años 2000-2015. Se obtuvieron los siguientes resultados: del total de pacientes 28.57% fallecieron en el periodo de 3 años presentando una media del índice neutrófilo/linfocito de 1.61. Entonces, se evidenció que un índice neutrófilo/linfocito de 2.00 a 2.49 presentó 12 defunciones siendo el 16.43% de la población. Concluyendo que se encontró que existe un elevado porcentaje de defunciones en pacientes con cáncer de mama con rangos elevados de índice neutrófilo/ linfocito en el seguimiento de 3 años. (8)

***Rodríguez MC. (Perú 2019)** “Índice neutrófilo/linfocito preoperatorio elevado como factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, enero 1997 a diciembre de 2014”. El estudio fue analítico,

observacional y retrospectivo, donde se incluyeron a 30 historias clínicas de pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca. Y se concluyó que el índice neutrófilo/linfocito preoperatorio elevado podría servir como un factor predictivo de estadio tumoral avanzado en pacientes con cáncer gástrico. (1)

***Huamán M, et al (Perú 2020)** “Albúmina e índice neutrófilo-linfocito como predictores de estadio tumoral en pacientes con cáncer gástrico”

Esta investigación realizada a través del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma. Fue de tipo observacional, analítico y retrospectivo realizado en los años 2017 y 2018. Donde se estudió al Índice-Neutrófilo Linfocito (INL) y la albumina como parámetro de respuesta inflamatoria-inmunológica en el estadio tumoral de pacientes con neoplasia gástrica. Se consideró 2,44 como el punto de corte para INL elevado. Se incluyeron 96 pacientes. Y se encontraron una asociación significativa entre el nivel elevado de INL (más de 2,44) y el estadio clínico avanzado, según el AJCC 2018, además de la relación de niveles bajos de albúmina sérica igualmente con estadios avanzados de cáncer gástrico (23)

***De la cruz, et al (Perú 2020)** “Valor predictivo del índice neutrófilos/linfocitos en la respuesta patológica completa en el cáncer de mama triple negativo”. Estudio analítico realizado bajo la estadística de análisis de regresión de Cox. Se analizó 338 historias clínicas de pacientes con cáncer de mama triple negativo en estadio clínico CS II-III tratados con quimioterapia neoadyuvante en el período 2000-2014 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Cuyo objetivo fue evaluar el efecto de la índice neutrófilo linfocito en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (SG), además de la respuesta patológica completa. En cuanto al impacto del NLR, se llegó a la

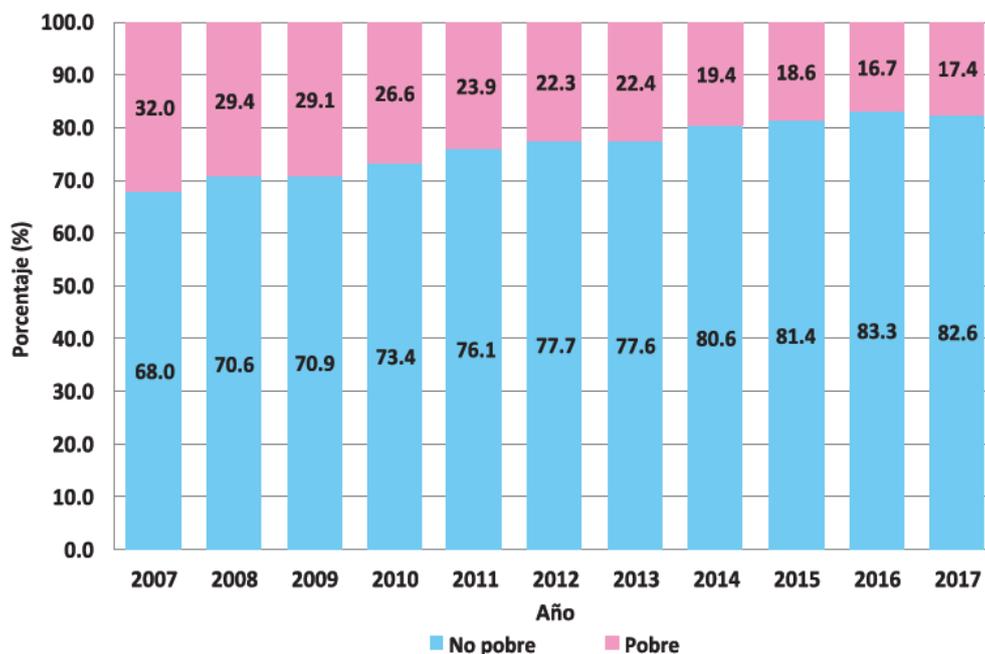
conclusión que la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue mayor entre los pacientes con índice N/L <3.

2.2 BASES TEÓRICAS

Para hablar de cáncer y su supervivencia debemos entender el contexto actual, especialmente en sus determinantes sociales que vienen a ser el factor de riesgo social para el desarrollo del cáncer.

Y entre estos determinantes, el principal, la pobreza. Según el reporte de ENAHO 2017 si bien la pobreza va en tendencia decreciente en nuestro país, lo resaltante es que las regiones que fueron pobres siguen siendo pobres. No hubo grandes modificaciones en los últimos 11 años.

**PORCENTAJE DE POBLACIÓN EN SITUACIÓN DE POBREZA Y NO POBREZA.
ENAHO, 2007 – 2017**



Fuente: Instituto Nacional de Estadística e Informática- Encuesta Nacional de hogares 2017

Cáncer de mama tiene componente urbano, a diferencia tal vez del cáncer de estómago que tiene carácter rural. En este sentido debemos ver los factores de riesgo y sus estadísticas, por ejemplo.

23% de mujeres en edad fértil son obesas, y esto es importante recalcar, ya que el cáncer de mama tiene componente metabólico y cada vez más se presenta a edad más temprana.

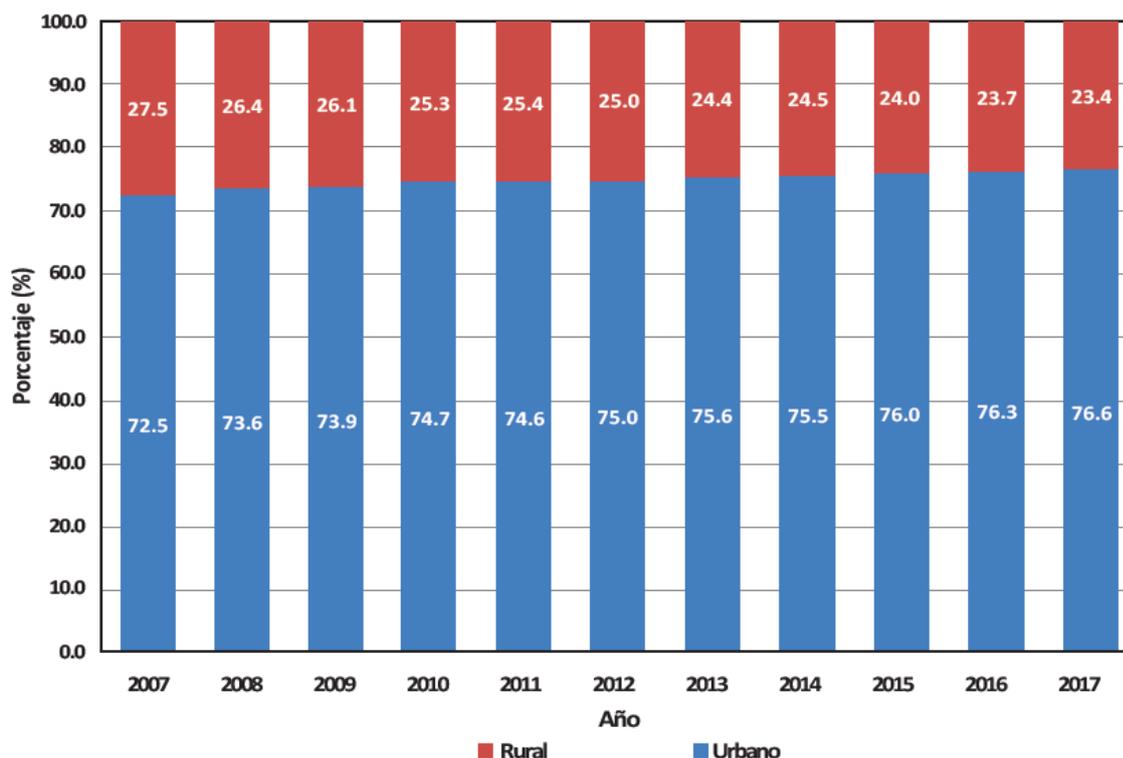
Buscando una visión más estructural, una investigación Mexicana analizó el cáncer de mama según factores sociodemográficos y la situación socioeconómica (29). Y al igual que Gómez, et al (2008) concluye que la edad y el sexo son los factores de riesgo más importantes. Sin embargo, es necesario buscar una arista completa en cuanto al etapa en la que se hace el diagnóstico, ya que de ésta depende la elección del proceso fármaco terapéutico. Por ejemplo en los países desarrollados, con bajos índice de pobreza, por tanto fácil acceso a la salud, son detectadas en estadio I o II. Sin embargo en México y en otros países de la región con similitud en sus características socioeconómicas, son generalmente detectadas en estadio avanzado III, IV.

Es por ello, importante buscar un estudio desde un análisis completo, desde las determinantes sociales para comprender el proceso de la enfermedad.

Otro factor de riesgo mencionado en el mismo estudio son las tipologías sociodemográficas asociado al estilo de vida, Las pacientes que cuentan con seguro de salud no consideran la situación socioeconómica como factor que condicione su atención médica, ya que el cubrir el costo de tratamiento y así acceder a la atención médica y rehabilitadora.

El aspecto de escolaridad, alimentación, vivienda, empleo, sueldo, también son otros factores que se mencionan en el estudio como puntos que se deben tomar en cuenta en el análisis y elaboración de políticas públicas respecto al control y prevención de cáncer, en especial cáncer de mama.

POBLACIÓN QUE RESIDE EN ZONA URBANA Y RURAL. ENAHO, 2007-2017

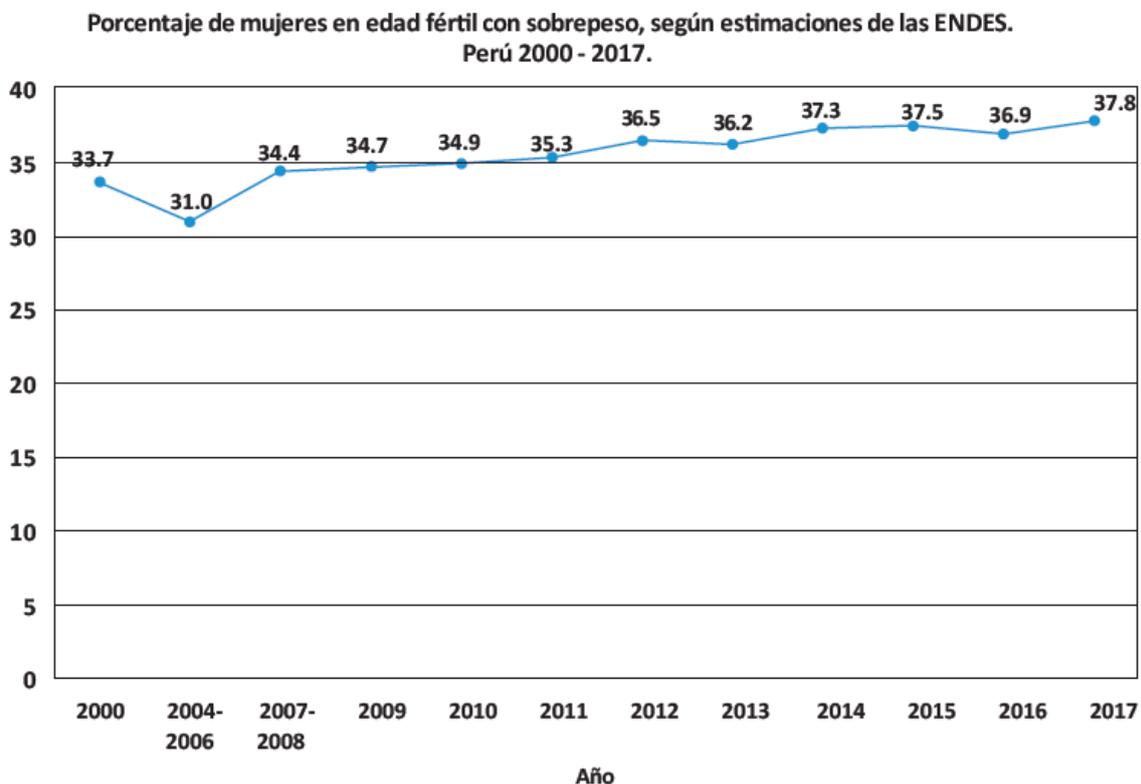


Fuente: Instituto Nacional de Estadística e Informática- Encuesta Nacional de hogares 2017- 2017

En la nueva perspectiva según determinantes sociales que se da al estudio de las patologías, resulta fundamental hacer la comparación del grupo población donde se focaliza la mayor incidencia y prevalencia de cáncer de mama. Es así que, según la Encuesta Nacional de hogares en el año 2017, realizado por ENAHO, nuestra población urbana ha ido en contante ascenso, llegando la población peruana a tener un 76, 6% de población que vive en zona urbana. En un estudio mexicano (29), país que además tiene características sociales bastante parecidas a nuestro país, se evidencia un 66% de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama residen en zona urbana y por el contrario 44% en zona sub urbana o rural, por tanto, este último sector tendría que cubrir gastos adicionales para el acceso al tratamiento y seguimiento, aun así se cuente con cobertura social, gastos como desplazamiento y transporte.

PORCENTAJE DE MUJERES EN EDAD FÉRTIL CON SOBREPESO, SEGÚN ESTIMACIONES DE LAS ENDES.

PERÚ 2000 - 2017.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística e Informática- Encuesta Nacional Demográfica y de Salud Familiar

A nivel mundial el número de casos nuevos de cáncer (incidencia del cáncer) es de 439,2 por cada 100 000 hombres y mujeres por año (32).

Cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, con un amplio espectro de factores clínicos, laboratoriales, y moleculares debidamente identificados, que están estrechamente relacionados, tanto con el pronóstico de la enfermedad, como también con la toma de decisiones terapéuticas; podremos señalar por ejemplo a la edad, el tamaño tumoral, el estado ganglionar, las metástasis (estadio clínico), el tipo y grado histológico, el estado de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y la sobreexpresión de oncoproteínas y factores de proliferación celular (30).

El tratamiento va depender del estadio, metástasis nodal o extranodal y la inmunohistoquímica y la disminución de la mortalidad se ha logrado con el diagnóstico oportuno y el tratamiento con cirugía y terapia antihormonal (30)

Sin embargo, cabe resaltar que de todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, más del 50% van a recibir quimioterapia neoadyuvante (QTN), debido a que no son operables de inicio, por ser localmente avanzado, o no son tributarias de cirugía conservadora (7)

En Perú, aproximadamente un 40% de las pacientes son diagnosticadas en estadios avanzados lo que reduce las posibilidades terapéuticas y conlleva un peor pronóstico. Además la edad promedio al diagnóstico es 54 años y a la muerte 58,4 años (32).

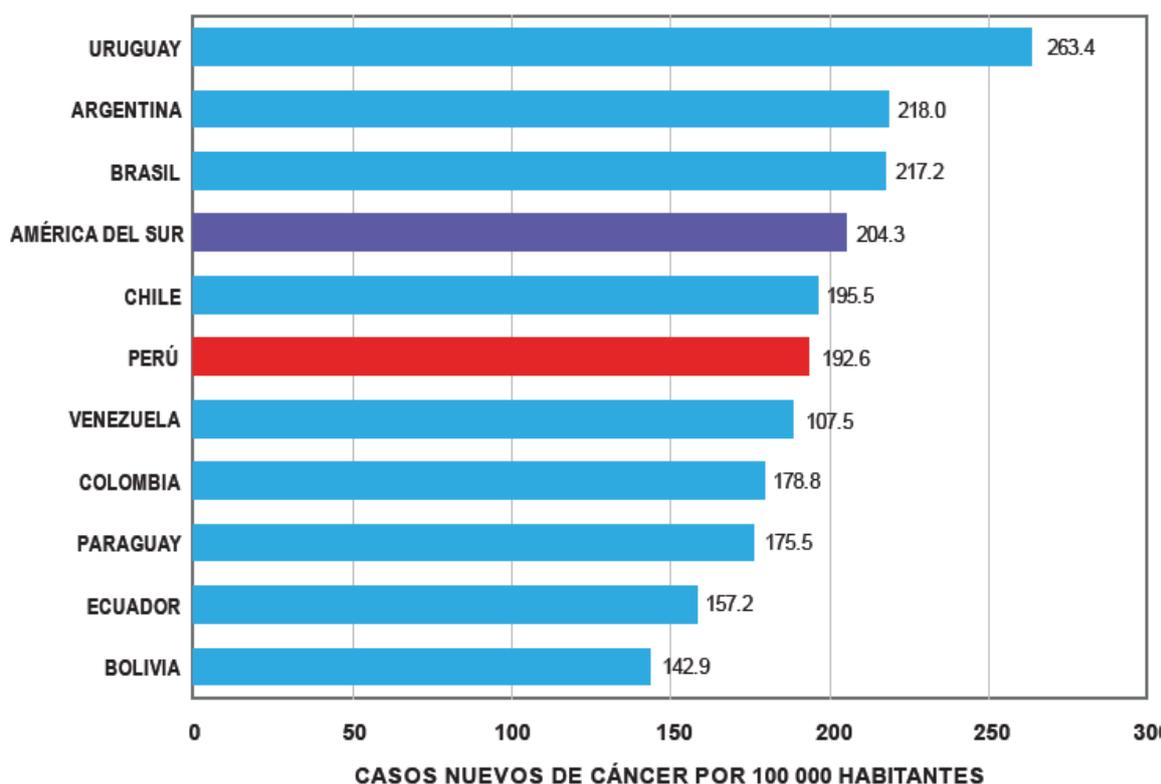
Existe un sector de pacientes que a pesar de la terapia, la enfermedad presentará un curso abyecto, con recidiva precoz y baja sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total (35). Y esto en gran medida según el estudio histopatológico que permita predecir el comportamiento biológico del tumor.

El avance de las técnicas inmunohistoquímica, a su vez, ha permitido conocer los caracteres tumorales característicos que son factores pronósticos y predictivos (35)

Una vez hecho el diagnóstico, centrándonos en antecedentes clínicos, examen físico y la Imagenología complementaria, debemos buscar el mejor tratamiento. Hoy en día, dentro de las múltiples opciones terapéuticas, se encuentra la terapia local, como la cirugía, la cual será conservadora o no conservadora dependiendo de la etapa en la cual se haya diagnosticado el cáncer. A su vez la radioterapia como tratamiento para eliminar las células de crecimiento rápido. Existe también la terapia sistémica, donde tenemos la quimioterapia y la hormonoterapia, las cuales tienen como sustento la extensa hormono dependencia de esta neoplasia.

En América latina, si bien, la incidencia ha disminuido a comparación de Estados Unidos, en el análisis de la supervivencia no se ha avanzado mucho. Hoy, tenemos una mortalidad de 60-70%, más aún, en las regiones más pobres (32). Y esto nos lleva a la reflexión de que el trabajo en temas de cáncer no solamente se restringe a tareas políticas públicas, sino desde el medio médico con el impacto de los determinantes sociales y factores de riesgo.

ESTIMACIÓN DE LA TASA ESTANDARIZADA DE INCIDENCIA DE CÁNCER PARA PAÍSES DE AMÉRICA LATINA EN 2018 SEGÚN LA IARC



Fuente: International Agency for research on cancer (IARC)

Según IARC, cada año se diagnostica 66000 casos nuevos de cáncer, específicamente en el 2018 fueron registrados 6985 casos. 32000 de ellos fallecieron, es decir una mortalidad de 50%.

El cáncer de mama en la actualidad es la primera en frecuencia entre las mujeres.

Es importante hacer una revisión del panorama latinoamericano en cuanto a la incidencia del cáncer de mama, ya que resulta un enorme problema de salud pública. Desde el punto de vista histórico, nuestro país según la Organización Panamericana de Salud Pública, en su estudio “El Cáncer de mama en América Latina Y el Caribe” en el año 2002, el Perú estaba catalogado, junto a Ecuador y Costa Rica, países de baja incidencia, con cifras debajo de Uruguay, Canadá, Brasil, Argentina, Puerto Rico y Colombia. Y ampliamente superado por los Estados Unidos. En este último reporte de Casos nuevos realizado en el año 2018 por la International Agency for research on cancer (IARC), observamos que nuestro país ya se encuentra entre los países de incidencia mediana en comparación con la región.

En ese mismo estudio son cinco los países donde la mortalidad anual por 10 000 mujeres es mayor: Uruguay (46.4), Trinidad y Tobago (37.2), Canadá (35.1), Argentina (35.2) y EUA (34.9).

DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS DE CÁNCER SEGÚN LOCALIZACIÓN TOPOGRÁFICA Y SEXO. PERÍODO 2014-2018.

TOPOGRAFÍA	MASCULINO	%	FEMENINO	%	TOTAL	%
Cérvix	---	---	7658	28,5	7658	18,6
Estómago	2513	17,6	2081	7,7	4594	11,1
Piel	1908	13,3	2532	9,4	4440	10,8
Mama	55	0,4	4007	14,9	4062	9,9
Colorectal	1164	8,1	1445	5,4	2609	6,3
Próstata	2240	15,7	---	---	2240	5,4
Sistema hematológico	715	5,0	660	2,5	1375	3,3
Tiroides	203	1,4	1089	4,0	1292	3,1
Pulmón	528	3,7	619	2,3	1147	2,8
Ganglios linfáticos	561	3,9	475	1,8	1036	2,5
Ovario	---	---	950	3,5	950	2,3
Hígado	327	2,3	415	1,5	742	1,8
Vesícula biliar	159	1,1	568	2,1	727	1,8
Sitio primario desconocido	230	1,6	384	1,4	614	1,5
Riñón	351	2,5	239	0,9	590	1,4
Otros	3347	23,4	3785	14,1	7132	17,3
TOTAL	14 301	100,0	26 907	100,0	41 208	100,0

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades.

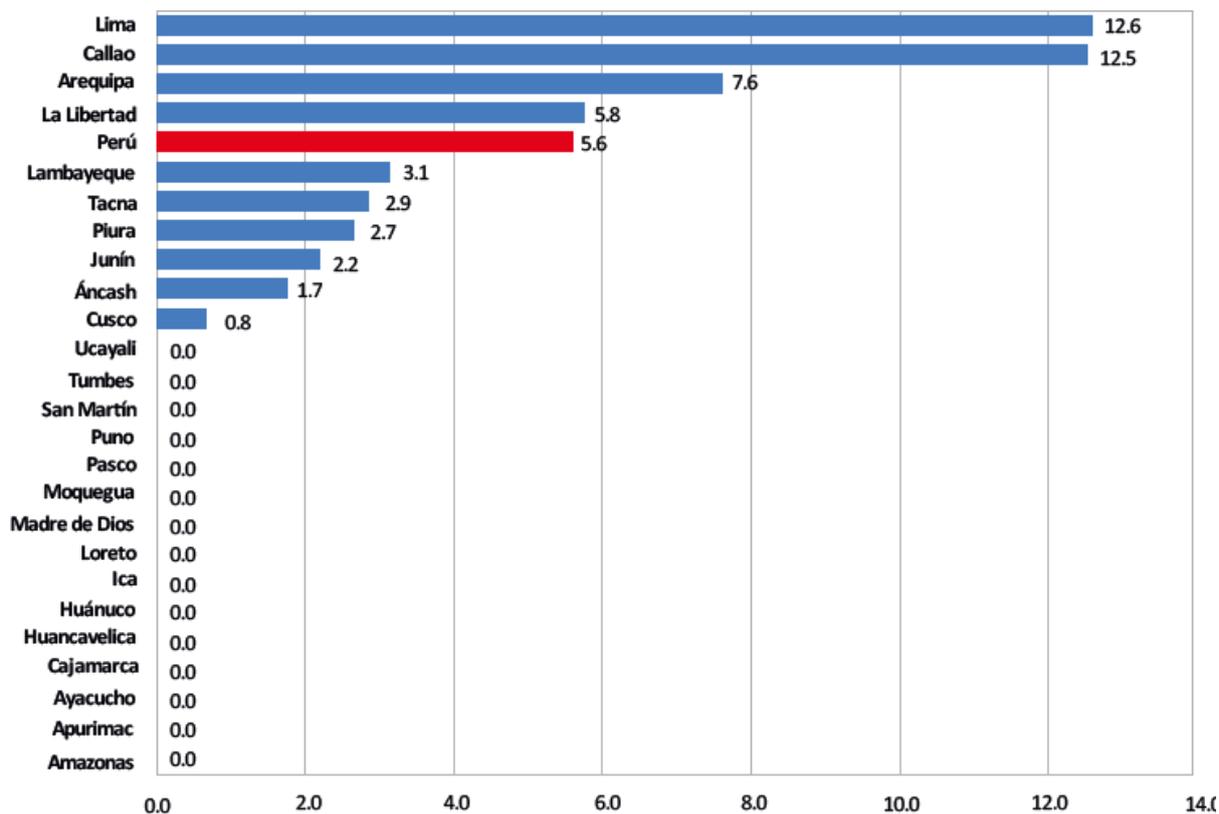
Para el año 1996, Murray y López señalaban que en los países que se encuentran en transición epidemiológica, como fue la gran mayoría de países de latinoamérica, las tasas de mortalidad por cáncer de mama aumentan y las de cáncer cervicouterino disminuyen. De igual forma en el año 2002 según la Organización Panamericana de Salud en “El cáncer de mama en América Latina y el Caribe” El cáncer mamario representaba 31% de todos los cánceres de la mujer en el mundo.

Según cifras de IARC para el 2012 se calculó un total de 1.671.149 casos nuevos en todo el mundo. Esta cifra corresponde al 25,1% de todos los casos de cáncer, posicionando para ese año al cáncer de mama como la neoplasia más frecuente entre las mujeres.

El reporte último del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades, el tipo de cancer más frecuente a nivel global es el cáncer de cérvix, estómago y piel. En el sexo femenino los más frecuentes son los de cérvix (28,5%), mama (14,9%) y piel (9,4%).

A pesar del proceso dinámico y variable en cuanto a cifras se refiere en el avance temporal, es indiscutible que sigue siendo un escenario álgido entre los desafíos de salud pública, por ello la investigación en materia de cáncer sigue estando entre las prioridades de análisis y políticas públicas.

**TASA DE ESPECIALISTAS EN ONCOLOGÍA QUIRÚRGICA SEGÚN DEPARTAMENTO.
PERÚ, 2017.**



Fuente: Censo de recursos humanos, equipamiento y servicios para la atención de enfermedades oncológicas. Centro Nacional de epidemiología, Prevención y control de enfermedades.

Aunque en comparación con el primer Análisis de situación de salud en el año 2013, el número de especialistas en oncología clínica y especialistas en radioterapia, aumentó. Se mantiene e incluso aumenta levemente, la inequidad en cuanto a distribución geográfica. Para el 2013 el 72,3% de especialistas oncológicos se concentraban en Lima y Callao, según este último Análisis de situación de salud 2020, el 73% de especialistas están concentrados en la capital. Y aunque nuestra investigación se concentra en el tópico oncológico, es importante señalar que el panorama de las otras ramas médicas no son de distinta tendencia.

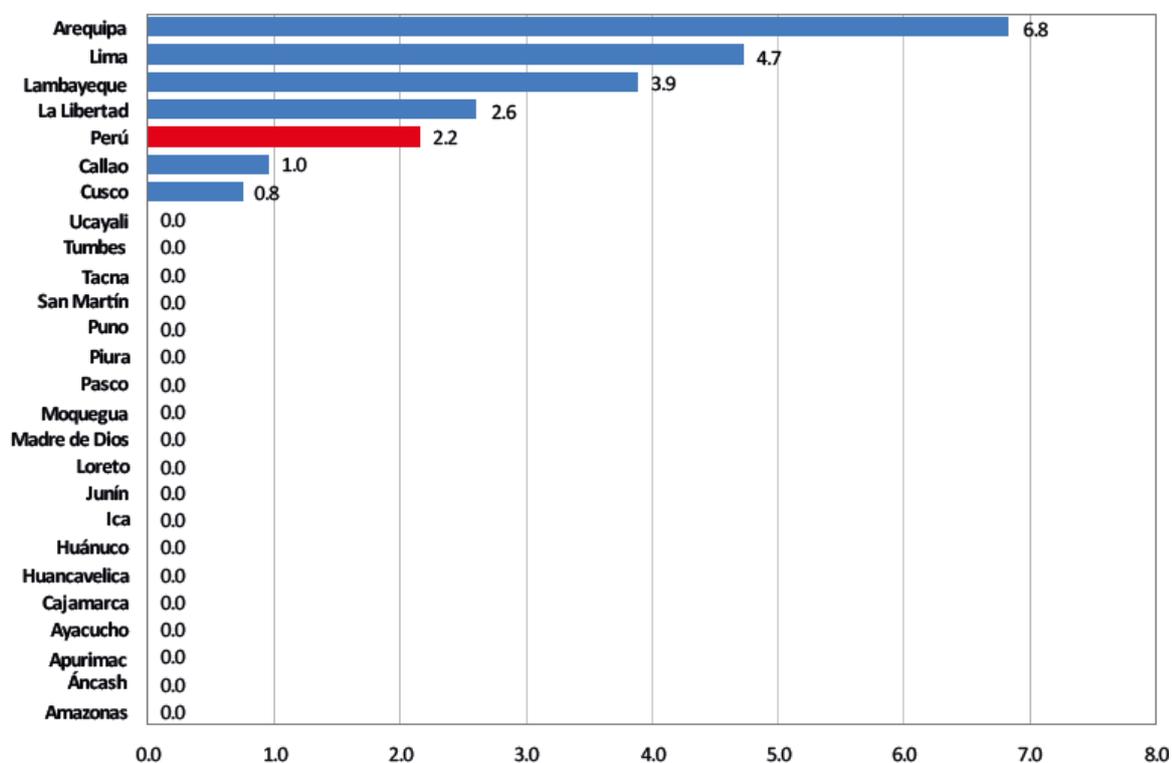
La mitad de país no tiene un especialista en oncología y justamente son las zonas con mayor tasa de mortalidad las que se ven afectadas. 2014 especialistas en total y la gran mayoría concentrados en la capital del Perú, reforzando no sólo el ombliguismo limeño en terreno social, sino también en el sector salud.

De igual forma, solo 6 regiones de nuestro país cuentan con servicio de radioterapia. De ellas, no todas en funcionamiento.

Sin duda, regiones como Amazonas, Apurímac y Ayacucho son desde el punto de vista sanitario, espacio alta de vulnerabilidad en respuesta de prevención y control del cáncer.

TASA DE ESPECIALISTAS EN RADIOTERAPIA SEGÚN DEPARTAMENTO.

PERÚ, 2018.



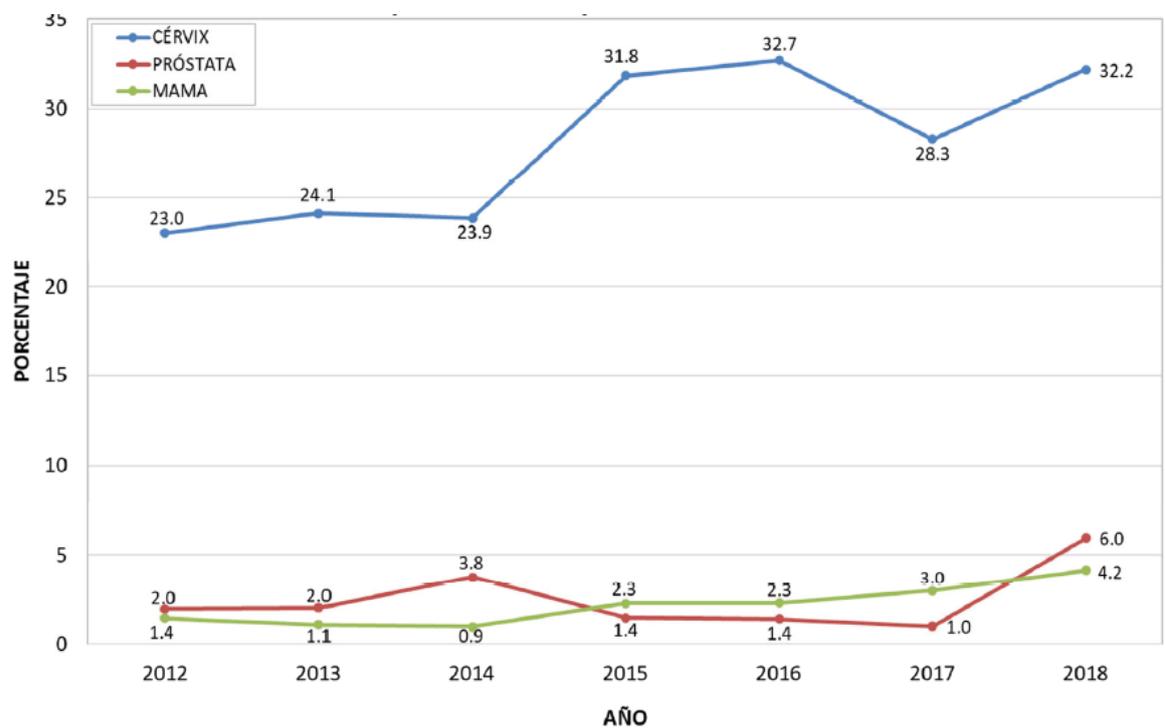
Fuente: Censo de recursos humanos, equipamiento y servicios para la atención de enfermedades oncológicas. Centro Nacional de epidemiología, Prevención y control de enfermedades.

En nuestro país el acceso a la salud se encuentra limitada fundamentalmente por la oferta establecida, en el servicio de radioterapia, ésta se encontraba restringido a Lima, Arequipa, La Libertad, Cusco y Junín, constituyendo el servicio con mayor concentración, Teniendo a Lima y Arequipa como departamentos que concentran el 82,6% del total de especialistas en radioterapia.

Son 69 especialistas en radioterapia que cuenta nuestro país, distribuidos en establecimientos del Ministerio de Salud (30,4%), Essalud (29,0%) y establecimientos de salud privados (40,6%). Esto representa un 2,2 radiooncólogos por cada millón de habitantes, muy lejos del estándar óptimo de 7 por millón de habitantes.

Es importante valorar también además del recurso humano, el recurso material. Es así que según este último reporte del Centro Nacional de epidemiología, Prevención y control de enfermedades. En nuestro país se cuenta con 16 equipos de radioterapia (12 aceleradores lineales y 4 bombas de cobalto 60), En establecimientos privados se cuenta con 13 equipos de radioterapia (Todos aceleradores lineales), 9 de los cuales se encuentran en el departamento de Lima. Esto último es importante señalar ya que en comparación al análisis situacional del 2013, el sector privado aumentó su oferta en materia oncológica, tanto en especialistas como en número de equipos.

PORCENTAJE DE CASOS DE CÁNCER DIAGNOSTICADOS USANDO UNA TÉCNICA DE DETECCIÓN TEMPRANA O DE TAMIZAJE. PERIODO 2012-2018



Fuente: Vigilancia epidemiológica de cáncer basada en registros hospitalarios
CDC MINSA

MÉTODO PRIMARIO DE DIAGNÓSTICO DE LOS CASOS REGISTRADOS DE CÁNCER. PERÍODO, 2014-2018

MÉTODO DEL PRIMER DIAGNÓSTICO	FRECUENCIA	%
Presentación clínica con síntomas	27 554	66,9
Imágenes	3969	9,6
Técnicas de detección/Tamizaje	2971	7,2
Exploración endoscópica	2956	7,2
Exploración clínica	1490	3,6
Otro	2268	5,5
TOTAL	41 208	100,0

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades

Un acápite fundamental en el abordaje de cáncer es sin duda alguna, la prevención primaria, el tamizaje y detección temprana.

En términos de contexto, en los EE.UU, el 60% de los casos de cáncer de mama son diagnosticados en las primeras etapas; mientras que, en Brasil sólo el 20% y en México sólo el 10% se diagnostican en una etapa temprana.

En el Perú dentro de todos los métodos de diagnóstico, el primer lugar es por presentación clínica sintomáticos (66,9%), recordemos que son los estadios avanzados quienes presentan estas características, en segundo lugar el diagnóstico por imágenes (9,6%), y en tercer lugar la detección por tamizaje (7,2%)

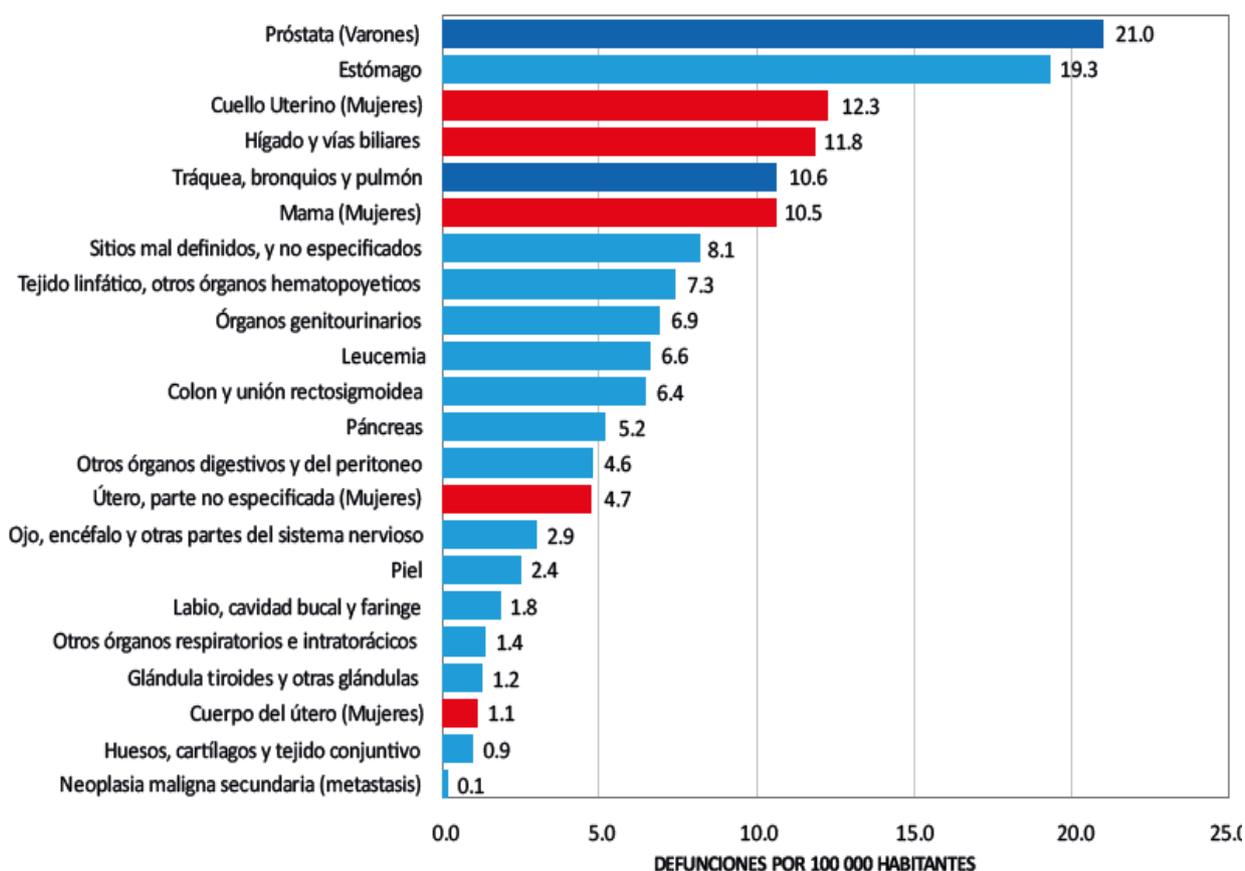
La tasa de mortalidad de cáncer de mama es alta por varios factores, entre ellos, el diagnóstico temprana o tamizaje, que como se puede observar en el gráfico, está por debajo del cáncer de cérvix.

En nuestro país el diagnóstico por exploración clínica constituye el cuarto lugar, que representa un 3,6%, muy por debajo de los demás métodos de diagnóstico. En referencia a este tema en Colombia, un estudio (30) describe el proceso de capacitación profesional en el diagnóstico precoz del cáncer de mama, llevado a

cabo por el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, entre las estrategias buscadas tiene por finalidad fortalecer el capital humano en herramientas académicas, desde el primer nivel de atención, para el diagnóstico precoz, para el inicio pronto de tratamiento y así disminuir la mortalidad secundaria a esta enfermedad.

En conclusión constituye para las políticas públicas un reto importante encontrar estrategias para el tamizaje y detección temprana de cáncer de mama, esta debería estar diseñada bajo el marco de los determinantes sociales, que le dan un análisis superior al planeamiento sanitario.

TASA AJUSTADA DE MORTALIDAD SEGÚN TIPOS DE CÁNCER. PERÚ 2016



Fuente: Registro de Hechos vitales. Defunciones 2016 MINSA.

**TASA ESTANDARIZADA DE MORTALIDAD DE CÁNCER SEGÚN
TOPOGRAFÍA Y SEXO. LIMA METROPOLITANA 2012**

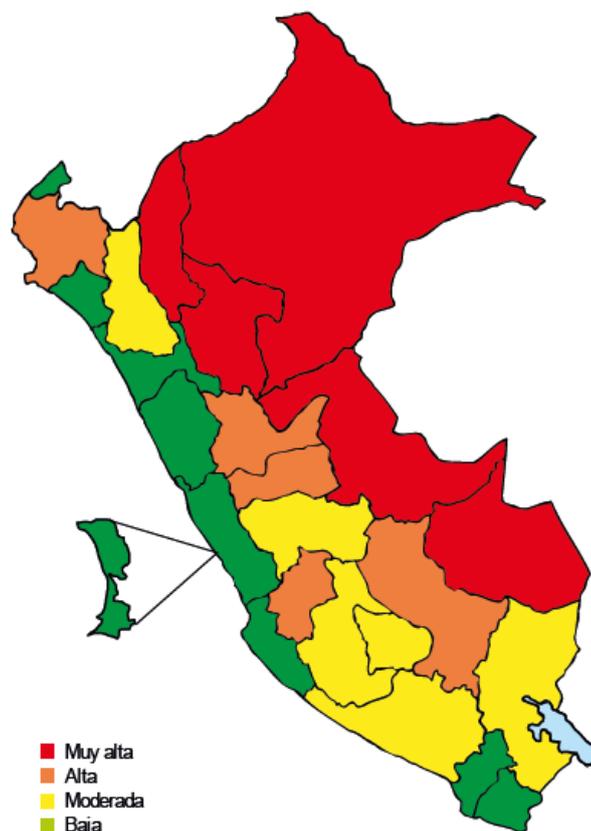
TOPOGRAFÍA	TASA ESTANDARIZADA*	
	Hombre	Mujer
Estómago	15,1	9,7
Pulmón	11	7,8
Próstata	15,7	0
Mama	0,1	10,7
Colon	5,4	5
Linfoma no Hodgkin	5,9	4
Sitio Primario Desconocido	4,3	4,2
Cuello uterino	0	8
Hígado	4,9	3,4
Páncreas	4,3	3,8
Leucemia	4,4	3,5
Tumores de encéfalo	3,7	3,2
Vesícula	2,6	3,8
Riñón	3,3	1,3

Fuente: Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Es fundamentalmente importante la investigación en cáncer de mama no solo por su creciente incidencia sino también porque representa la neoplasia con mayor tasa de mortalidad en nuestro medio, esto en gran medida por el diagnóstico en etapas avanzadas, como lo refleja el estudio de Gutiérrez y colaboradores, quienes en su estudio ecológico incluyeron 2956 casos de cáncer de mama en el año 2000- 2004. Se encontró que el 50,7% de los casos de cáncer de mama que buscaron atención se encontraban en estadíos avanzados.

MAPA DE LA MORTALIDAD PREMATURA POR CÁNCER

SEGÚN DEPARTAMENTOS. PERÚ, 2016



Fuente: Registro de hechos vitales. Defunciones 2006-2016 OGTI-MINSA. Expansión de bases de datos y cálculo de tasas con corrección de subregistros realizado por el CDC-MINSA

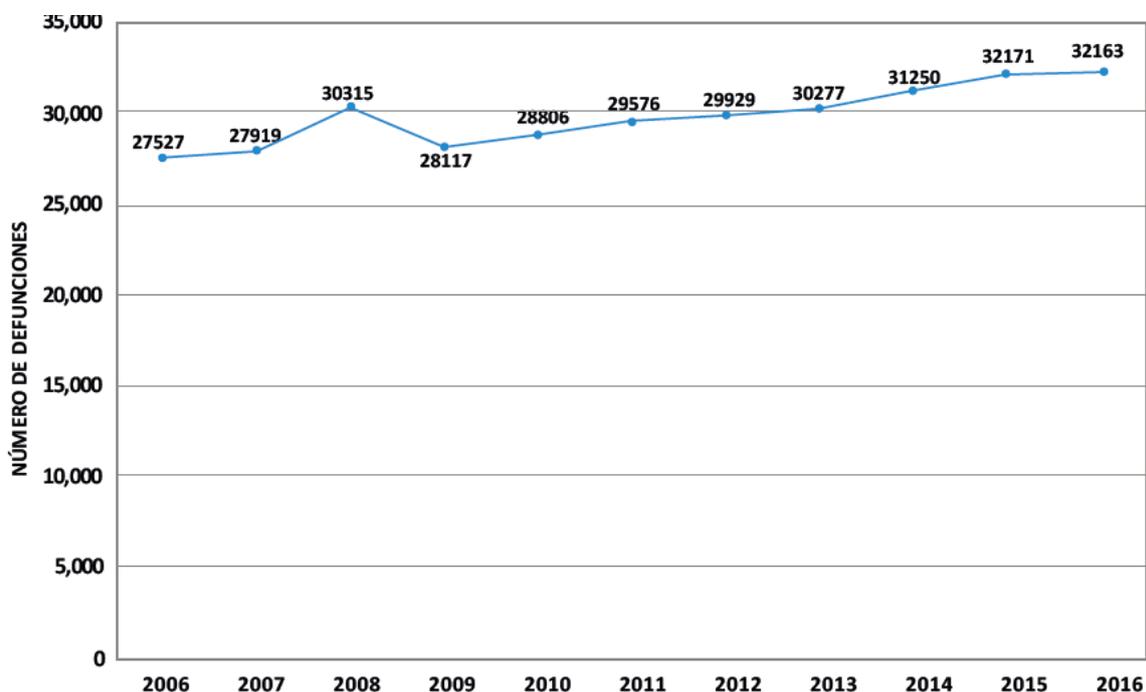
Según el Registro de Defunciones del Ministerio de Salud del año 2016, Las neoplasias malignas constituyeron la segunda causa de mortalidad, los países con las tasa más altas de mortalidad son Huánuco, Junín, Apurímac y Ayacucho, paradójicamente son los departamentos que menos acceso a salud en materia oncológica tienen, sin especialistas, sin equipos necesarios para diagnóstico temprano.

Para el año 2016 se estima que se perdieron en el Perú 365 387 años de vida saludable (AVISA) debido a neoplasias malignas y entre los cánceres con mayor

carga se encuentra en cáncer de mama, junto al cáncer de cérvix, estómago y médula ósea.

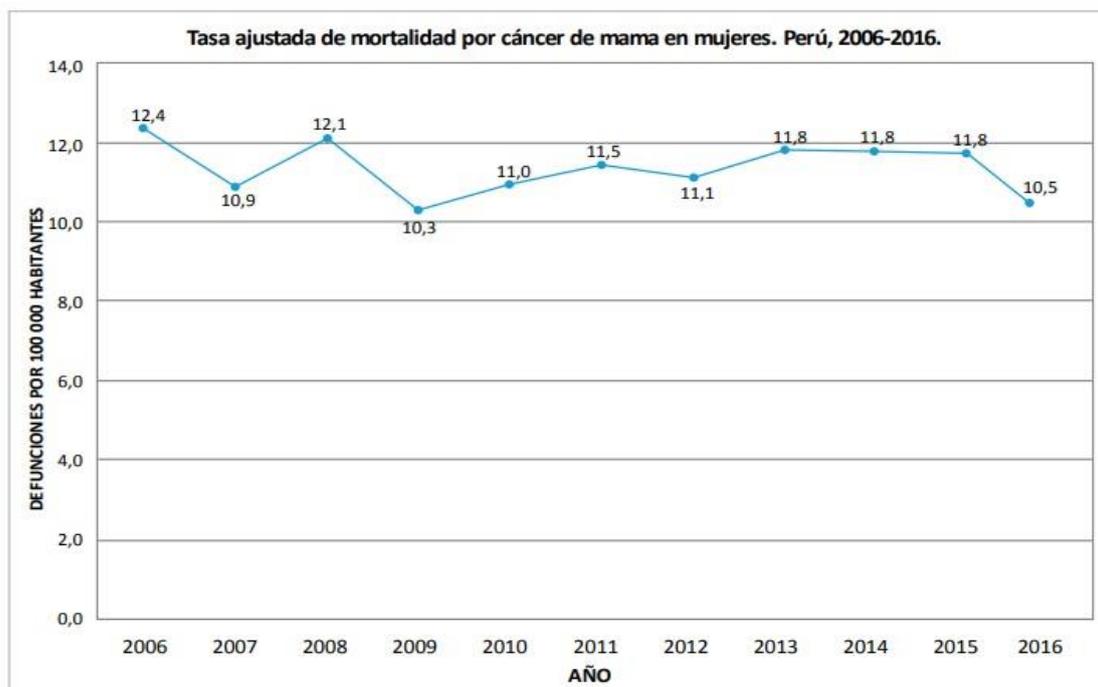
Según el reporte del Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2018. El cáncer de mama es la primera causa de muerte en las mujeres (12,1% del total), con 1619 defunciones y una tasa de mortalidad de 10,7 por 100 000 mujeres. En comparación el cáncer de cuello uterino se encuentra en cuarto lugar y fue responsable de una tasa de mortalidad de 8,0 por cada 100 000 mujeres.

NÚMERO DE DEFUNCIONES ESTIMADAS POR CÁNCER SEGÚN AÑO. PERÚ, 2006-2016.



Fuente: Registro de hechos vitales. Defunciones 2006-2016 MINSA.

TASA AJUSTADA DE MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA EN MUJERES. PERÚ, 2006-2016.



Fuente: Registro de Hechos vitales. Defunciones 2006-2016 MINSA.

En el periodo 2006-2009 podemos observar un decreciente nivel de mortalidad de 12,4 a 10,3 por 100 000 habitantes. Sin embargo después de este periodo vuelve a incrementarse de manera sostenida para finalmente reducir ligeramente a 10,5 a partir del año 2015. Según el ASIS 2020 la tendencia creciente se concentra en 12 departamentos y una tendencia estacionario en 4 departamentos.

Es importante señalar que en este mismo Análisis situacional se establecen a Madre de Dios, Callao, Ica, San Martín, Arequipa, Amazonas y Lima como regiones con más alta tasa de mortalidad por cáncer de mama en el año 2016.

TIPOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

En el año 2000, existió un dramático cambio en la rama del conocimiento de la biología de las masa neoplásicas de mama, pues se mostró que la enfermedad está explicada por los genes que expresa, entonces se podría clasificar esta neoplasia en cuatro grandes subtipos, los cuales corresponden a luminal A, luminal B, HER2 enriquecido y el tipo basal (11)

La clasificación según la inmunohistoquímica se basa en la expresión de receptores estrogénica, de progesterona y de los receptores HER2 (factor de crecimiento epidérmico), ya que por este método se detectan proteínas a nivel celular.

En frecuencia, según la Revista Médica Sinergia en el 2018, el 70% son positivos para receptores hormonales de estrógenos o progesterona, cerca al 20% son positivos para HER2. Entre el 10% y el 15% representa los carcinomas de mama triple negativo (CMTN) que son definidos por la ausencia de expresión de receptores hormonales y de HER2.

Según varios estudios, se sabe que el cáncer de mama triple negativo (CMTN) es de los más agresivos y es el tipo que mayor tasa de recurrencia tiene, además de su elevada mortalidad, en comparación con los otros subtipos (20-24)

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) corresponde a un grupo muy heterogéneo de tumores que carecen de la expresión de receptores, tanto para estrógeno, progesterona y HER2 (los tres marcadores más importantes en cáncer de mama), son catalogados como exclusión, como tumores triple negativo, aunque, claro está, pueden observarse conductas clínicas muy diversas (25)

DESCRIPCIÓN DE LOS CARCINOMAS MAMARIOS MÁS FRECUENTES

	RECEPTOR				n	%
	E	P	Her 2	KI 67		
TN	-	-	-	alto	36	26,87
Lum A	+	+	-	<14%	66	49,25
Lum B	-	+	-	≥ 14%	3	2,24
Lum B	+	-	-	≥ 14%	5	3,73
Her 2	-	-	+	alto	10	7,46
Lum B Her 2	+	-	+	alto	6	4,48
Lum B Her 2	+	+	+	alto	8	5,97

Fuente: “Características clínicas e histopatológicas asociadas a las pacientes con cáncer de mama triple negativo del hospital nacional Hipólito Unanue”, 2012 - 2018 | revista de la facultad de medicina humana

Por el tipo de genes que se expresan se puede dividir en: Normal, Luminal A, Luminal B, Basal y HER2.

ESTADÍOS DEL CÁNCER DE MAMA

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T2	N0	M0
Estadio IIB	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T4	N0	M0
Estadio IIIB	Todo T	N1	M0
Estadio IV	Todo T	Todo N	M1

Fuente: “Breast cancer” Revista Médica Sinergia vol 2 (1), enero 2017

CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE MAMA

TUMOR PRIMARIO	
Tx	Tumor desconocido
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2cm o menos en su diámetro mayor
T1mic	Microinvasor de de menos 0,1 cm en su diámetro mayor
T1a	Tumor de 0,5 cm o menos.
T1b	Tumor mayor de 0,5 y hasta 1 cm
T1c	Tumor mayor de 1 cm y hasta 2 cm
T2	Tumor mayor de 2cm y hasta 5 cm
T3	Tumor mayor de 5 cm
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica o a piel.
T4a	Extensión a pared torácica
T4b	Piel con edema, ulceración o nódulos satélites en la mama.
T4c	Suma de a+ b
T4d	
NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES	
N0	No se palpan ganglios axilares
N1	Ganglios axilares fijos del lado del tumor
N2	Ganglios axilares fijos en el mismo lado en ausencia de metástasis
N3	Metástasis en ganglios infra o supraclaviculares.
METÁSTASIS	
MX	No se pueden evaluar metástasis distantes
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Fuente: "Breast cancer" Revista Médica Sinergia vol 2 (1), enero 2017

INMUNIDAD EN CÁNCER DE MAMA

El sistema inmunológico y su interacción con el cáncer, es un tópico estudiado desde el siglo XIX.

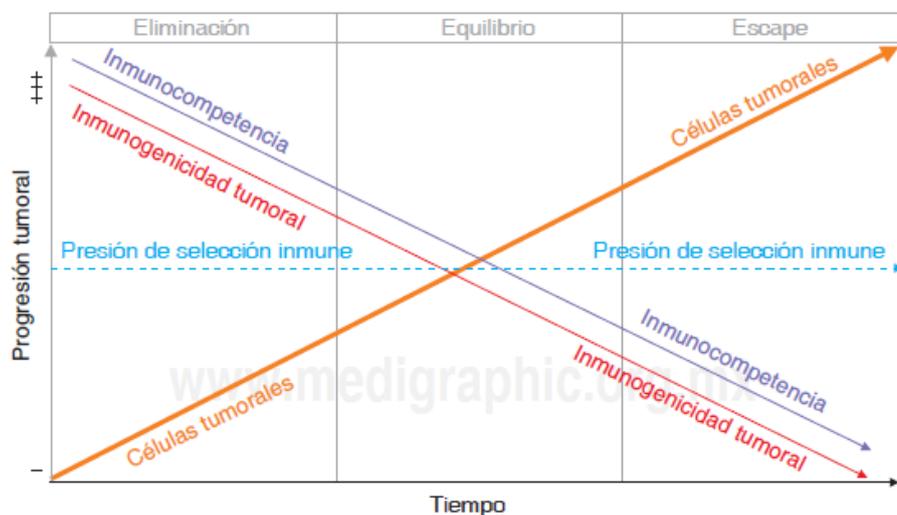
El sistema inmune muestra una dualidad particular, por un lado su capacidad de detectar y eliminar células tumorales y por el otro, puede proveer un microambiente favorable para el crecimiento tumoral. Creando a través de ello una memoria inmune a largo plazo capaz de prevenir recurrencias.

La inflamación crónica en el microambiente tumoral y la capacidad del tumor para evadir la respuesta inmune son factores condicionantes para la oncogénesis (14)

Un estudio explica como las vías moleculares vinculan la inflamación y el cáncer. Una vía intrínseca (impulsada por eventos genéticos que causan neoplasia) y una vía extrínseca (impulsada por afecciones inflamatorias que predisponen al cáncer) vinculan la inflamación y el cáncer (16)

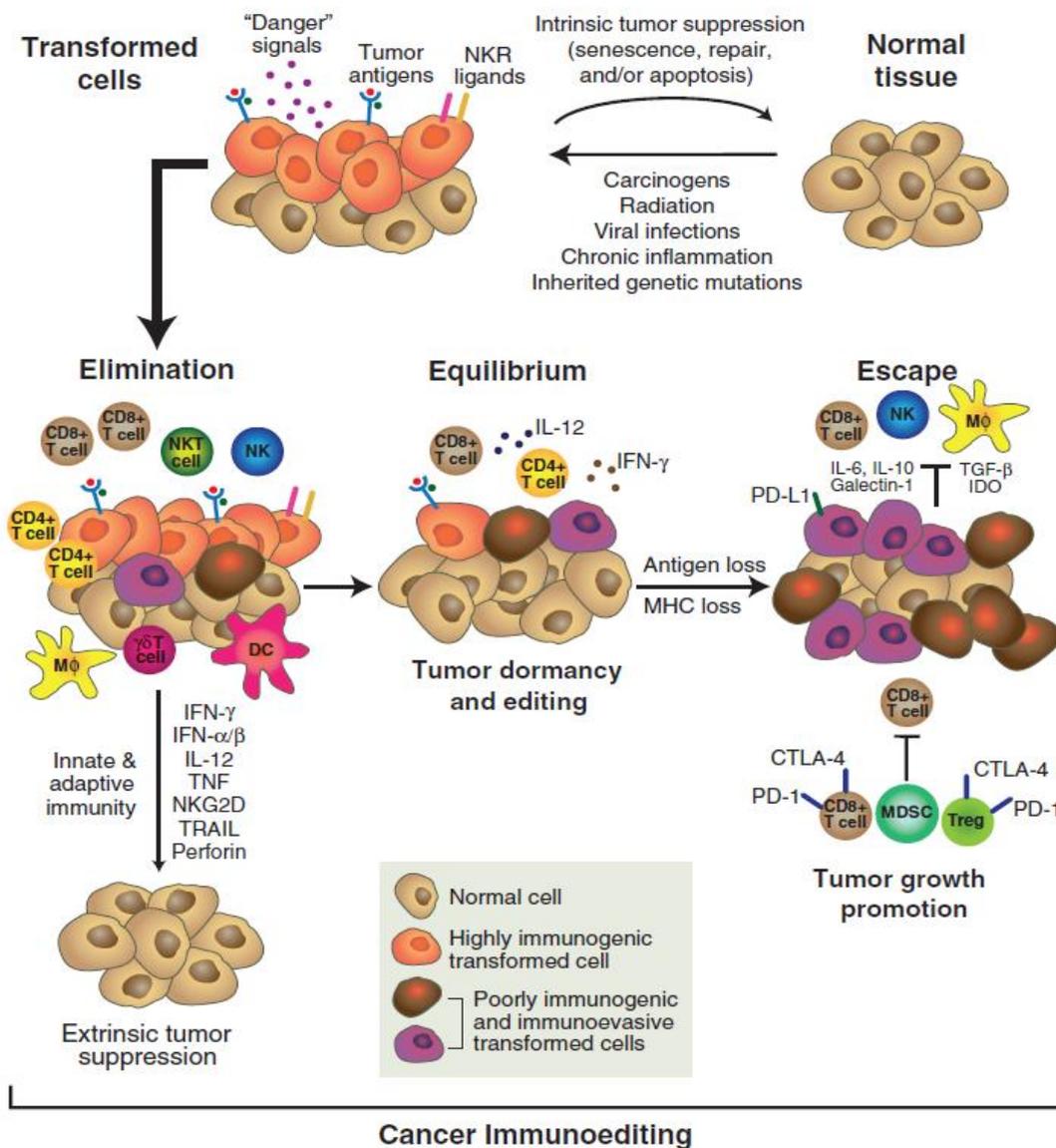
Para comprender la inmunogenicidad de las neoplasias. Se creó la inmunoedición, que se considera un refinamiento de la hipótesis de vigilancia inmunológica. La inmunoedición del cáncer es un proceso dinámico que consta de tres fases: eliminación, equilibrio y escape (14)

Conceptualización gráfica de la inmunoedición.



Fuente: Jacobo y cols. "Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico", 2017

En un hospedero inmunocompetente las células cancerígenas con alta inmunogenicidad probablemente serán eliminadas con éxito. En el avance del tiempo por el proceso de selección inmune podrán aparecer células tumorales con menor inmunogenicidad, cuyo resultado será la evasión de la respuesta inmunológica del hospedero. Conforme la masa tumoral crece sus componentes celulares logran debilitar la respuesta antitumoral del sistema inmunológico. Existe además una fase denominada fase de escape, donde el equilibrio entre la eliminación y aparición de nuevos componentes cancerígenos se inclina hacia la proliferación tumoral, con la posterior expresión clínica del cáncer.



S Fuente: Schreiber, et al "Cancer Immunoediting: Integrating Immunity's Roles" 2011

Para la mayor comprensión de nuestra investigación, es necesario saber que los factores de pronóstico se diferencian de los factores predictivos.

Un factor pronóstico será cualquier medición que se utilice en el momento de la cirugía que además se correlaciona con el intervalo libre de enfermedad (ILE) o la supervivencia global (SG) en ausencia de tratamiento adyuvante sistémico y como resultado será posible correlacionarse con los antecedentes de la enfermedad. Por otra parte, un factor predictivo será cualquier medición en relación con la respuesta a un tratamiento establecido. (36)

En la actualidad es motivo de búsqueda continua y permanente, patrones pronósticos que ayuden a determinar un tratamiento o seguimiento más exhaustivo, Y así mejorar la sobrevida.

Para efectos de nuestra investigación, según la OMS, definimos la sobrevida global como el tiempo en meses de la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte debido a alguna causa dentro del periodo de seguimiento.

Un estudio de este año, en China, construyó un modelo de evaluación de riesgo de pronóstico de cuatro ARNm para BRCA. El modelo recientemente desarrollado ofrece más posibilidades para evaluar el pronóstico y guiar la selección de mejores estrategias de tratamiento para BRCA. Los pacientes con una fuerte expresión de ARNm de OTUD3, PKD1L2 y WISP1 tendieron a tener un buen pronóstico, mientras que los pacientes con alta expresión de ACSL1 tendieron a tener un mal pronóstico. (19)

CÁNCER E INFLAMACIÓN

La inflamación ocupa un sector fundamental como factor etiológico en varios tipos de cánceres humanos. Se señala que alrededor de un 25% de las neoplasias se asocian a inflamación crónica (16)

La respuesta inflamatoria sistémica está relacionada al cáncer por regulación a través de citoquinas, quimioquinas y otros mediadores inflamatorios acompañados de factores de transcripción, como NFkB y Stat3 (37)

El proceso de carcinogénesis involucraría el daño constante y la aparición de especies muy altamente reactivas al oxígeno y nitrógeno en nuestros diversos tejidos. Estas moléculas reactivas, como el óxido nítrico y H₂O₂ se liberarían por las moléculas inflamatorias e interaccionarían con el ADN del epitelio en proliferación y de esta forma se establecería las alteraciones genéticas (44). Diversos estudios han sugerido una fuerte asociación entre la infección crónica, la inflamación y el cáncer (44-46)

ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO

Definición de término: Es un índice producto del cociente de recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos.

El índice neutrófilo/linfocito (INL) fue definido por varios estudios como un factor pronóstico adverso entre los diversos tipos de cáncer. Por ejemplo, dentro del grupo de tumores sólidos:, se encuentran: cáncer de vejiga (9), de esófago (12), cáncer renal (13), cáncer pulmón (22).

Este índice refleja la respuesta sistémica y la linfopenia, es decir evalúa las condiciones inmunes frente al proceso neoplásico. Incluso hay estudios previos que demuestran que la respuesta sistémica es protumoral (20)

Además, este índice no solo refleja el grado de activación de la cascada inflamatoria en el paciente, sino también se ha relacionado a procesos ateroscleróticos (37)

Entonces, las principales razones por las que el índice neutrófilo/linfocito predicen mal pronóstico en relación a las neoplasias, son: elevados niveles de IL-17 e IL-8, de esta manera se favorece y se perpetúa la agresión tumoral (37)

Los productos de los neutrófilos tales como las citoquinas pro inflamatorias (como por ejemplo el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina-1) y su mecanismo de acción se han relacionado a la producción de radicales libres de oxígeno y apoptosis (17)

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis de investigación

Ho: El índice neutrófilo/linfocito no se asocia con la sobrevida de los pacientes con cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue 2012-2014.

Ha: El índice neutrófilo/linfocito se asocia con la sobrevida de los pacientes con cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue 2012-2014.

3.2 Variables del estudio

Variable independiente: ***Índice neutrófilo/linfocito***

- Definición: División del conteo absoluto de neutrófilos sobre el conteo absoluto de linfocitos.
- Naturaleza: cuantitativa
- Escala: ordinal
- Indicador: Índice neutrófilo/linfocito
- Categoría: alto/bajo
- Valores de categoría: >3 o <3
- Fuente: historia clínica

Variable dependiente: ***Sobrevida global***

- Definición: tiempo transcurrido (en meses) desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte o fecha de último control.
- Naturaleza: cuantitativa
- Escala: de razón
- Indicador: meses
- Fuente: historia clínica

Variable interviniente: ***Edad***

- Definición: Tiempo en años de existencia de alguna persona
- Naturaleza: cuantitativa

- Escala: ordinal
- Indicador: años
- Valores de categoría: Menor de 65 años, entre 65-75 años y Mayor de 75 años
- Fuente: Historia clínica

Variable interviniente: **Estadio**

- Definición: Etapa o periodo determinado de en la evolución del linfoma
- Naturaleza: cualitativa
- Escala: ordinal
- Indicado: estadio.
- Categorías: I, II, III, IV.
- Valores de las categorías: 1, 2, 3, 4.
- Fuente: Historia clínica.

3.3 Definiciones conceptuales

Índice neutrófilo/linfocitos

Es el resultado del cociente entre el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento absoluto de linfocitos.

Sobrevida global

El tiempo en meses desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte debido a alguna causa dentro del periodo de seguimiento.

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño de estudio

El diseño de estudio fue no experimental u observacional ya que no hubo intervención en el manejo de la variable independiente.

El tipo de estudio fue analítico porque analizó y comparó las variables de una población a través de pruebas estadísticas inferenciales. Fue además de tipo transversal porque el estudio se realizó en un momento determinado de tiempo para recolectar datos y estudiar sus variables.

4.2 Población

Población universo

Corresponde todas las pacientes diagnosticadas entre los años 2012 al 2014 con cáncer de mama en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

Población de estudio

La población de estudio corresponde a la población universo.

4.3 Muestra

Tamaño muestral

La población de estudio fueron pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama entre el año 2012 – 2014 que hayan sido mayores de 18 años, con información clínica completa y que hayan tenido seguimiento en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital Hipólito Unanue partiendo desde el momento del diagnóstico hasta la última consulta o la muerte..

Tipo de muestreo

No se realizó muestreo, ya que se contó con toda la población universo.

Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión que se consideraron:

1. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico de cáncer de mama.
2. Pacientes mayores de edad (Mayores de 18 años)
3. Historia clínica con información clínica completa y seguimiento.
4. Haber iniciado tratamiento en el hospital

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión considerados son:

1. Historias clínicas incompletas.
2. Pacientes que no siguen tratamiento en hospital.

4.4 Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO POR SU NATURAL EZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA	VALORES DE LAS CATEGORÍAS	MEDIO DE VERIFICACIÓN
ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO	Cociente entre recuento neutrófilo y linfocitos	Cuantitativa	Índice neutrófilo/linfocito	ordinal	Alto	≥ 3	Historia clínica
					Bajo	< 3	
SOBREVIDA GLOBAL	Tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y fecha de muerte o último control	Cuantitativa	Años	De razón			Historia clínica

EDAD	Tiempo de existencia de alguna persona	Cualitativa	años	ordinal		<50 años 50 a 60 años >60 años	Historia clínica
ESTADÍO	Etapa o periodo en la evolución del cáncer de mama	Cualitativa	Estadio	Ordinal	I II III IV	1 2 3 4	Historia clínica

4.5 Técnicas e instrumento de recolección de datos

El instrumento empleado en la investigación será una ficha de registro de datos que consignará las siguientes partes: (anexo)

- Datos de filiación
- Datos de las variables independientes
- Datos de las variables dependientes

*Fuente de información: Historias clínicas.

4.6 Procesamiento de datos y plan de análisis

El llenado de las fichas de recolección a partir de la información de las historias clínicas fue realizado por la propia autora del proyecto.

Para el análisis de supervivencia, se empleará el método de Kaplan-Meier para generar curvas de supervivencia univariada, las cuales serán comparadas usando el test log- Rank.

Los cálculos y los gráficos serán obtenidos basados en el programa estadístico STATA15.0

4.7 Aspectos éticos de la investigación

Se cuenta con la autorización de la Oficina de Capacitación, Investigación y docencia del Hospital Nacional Hipólito Unanue, así como el comité de Investigación del mismo nosocomio. Además de la aprobación del Instituto de Investigación de Ciencias biomédicas (INICIB) de la Universidad Ricardo Palma.

Los resultados se mantienen y permanecerán en absoluta confidencialidad acerca de la identificación y datos de las pacientes.

No se requirió consentimiento informado, puesto que el estudio es retrospectivo.

4.8 Limitaciones de la investigación

El estudio tiene las limitaciones propias a su naturaleza retrospectiva. Los datos se obtuvieron de una muestra de solo uno de los hospitales de referencia del Perú (Hospital Hipólito Unanue), por tanto, el alcance de los resultados se aplicará principalmente para dicho nosocomio.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 RESULTADOS

Se analizaron 324 historias clínicas, de las cuales se descartaron 83; 48 historias clínicas incompletas y 35 no encontradas, quedando para el análisis 241 historias clínicas. La media de la edad fue 56,1 años.

El subtipo histológico más frecuente fue positivo para receptor a estrógenos y receptor a progesterona en un 49,4 %, seguido de los receptores a estrógenos negativo; Her2 con 39,0% y Triple negativo con 11,62%. El Estadío clínico más frecuente diagnosticado fue el estadio II con 42,74% y el estadio III con 41,5%.

En el seguimiento fallecieron 111 pacientes, que representa el 46,1% de la población.

144 pacientes resultaron con índice N/L ≥ 3 , que representa el 59,8% del total, y 97 pacientes cuyo índice N/L < 3 , equivalente al 40,2%. Tal como se observa en la Tabla N°1.

**TABLA N° 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES
DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA**

	Frecuencia	Porcentaje
EDAD		
De 27 a 40 años	26	10,8%
De 41 a 50 años	53	22,0%
De 51 a 60 años	79	32,8%

De 61 a 70 años	54	22,4%
De 71 a más años	29	12,0%

AÑO DE DIAGNÓSTICO

2012	75	31,1%
2013	84	34,9%
2014	82	34,0%

SUBTIPO MOLECULAR

RECEPTOR DE ESTRÓGENOS

POSITIVO	119	49,4 %
HER 2	94	39,0%
TRIPLE NEGATIVO	28	11,6%

ESTADÍO CLÍNICO

Estadio I	14	5,8%
Estadio II	103	42,7%
Estadio III	100	41,5%
Estadio IV	24	10,0%

SEGUIMIENTO

No fallecido	130	53,9%
Fallecido	111	46,1%

NLR

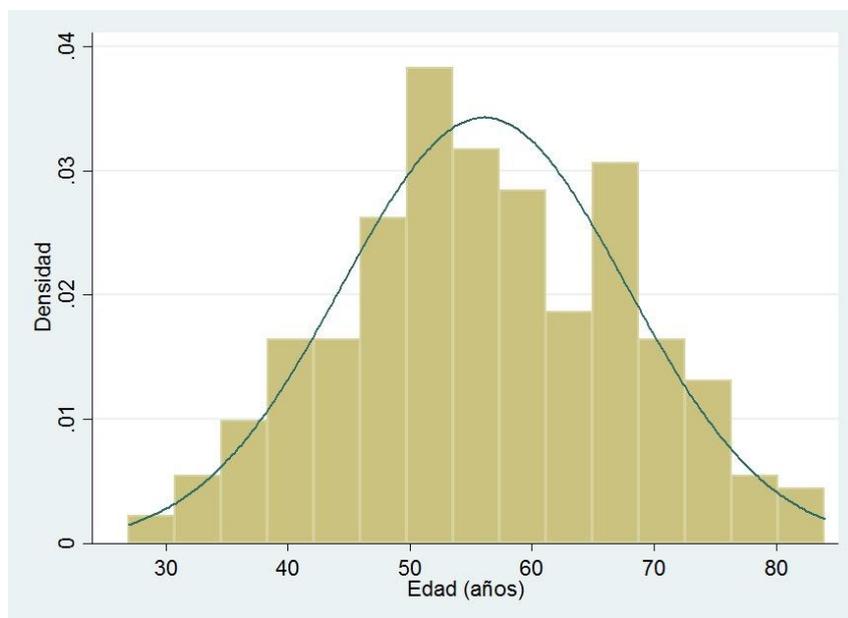
≥ 3	144	59,8%
< 3	97	40,2%

**Media 56.1 años y desviación estándar 11.63*

Se evaluó la normalidad de la edad con la prueba de Shapiro-Wilk resultando una distribución normal y se tuvo una media de 56.1 con desviación estándar de 11.6

En la figura 1 podemos apreciar el histograma de esta variable con su curva de normalidad.

Figura Nª 1: HISTOGRAMA DE DISTRIBUCIÓN DE VARIABLE EDAD



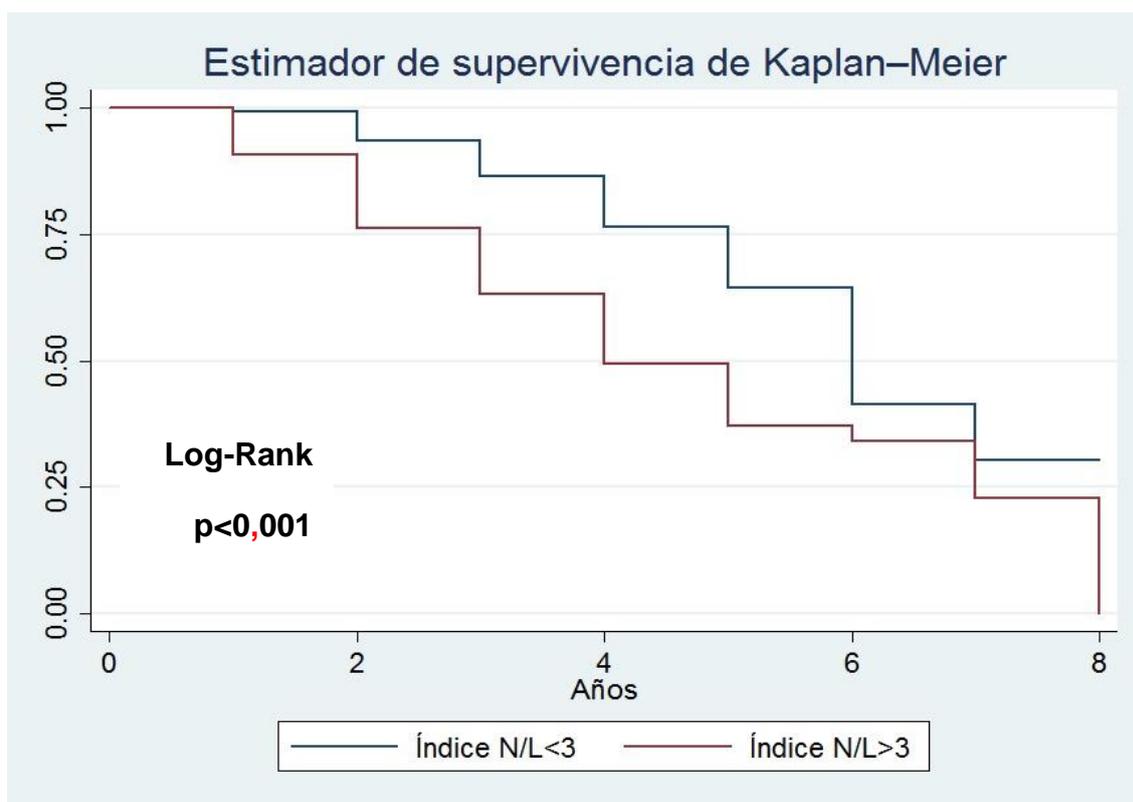
Al evaluar la supervivencia según el año de seguimiento observamos que aquellos pacientes que tenían un índice Neutrofilo/linfocito ≥ 3 poseen una menor probabilidad de supervivencia que aquellos con un índice < 3 . Esta asociación es estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y se repite al evaluar índices menores ($< o > 2$) o mayores ($< o > 6$), tal como se observa en la **Tabla N° 2**

Tabla Nª 2: TABLA DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN MEYER

AÑO DE SEGUIMIENTO	ÍNDICE N/L									
	Global	<2	>2	Valor de p	<3	>3	Valor de p	<6	>6	Valor de p
1	0,96	0,99	0,94		0,99	0,91		0,98	0,85	
2	0,87	0,94	0,82		0,93	0,76		0,91	0,63	
3	0,77	0,87	0,70		0,87	0,63		0,81	0,60	
4	0,66	0,76	0,59		0,76	0,49		0,70	0,46	
5	0,54	0,64	0,47	0,002	0,64	0,37	<0,001	0,58	0,35	0,002
6	0,39	0,47	0,32		0,41	0,34		0,40	0,35	
7	0,28	0,38	0,21		0,30	0,23		0,28	0,35	
8	0,21	0,38	0,00		0,30	-		0,21	-	

Observamos como aquellos pacientes con índice N/L >3 tuvieron un decrecimiento evidente en su esperanza de vida a través de los años con respecto al cáncer de mama. Como se evidencia en la **Figura 2**.

Figura N° 2 GRÁFICO DEL ESTIMADOR DE SUPERVIVENCIA KAPLAN MEIER



Sobrevida global de acuerdo al índice neutrófilo/ linfocito en pacientes con cáncer de mama en el Hospital Hipólito Unanue diagnosticadas 2012-2014.

Cuando exponemos los resultados a una evaluación del Hazard Ratio, aquellos que tienen un índice N/L tiene un HR 2,01 más veces de fallecer por cáncer de mama. Y si ajustamos estos valores con la edad el HR es 1,02 más probable de tener un cáncer de mama mortal. **Tabla N° 3**

TABLA N°3: ANÁLISIS BIVARIANTE Y MULTIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

ANÁLISIS BIVARIADO			
VARIABLE	HR	IC (95%)	P
	2.01	1.38-	<0.001
ÍNDICE N/L>3		2.94	
		1.00-	0.018
Edad	1.02	1.03	
Estadio TNM (clínico) -I	Referencia		
	-	0.44-	0.662
II	1.25	3.53	
		0.72-	0.184
-III	1.99	5.52	
		1.76-	0.003
-IV	5.2	15.3	

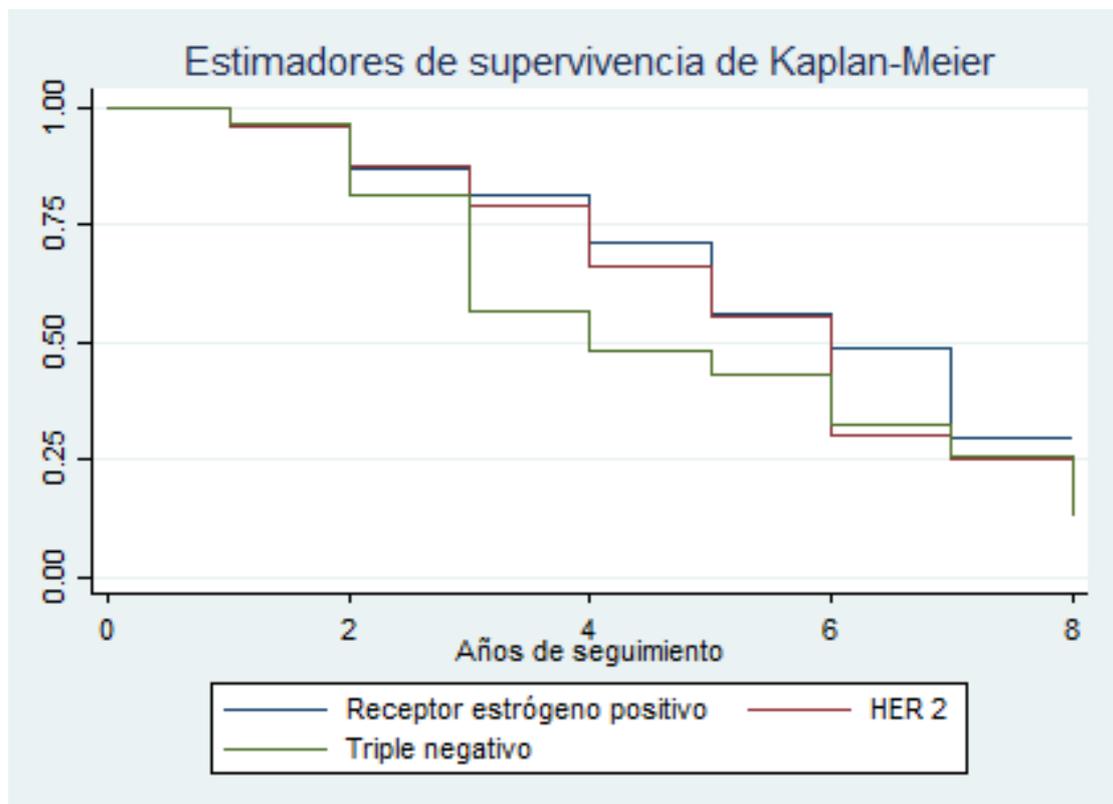
HR: Hazard ratio; IC (95%): Índice de confianza al 95%

ANÁLISIS MULTIVARIADO			
VARIABLE	HR	IC (95%)	P
ÍNDICE N/L>3	1.86	1.26- 2.73	0.002
Edad	1.02	1.00- 1.04	0.009
Estadio TNM (clínico) -I Referencia			
	-	0.62-5.15	0.279
II	1.79		
		0.89-7.08	0.080
-III	2.52		
		2.06-18.6	0.001
-IV	6.19		

HR: Hazard ratio; IC (95%): Índice de confianza al 95%

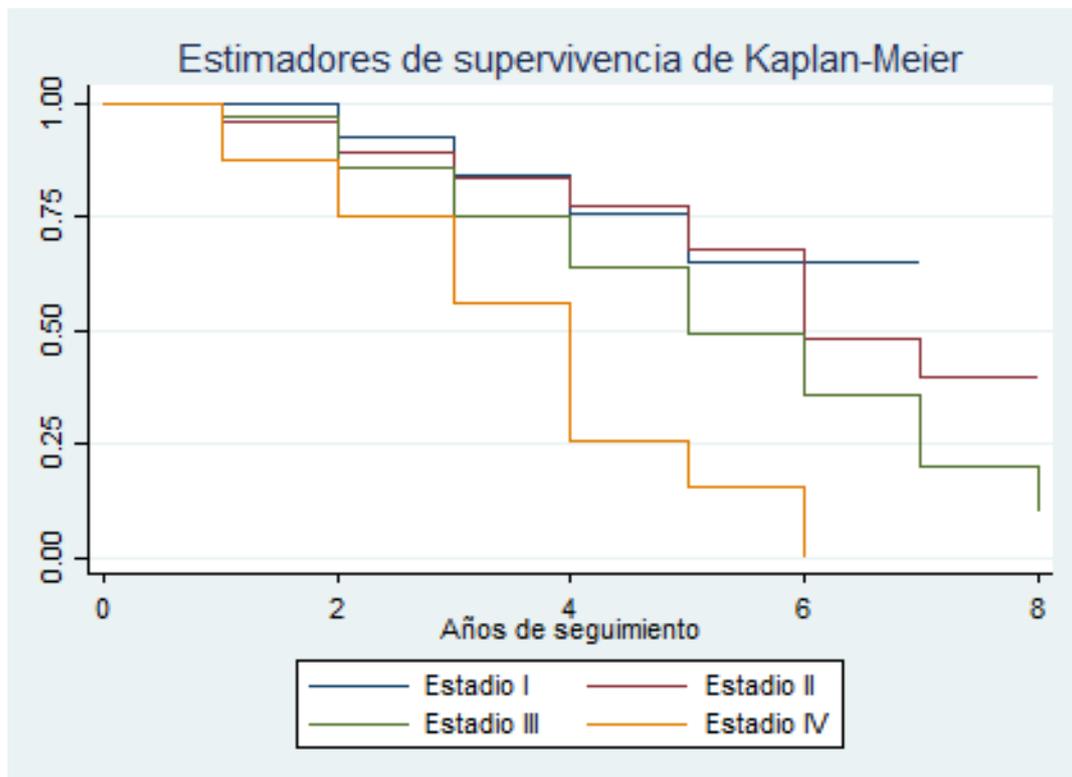
La **Figura N° 3** Evalúa la supervivencia por el método de Kaplan – Meier pero tomando en cuenta indicadores inmunohistoquímicos. Evidenciando que la supervivencia disminuye notoriamente a lo largo de los años en aquellos canceres catalogados como Triple Negativo.

Figura N° 3 GRÁFICO DEL ESTIMADOR DE SUPERVIVENCIA KAPLAN MEIER



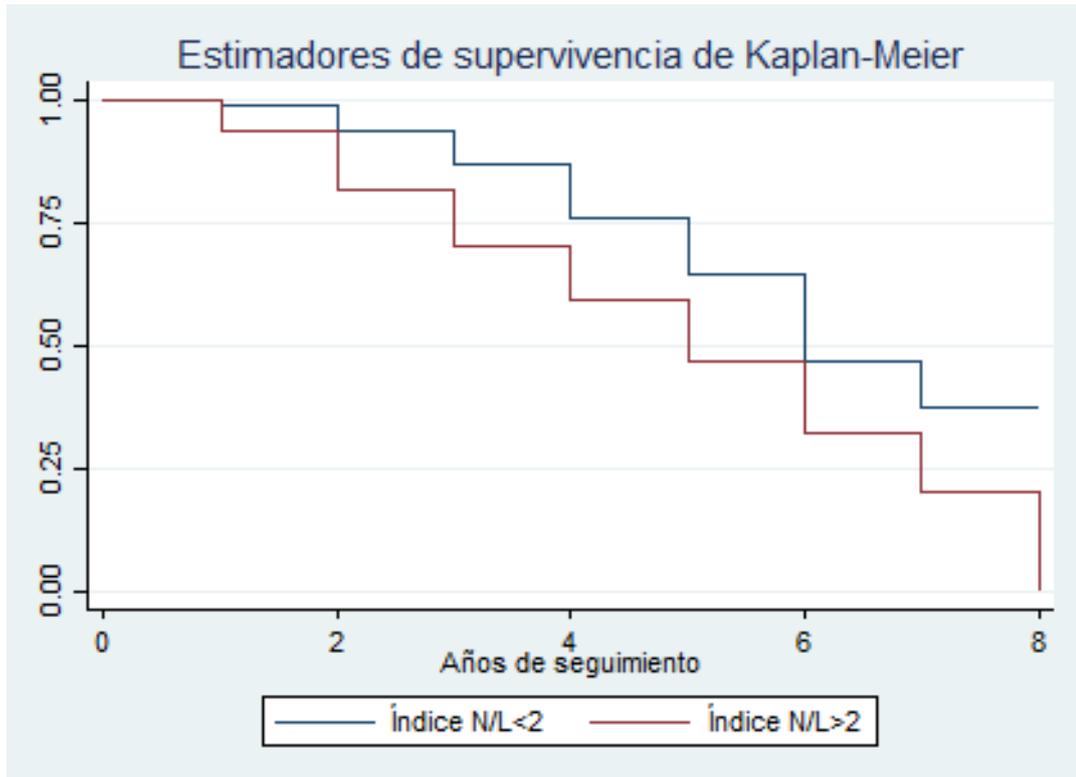
La **Figura N° 4** Evalúa la supervivencia por el método de Kaplan – Meier pero tomando en cuenta estadíos clínicos. Evidenciando que la supervivencia disminuye notoriamente a lo largo de los años en el estadio IV.

Figura N° 4 GRÁFICO DEL ESTIMADOR DE SUPERVIVENCIA KAPLAN MEIER



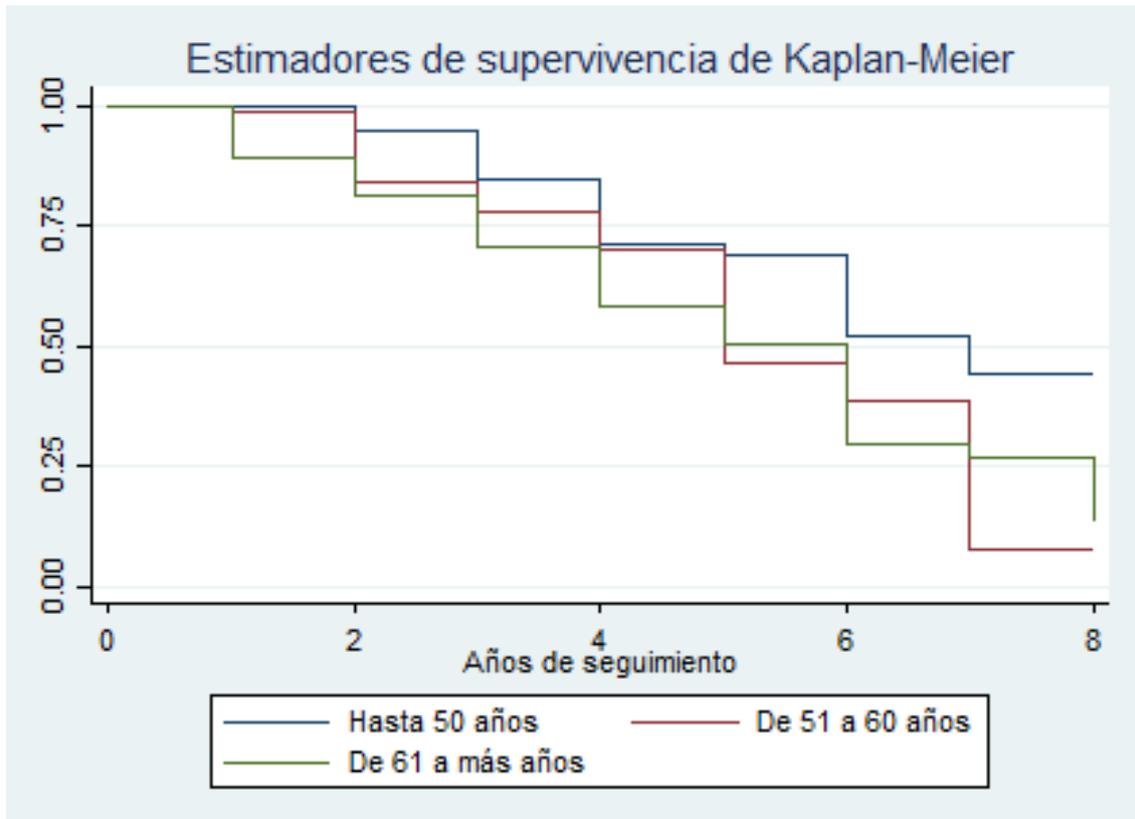
La **Figura N° 5** Evalúa la supervivencia por el método de Kaplan – Meier pero tomando en cuenta índice N/L con corte 2. Evidenciando que la supervivencia disminuye a lo largo de los años en aquellas neoplasias con índice N/L >2

Figura Nº 5 GRÁFICO DEL ESTIMADOR DE SUPERVIVENCIA KAPLAN MEIER



La **Figura Nº 6** Evalúa la supervivencia por el método de Kaplan – Meier en relación a la edad de las pacientes en momento de diagnóstico y la supervivencia. Observándose que el grupo etario >61 años presentó el menor supervivencia dentro de los años de seguimiento, en comparación a las pacientes cuya edad fue hasta los 50 años de edad.

Figura Nº 6 GRÁFICO DEL ESTIMADOR DE SUPERVIVENCIA KAPLAN MEIER



5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Según los resultados encontrados en el proceso de investigación, la media de la edad de las pacientes con cáncer de mama fue de 56,1 años. Este hallazgo coincide relativamente a los hallados en un estudio peruano, donde la media fue 47 años (38) y otro mexicano en el estado de Durango que encontró en 100 casos de cáncer de mama en diferentes estadios una edad media de 50, 6 años (14), Sin embargo, un aspecto que el estudio no abordó fue la edad media de fallecimiento, dato que nos podría ayudar a entender la mortalidad de esta patología. Por ejemplo en la edad media de fallecimiento por cáncer de mama en España, fue de 66 años (15). Por lo tanto, es evidente que la supervivencia a 5 años de las pacientes aquejadas por este mal se verá influenciada por el momento del diagnóstico, el estadio de la enfermedad y la presencia o no de

metástasis, siendo esta última característica que podría reducir la supervivencia a 5 años hasta un 37,4% (16).

Nuestro estudio encontró una relación estadísticamente significativa entre un mayor coeficiente de la relación neutrófilo/linfocito y la supervivencia a lo largo de los años. Observando que la supervivencia es significativamente menor entre aquellos individuos que poseen un coeficiente ≥ 3 , ajustado con la cantidad de años donde a mayor cantidad de años menor supervivencia. Este hallazgo se coincide con estudios en otras variedades de cáncer, tomando como ejemplo al melanoma, un estudio desarrollado en 63 pacientes con diagnóstico de este cáncer cutáneo tuvieron mayor probabilidad de un desenlace mortal si es que presentaban un índice neutrófilo/linfocito $>2,7$ (17). Además, un estudio peruano en la ciudad de Piura observó los valores de este índice NL en pacientes en preparación para una intervención por cáncer de mama (mastectomía) concluyendo que aquellas que tenían valores más elevados en relación con otros pacientes sometidos al mismo procedimiento se encontraban más propensos a un desenlace mortal (18). Sin embargo, en 2015 un ensayo realizado en Austria demostró una pobre relación entre el índice N/L y la mejora o empeoramiento de pacientes con cáncer de mama en estadio preoperatorio (19), refutando así los hallazgos de este estudio. No obstante, es probable que ambos estudios no puedan compararse adecuadamente debido a que ambas poblaciones difieren en términos raciales y seguimiento clínico.

Al enfrentar la supervivencia por medio del procedimiento de Kaplan – Meier y los estadios inmunohistoquímicos observamos que el estadio con peor pronóstico fue el triple negativo. Este dato podría evidenciar, tal vez, que el índice N/L sea mucho más sensible en aquellos cánceres de mama que se manifiestan en esta variante histológica. Esta afirmación es apoyada en los hallazgos de Guo et. al que encontró una relación significativa en el índice N/L aumentado, el tipo inmunohistoquímico “Triple Negativo”, y la supervivencia en años (4), al igual que otra investigación peruana (38) Así mismo, esta relación del índice N/L con subtipos agresivos de cáncer de mama es evidente en otros estudios más regionales donde se concluyó que aquellos con índice N/L elevado y con tipo “Triple Negativo” tenían 3,21 más posibilidades de un desenlace fatal con respecto a otros (20). Un estudio que concluye de manera contraria, fue uno

realizado en población caucásica, que muestra una relación no asociativa entre los cánceres “triple negativo” y el índice N/L.

El proyecto del Dr. Patel encontró, a su vez, una relación inversa entre los valores de índice N/L y la supervivencia de las pacientes (5).

Ya que se encuentran escenarios no tan concluyentes en población características diferentes a la nuestra, abordamos como eje de referencia al estudio del Dr. Huamán (23), que aunque su objetivo fue establecer relación con otro tipo de neoplasia, igualmente se estudió al índice neutrófilo/linfocito como parámetro de respuesta inflamatoria-inmunológica, observándose una asociación significativamente estadística. Otro estudio que ratifica esta asociación con igual punto de corte a nuestro análisis, índice NLR <3 y $NLR \geq 3$ es la realizada por el Dr. De la Cruz Ku (38), que también coincide que el subtipo molecular triple negativo de cáncer de mama, tiene peor pronóstico en cuanto a supervivencia global, analizados en 5 años seguimiento, recordando que en nuestra investigación fueron 8 años de seguimiento. Se encontró también la misma tendencia en cuanto a la cantidad de pacientes encontradas en ambos grupos distribuidos por punto de corte, ya que el de 338 pacientes, el estudio reporta 259 con $NLR <3$ y 79, ≥ 3 . Y en nuestra investigación de 242, 144 presentaron $NLR <3$ y 98 ≥ 3 . Aunque es necesario señalar que el estudio en referencia tuvo en consideración únicamente el subtipo molecular triple negativo para asociar el impacto del índice neutrófilo linfocito y la supervivencia global.

Cobran ambos estudios central relevancia ya que tienen entre su población a pacientes con similares características geográficas.

Por lo tanto, el índice N/L constituye una herramienta valiosa para poder predecir la supervivencia en pacientes con cáncer de mama y otros tipos de neoplasias, independientemente de su estadio y que debido a su bajo costo sería de fácil implementación en los servicios de salud.

CONCLUSIONES

- Las pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014 con índice N/L >3 tuvieron un decrecimiento evidente en la sobrevida a través de los años.
- El 59.3% de las pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014 tuvieron un índice neutrófilo/linfocito menor a 3 y el 40,6% un índice neutrófilo/linfocito mayor a 3.
- la sobrevida global en las pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014 fue mayor entre las pacientes con índice neutrófilo/linfocito menor a 3. Y una sobrevida global menor cuando el índice neutrófilo/linfocito es mayor a 3.
- El grupo etario mayor a 61 años de pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014 tienen menor supervivencia dentro de los años de seguimiento, en comparación a las pacientes cuya edad fue hasta los 50 años de edad.
- El tipo molecular de cáncer de mama en las pacientes del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014 que tuvieron niveles de índice N/L mayor a 3, por ende menor sobrevida global, fue el tipo triple negativo.

RECOMENDACIONES

En nuestro país, el cáncer de mama representa la neoplasia más frecuente entre las mujeres. Constituye a su vez una de las principales causa de mortalidad y años de vida saludable perdidos. Es por ello la necesidad de profundizar y ampliar estudios en referencia al tema. En el Hospital Hipólito Unanue en particular donde se atiende población con características económicas que amerita parámetros de acceso fácil y accesible que valore un pronóstico, por ende un tratamiento oportuno.

Se debería implementar, a partir de los resultados obtenidos, una estrategia de vigilancia que considere al índice neutrófilo linfocito como parámetro de seguimiento y sea, a partir de ello, punto de referencia para la decisión de manejo terapéutico

Para futuros estudios, se podría tener en cuenta otros puntos de corte respecto al índice neutrófilo/linfocito, así como enfocar su estudio en cada subtipo histológico, estadio clínico en particular.

Se podría ampliar el estudio con una población mayor y con características similares, para así corroborar las tendencias observadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Rodríguez Malaver, Carlos Emerson. Índice neutrófilo/linfocito preoperatorio elevado como factor asociado a estadio tumoral avanzado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer gástrico en el Hospital Regional de Cajamarca, Enero 1997 a diciembre de 2014. Perú. 2019
- (2) Acea Nebril, B. Cirugía oncológica de la mama. Elsevier Masson. 2013
- (3) Romani, F., Gutiérrez, C. and Ramos-Castillo, J. Autoexamen de mama en mujeres peruanas: prevalencia y factores sociodemográficos asociados. Análisis de la Encuesta Demográfica de Salud Familiar (ENDES). Rev. Scielo, 2011.
- (4) Arrechea Irigoyen, M., Vicente García, F., Córdoba Iturriagagoitia, A. and Ibáñez Beroiz, B. Subtipos moleculares del cáncer de mama: implicaciones pronósticas y características clínicas e inmunohistoquímicas. Rev. Scielo, 2011.
- (5) Álvarez Hernández, C., Vich Pérez, P., Brusint, B., Cuadrado Rouco, C., Díaz García, N. and Robles Díaz, L. Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). SEMERGEN - Medicina de Familia, 2014, pp.460-472.
- (6) Knaul, F., Nigenda, G., Lozano, R., Arreola-Ornelas, H., Langer, A. and Frenk, J. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. Salud pública Méx, 2019, pp.335-344.
- (7) Madrigal, A. "Breast cancer overview for general practitioner", Costa Rica 2018.
- (8) Holguín, C. Utilidad pronóstica del índice neutrófilo/linfocito preoperatorio en cáncer de mama estadio II en pacientes hospital III - 1 ESSALUD José Cayetano Heredia, Piura 2000 – 2015.
- (9) Aydın M, Bitkin A, Kadihasanoğlu M, İrkılata L, Akgüneş E, Keleş M. Correlation of neutrophil-lymphocyte ratio and risk scores in non-muscle invasive bladder cancer. 2019.
- (10) Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of systemic endothelial dysfunction in asymptomatic subjects. Rev. Nefrología. España. 2016

- (11) Zepeta Et al. Clasificación molecular del cáncer de mama. 2008
- (12) Pirozzolo G, Gisbertz SS, Castoro C, van Berge Henegouwen MI, Scarpa M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic marker in esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Italia 2019
- (13) Tjokrowidjaja A, Goldstein D, Hudson HM, Lord SJ, Gebiski V, Clarke S, de Souza P, Motzer RJ, Lee CK. El impacto de la relación neutrófilos-linfocitos en la reclasificación de riesgo de pacientes con cáncer de células renales avanzado para guiar la terapia dirigida al riesgo. Australia 2019
- (14) Jacobo P, Huerta J. “Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico” México, 2017
- (15) Guo W, Lu X, Liu Q, Zhang T, Li P, Qiao W, Deng M. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals. China 2019
- (16) Albújar P, “Inflamación crónica en la patogenia del cáncer”, Perú 2011.
- (17) Patel DA, Xi J, Luo J, Hassan B, Thomas S, Ma CX, Campian JL. “Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of survival in patients with triple-negative breast cancer”. USA, 2019.
- (18) Duan J, Pan L, Yang M. Preoperative elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR are associated with poor prognosis in patients with breast cancer: A meta-analysis. Rev. Medicine (Baltimore). 2018.
- (19) Jia W, Wu J, Jia H, Yang Y, Zhang X, Chen K, Su F. The Peripheral Blood Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Is Superior to the Lymphocyte-To-Monocyte Ratio for Predicting the long Term Survival of Triple-Negative Breast Cancer Patients. Rev. PLoS One. China 2015
- (20) Suppan C, Bjelic-Radisic V, La Garde M, Groselj-Strele A, Eberhard K, Samonigg H, Loibner H, Dandachi N, Balic M. Neutrophil/Lymphocyte ratio has no predictive or prognostic value in breast cancer patients undergoing preoperative systemic therapy. Rev BMC Cancer. 2015

- (21) Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. Korea. 2019
- (22) Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? Turquía, 2019.
- (23) Huamán M, et al “Albumina e índice neutrofilo-linfocito como predictores de estadio tumoral en pacientes con cáncer gástrico” Perú, 2020.
- (24) Maffuz Aziz A, Labastida Almendaro S, 2 Sherwell Cabello S,1 RuvalcabaLimón E,1 Domínguez-Reyes CA,1 Tenorio-Torres JA,1 Rodríguez-Cuevas S1. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. Rev. Ginecol Obstet Mex. 2016. pp.498-506.
- (25) C.Sebastián, Sebastián C. García Mu, Cruz, Ciria S, Rosero Cuesta B. Gros Bañeres. Imaging and histologic prognostic factors in triple-negative breast cancer and carcinoma *in situ* as a prognostic factor. Rev SERAM. Vol 58. 2016.
- (26) Anderson BO et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2017. *Cancer*, 113, 2221–43
- (27) World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020
- (28) Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Del Perú, Volumen 27 – Semana epidemiológica 31
- (29). Franco D, Albarrán E, Urcid S. Tipologías sociodemográficas y situación socioeconómica de usuarias con cáncer de mama, México. 2018.
- (30). Diaz, Sandra et al. Education for the early detection of breast cancer in Colombia. 2019
- (31) Globocan e IAR. Cifras y estimaciones de cancer en el mundo, 2018.

- (32) Centro Nacional de Epidemiología, prevención y control de enfermedades, Análisis Situacional del Perú, 2020.
- (33) Asociación Médica Argentina. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprano consenso nacional inter-sociedades, Argentina 2016.
- (34) Sánchez C, et al. Aplicación de tres modelos pronósticos en cáncer de mama precoz, Chile, 2018.
- (35) Martínez J, Socorro C, Inmunohistoquímica en el cáncer de mama. Herramienta necesaria en la actualidad, Cuba 2018.
- (36) Beltrán B, Impacto Del Índice Neutrófilo/Linfocito En Sobrevida De Pacientes Con Linfoma De Células Grandes B Difuso En El Hospital Edgardo Rebagliati Martins 2010-2012, Perú 2017.
- (37) Instituto Nacional de cancer. Inflamación crónica en cáncer, USA, 2015.
- (38) De la Cruz Ku, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio on pathological complete response in triple negative breast cancer. Perú 2017.

ANEXOS

Matriz de consistencia

Título: “IMPACTO DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE 2012-2014”

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p>Problema principal: ¿Existe asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la supervivencia global del cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en 2012-2014?</p> <p>Problema secundario:</p>	<p>Objetivos General: Establecer la asociación entre el índice neutrófilo/linfocito y la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama del Servicio de ginecología del Hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014.</p> <p>Objetivos Específicos:</p>	<p>HIPÓTESIS GENERAL El índice neutrófilo/linfocito se asocia con la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito</p>	<p>Variable independiente: ÍNDICE NEUTRÓFILO/ LINFOCITO</p>	<p>TIPO DE INVESTIGACIÓN: Observacional</p> <p>MÉTODO: Analítico-transversal</p>

<p>- ¿Cuál será el índice neutrófilo/linfocito en los pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014?</p> <p>-¿Cuál es la sobrevida global en los pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014?</p> <p>-¿Cuál de los rangos de índice neutrófilo / linfocito presenta mejor valor pronóstico en pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014?</p>	<p>-Determinar índice neutrófilo/linfocito en los pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014</p> <p>-Determinar la sobrevida global en los pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014</p> <p>-Determinar cuál de los rangos de índice neutrófilo / linfocito presenta mejor valor pronóstico en pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014</p> <p>-Establecer qué grupo etario de pacientes con cáncer de mama se encuentran con niveles más elevados de índice neutrófilo / linfocito en el hospital Hipólito Unanue 2012 al 2014</p>	<p>Unanue 2012-2014.</p> <p>HIPÓTESIS ESPECÍFICAS</p> <p>índice neutrófilo/linfocito es alto en los pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014</p> <p>la sobrevida global es baja en los pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014</p> <p>los rangos de índice neutrófilo /</p>	<p>Variable dependiente:</p> <p>SOBREVIDA</p> <p>Variable interviniente:</p> <p>-Edad</p> <p><65 años</p> <p>65-70 años</p> <p>>70 años</p> <p>-Estadío</p> <p>I</p> <p>II</p> <p>III</p> <p>IV</p>	<p>TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</p> <p>Ficha de registro de dato, a partir de Historias clínicas</p> <p>POBLACIÓN Y MUESTRA</p> <p>POBLACIÓN:</p> <p>Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el</p>
---	--	---	---	--

<p>-¿En qué grupo etario de pacientes con cáncer de mama se encuentran con niveles más elevados de índice neutrófilo / linfocito en el hospital Hipólito Unanue 2012 al 2014'</p>		<p>linfocito altos presentan mejor valor pronóstico en pacientes con cáncer de mama del hospital Hipólito Unanue del año 2012 al 2014</p> <p>El grupo etario más joven de pacientes con cáncer de mama se encuentran con niveles más elevados de índice neutrófilo / linfocito en el hospital Hipólito Unanue 2012 al 2014</p>	<p>HNHU entre 2012 y 2014</p> <p>MUESTRA:</p> <p>Toda la población universo</p>
---	--	--	---

2. Instrumento de recolección de datos.

ANEXO. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1.-FILIACIÓN

- Iniciales del Nombre:
- Sexo:

2.-VARIABLES

- Fecha de diagnóstico:
- Subtipo histológico:
- Edad:
- Estadio clínico:
- Recuento absoluto neutrófilos:
- Recuento absoluto de linfocitos:
- Índice neutrófilo/linfocito
- Fecha de último control:
- Fecha fallecimiento:
- Causa de muerte:

CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDU/CD



Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Oficio N° 3300-2019-FMH-D

Lima, 16 de setiembre de 2019

Señorita
NATALI BRIYIT HUAMÁN CÓRDOVA
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis-Pre Internado Médico

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Proyecto de Tesis "**ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y SOBREVIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE 2012-2014**", presentando ante la Facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido aprobado por el Consejo de Facultad en sesión de fecha jueves 12 de setiembre de 2019.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente,

Dr. Menandro Ortiz Pretel
Secretario Académico

c.c.: Oficina de Grados y Títulos.

"Formamos seres humanos para una cultura de Paz"

Av. Benavides 5440 - Urb. Las Gardenias - Surco - Central: 708-0000
Apartado postal 1801, Lima 33 - Perú Anexos: 6010
E-mail: dec.medicina@urp.pe - www.urp.edu.pe/medicina Teléfax: 708-0106

APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN DE LA SEDE HOSPITALARIA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Hospital Nacional
"Hipólito Unanue"

Comité Institucional de
Ética en Investigación

"Año de la Lucha contra la Corrupción y la Impunidad "

CARTA N° 212 – 2019 - CIEI-HNHU

A : NATALY BRIYIT HUAMÁN CÓRDOVA

ASUNTO : Aprobación de Proyecto de tesis

Referencia : Expediente N° 39993

FECHA : El Agustino, 12 de diciembre del 2019

Es grato dirigirme a usted, para saludarle cordialmente y dar respuesta al documento de referencia donde solicita revisión y aprobación del Proyecto de tesis titulado: "**Índice neutrófilo/Linfocito y sobrevida en pacientes con cáncer de mama en el Hospital Nacional Hipólito Unanue 2012- 2014**", para optar el título profesional de Médico Cirujano – URP.

El Comité, en sesión ordinaria de fecha miércoles 11 de diciembre del presente, y según consta en el Libro de actas N° 7, Acordó por unanimidad aprobar el proyecto de tesis antes mencionado.

Atentamente
MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE
DRA. ANGÉLICA RICCI YAURIVILCA
C.P. 6482
Presidenta del Comité de Ética en Investigación

ARY
archivo

Avenida César Vallejo N° 1390 distrito El Agustino - Lima - Perú
Correo electrónico : ciei@hnhu.gob.pe - angelicaricci05@yahoo.es Teléfono: 2919092 , 3627777 anexo 2196

CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VI CURSO TALLER PARA LA TITULACIÓN POR TESIS

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la Srta.

NATALY BRIYIT HUAMÁN CÓRDOVA

Ha cumplido con los requerimientos del curso-taller para la Titulación por Tesis, durante los meses de agosto, setiembre, octubre, noviembre y diciembre del presente año, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el Título de la Tesis:

“ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y SOBREVIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE 2012-2014”

Se extiende el presente certificado con valor curricular y válido por **06 conferencias académicas** para el Bachillerato, que considerándosele apta para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° del Reglamento vigente de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018

Lima, 05 de diciembre del 2019



Dr. John De la Cruz Vargas
Director del Curso Taller



Dra. María del Socorro Alarista-Gutiérrez Vda. de Hambrén
Decana

CARTA DE PRESENTACIÓN DEL ASESOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero

CARTA DE PRESENTACIÓN

Yo, Dr. Dante Quiñones Laveriano, por intermedio de la presente, me presento como asesor del Proyecto de Tesis “**ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y SOBREVIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE 2012-2014**”, que presenta la Srta. **NATALY BRIYIT HUAMÁN CÓRDOVA**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano.

Doy conformidad que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo para su ejecución.

DR. DANTE QUIÑONES LAVERIANO
ASESOR DE LA TESIS

Lima, Setiembre de 2019

CARTA DE COMPROMISO ASESOR TESIS

Carta compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de tesis de estudiante de Medicina Humana: **NATALY BRIYIT HUAMÁN CÓRDOVA**

Me comprometo a:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el reglamento de grados y títulos de la Facultad de Medicina Humana- URP, capítulo V sobre el Proyecto de Tesis.
2. Respetar los lineamiento
- 3.
4. s y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis designado por ellos.
5. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis, Asesores y Jurados de Tesis.
6. Considerar 6 meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando a l estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
7. Cumplir los principios éticos que correspondan a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
8. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis .brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
9. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
10. Asesorar al estudiante para la presentación de su información ante el jurado del examen profesional.
11. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

ATENTAMENTE



DR. DANTE QUIÑONES LAVERIANO

Lima, Setiembre del 2019

ACTA DE APROBACIÓN DE BORRADOR TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Unidad de Grados y Títulos

FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada “ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE 2012-2014”, que presenta la Señorita NATALY BRIYIT HUAMÁN CÓRDOVA para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

Dr. Jhony De La Cruz Vargas
PRESIDENTE

Dr. Brady Beltrán Garate
MIEMBRO

Dr. Manuel Loayza
MIEMBRO

Dr. Jhony De La Cruz Vargas
Director de Tesis

Dr. Dante Quiñones Laveriano
Asesor de Tesis

Lima, mayo del 2021

“ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE 2012-2014”

ORIGINALITY REPORT

16%	12%	4%	7%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Student Paper	5%
2	repositorio.urp.edu.pe Internet Source	4%
3	www.dge.gob.pe Internet Source	3%
4	Submitted to Universidad Ricardo Palma Student Paper	1%
5	www.minsa.gob.pe Internet Source	1%
6	www.medigraphic.com Internet Source	1%
7	cybertesis.urp.edu.pe Internet Source	1%