

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**ASOCIACIÓN DEL INDICE PLAQUETA/LINFOCITO
Y LA SOBREVIVENCIA GLOBAL DE LAS PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO DEL
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS DEL AÑO 2013**

PRESENTADO POR LA BACHILLER

KIARA CYNDI ORDÓÑEZ RUIZ

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

DR. JHONY A. DE LA CRUZ VARGAS, PH.D., MSc, MD

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Brady Ernesto Beltrán Gárate

ASESOR

LIMA, PERÚ 2021

AGRADECIMIENTO

Retribuyo al director del curso taller de tesis, el Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas por brindarme su total apoyo en la realización d este trabajo de investigación.

Reconozco a los maestros de la universidad Ricardo Palma, en especial a mi asesor el Dr. Brady Beltrán por sus recomendaciones y apoyo en esta investigación.

Al personal del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en especial al Dr, Manuel Cotrina Concha y colaboradores, quienes me facilitaron las fichas clínicas empleadas en esta investigación.

De carácter infinito agradezco a mis progenitores Luis y Gladys, por su soporte absoluto y estimulación para terminar esta investigación.

DEDICATORIA

*A Dios por asentirme acabar mi
carrera de Medicina Humana.*

*A mis papás Luis y Gladys por
su soporte ilimitado.*

*A las personas que apoyaron
esta investigación con un
granito de arena y más.*

RESUMEN

Introducción:

Se estima que aproximadamente 1,4 millones de casos nuevos de cáncer de mama por año a nivel mundial; esto se traduce que cada 22 segundos se realiza un diagnóstico de cáncer de mama en algún lugar del mundo. Para el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 2 261 419 casos nuevos de cáncer de mama. El estudio de biomarcadores se vio incrementado en estos últimos años y el índice plaqueta/linfocito continúa siendo parte de estos estudios.

Objetivos:

Determinar la asociación del índice plaqueta/linfocito y la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama temprano en el departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.

Materiales y métodos:

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal. La muestra fue de 300 pacientes. Se obtuvo el índice PLAQUETA/LINFOCITO (PRL) de las historias clínicas. Para el análisis estadístico se empleó Excel, SPSSv23, regresión de Cox y Kaplan-Meier para obtener los resultados.

Resultados

Se obtuvo una sobrevida global en 5 años fue de 67 meses, la edad promedio fue de 53 años, el PRL tuvo asociación significativa con la sobrevida global (HR: 2,9 IC: 95% LI: 1,2 LS: 6,6) p: 0,011 y (HR: 2,7 IC: 95% LI: 1,7 LS: 6,0) p: 0,015 en el análisis multivariado y en el univariado respectivamente. En el análisis multivariado obtuvimos significancia en las variables tipo molecular (HR:3,6 IC:95% LS:1,3 LI:9,8) p: 0,005, edad (HR:1,6, IC:95% LS:0,2 LI:12,1) p: 0,001.

Conclusiones

El PRL tuvo asociación con la sobrevida global y se podría considerar factor pronóstico de supervivencia. La edad y el tipo molecular fueron significativos en la supervivencia en el cáncer de mama temprano.

Palabras clave:

Cáncer de mama, Oncología, plaqueta, linfocito, sobrevida

Summary

Introduction:

Approximately 1.4 million new cases per year worldwide; means that every 22 seconds a diagnosis of breast cancer is made somewhere in the world. The study of biomarkers has increased in recent years and the platelet / lymphocyte ratio continues to be part of these studies.

Objectives:

This study is generally targeted at platelet/lymphocyte index and survival of early breast cancer patients in the breast surgery department of the National Institute of Neoplastic Diseases in 2013.

Materials and methods:

An observational, analytical, retrospective and longitudinal study was carried out. The sample was 300 patients. The PLATELET / LYMPHOCYTE (PRL) index was obtained from the medical records. For the statistical analysis, Excel, SPSSv23, Cox and Kaplan-Meier regression were used to obtain the results.

Results

Overall survival in 5 years was 67 months, mean age was 53 years, PRL had a significant association with overall survival (HR: 2.9 CI: 95% IL: 1.2 LS: 6.6) p: 0.011 and (HR: 2.7 CI: 95% LI: 1.7 LS: 6.0) p: 0.015 in the multivariate and univariate analysis respectively. In the multivariate analysis we obtained significance in the molecular type variables (HR: 3.6 CI: 95% LS: 1.3 LI: 9.8) p: 0.005, age (HR: 1.6, CI: 95% LS: 0.2 LI: 12.1) p: 0.001.

Conclusiones

El PRL tuvo asociación con la sobrevida global y se podría considerar factor predictivo de supervivencia. La edad y el tipo molecular fueron significativos en la supervivencia en el cáncer de mama temprano.

Keywords: (MESH)

Breast cancer, Oncology, Platelet, Lymphocyte, Survival

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO.....	2
DEDICATORIA.....	3
RESÚMEN.....	4
ABSTRAC.....	5
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	8
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
1.2. FORMULACION DEL PROBLEMA.....	8
1.3. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	9
1.4. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	9
1.5. DELIMITACIÓN DEL PROBRLEMA.....	10
1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	11
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO.....	12
2.1. ANTEDECENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	12
2.2. BASES TEÓRICAS.....	14
2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS OPERACIONALES.....	20
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	22
3.1 HIPÓTESIS GENERAL, ESPECÍFICAS.....	22
3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN.....	22
CAPITULO IV: METODOLOGÍA.....	24
4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	24
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	24
4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES (anexo).....	23
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	23
4.5 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	23
4.6. ASPÉCTOS ÉTICOS.....	24
CAPITULO: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	25
5.1 RESULTADO.....	25
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	36
CONCLUSIONES.....	39
RECOMENDACIONES.....	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS (VANCOUVER).....	41
ANEXOS	

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Características de los pacientes con cáncer de mama estadio temprano del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN del año 2013.

Tabla 2: Características de los pacientes con cáncer de mama estadio temprano del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN del año 2013 de acuerdo a la sobrevida – Kaplan - Meier

Tabla 3: Análisis de regresión de Cox univariado de las variables rutinarias como factor independiente en la sobrevida de los pacientes con cáncer de mama estadio temprano del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el 2013.

Tabla 4: Análisis de regresión de Cox multivariado de las variables rutinarias como factor independiente en la sobrevida de los pacientes con cáncer de mama estadio temprano del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el 2013.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Curva de supervivencia asociado al PRL.

Gráfico 2: Curva de supervivencia asociado al tipo molecular.

Gráfico 3: Curva ROC para el estudio del punto de corte sobre edad.

Gráfico 4: Curva ROC para el estudio del punto de corte sobre PRL.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una de las neoplasias más habituales en el planeta, el sexo femenino a su vez es el género más afectado. Representa la segunda neoplasia más frecuente en Perú con ocurrencia en su mayoría a la mujer en edad adulta.

Según la OMS para el 2020 se encontró una incidencia de 2 261 419 de nuevos casos y viene siendo la primera razón de cáncer a nivel mundial y se posiciona el 5° lugar en mortalidad por neoplasias. Aproximadamente 1,4 millones de enfermas nuevas por año en el planeta; se traduce que cada 22 segundos se realiza un diagnóstico de ésta enfermedad en alguna ubicación de la tierra.

El estudio de biomarcadores se vio incrementado en estos últimos años, dentro de los cuales se estudia a al índice plaqueta/linfocito como predictor de tratamiento y sobrevida en algunas enfermedades y algunas neoplasias.

Las plaquetas han sido estudiadas en su mayoría en trastornos de la coagulación y muy poco como predictores pro inflamatorios, un escenario parecido tenemos con los linfocitos; a diferencia del primero, los linfocitos son observados cuando hay una enfermedad aguda o un proceso infeccioso.

En el presente estudio obtendremos un índice luego de dividir estos dos valores absolutos (plaqueta/linfocito) para analizar la asociación con sobrevivencia de pacientes con cáncer de mama, así mismo existen covariables como tipo molecular, edad, estadio clínico, ganglios, uso de quimioterapia, radioterapia que serán estudiadas con respecto a la sobrevida de las pacientes en mención.

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es un tema que viene siendo estudiado por muchas décadas. Gracias a algunas intervenciones a tiempo y programas de prevención, se podría detectar en sus primeras etapas. Sin embargo, no es suficiente y cada día viene cobrando víctimas. Sigue siendo la principal razón de fallecimiento por cáncer en damas en el globo terráqueo. El país peruano no es ajeno a esa realidad. Las actuales investigaciones deben colaborar con algún aporte científico y alcanzable a la realidad para poder frenar este enemigo silencioso.

El cáncer de mama en mujeres, caracterizado en épocas pasadas como en la actualidad por un alto incremento en países desarrollados en diferentes ámbitos como en aquellos que aún se encuentran en proceso; esto se ve evidenciado por el descontrolado y acelerado estilo de vida. Se estudió diferentes factores de riesgo asociado a este enemigo silencioso y tardío como es el cáncer de mama.¹

Para el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 2 261 419 de recientes pacientes con ésta grave enfermedad en la circunscripción global planetaria y es considerado tumor más frecuente en mujeres. Es el carcinoma con mayor suceso en el planeta y el quinto lugar en mortalidad referente a neoplasias^{2, 3}

El cáncer de mama es la primera razón de fallecimiento a nivel global, con una estimación de 113 mil decesos al año 2020, con una tasa de mortalidad de 12,9 por 100.000 a nivel mundial.¹ Se podría estimar que las expiraciones por cáncer de mama en el mundo continuarán acrecentando y fácilmente superarán los 11 millones en 2030.

⁴

En América Latina es la razón número uno de muerte por cáncer en damas. Es el primer mal en Costa Rica, Colombia, Brasil y Argentina. Según las estimaciones de la OMS. En los Estados Unidos, representa por un el 27% de los cánceres en féminas.⁴ Norte América muestra una incidencia de 90,3, Canadá 82,1 por 100 000 habitantes respectivamente. Y una mortalidad de en Norte América de 12,4, 13,3 por 100 000 habitantes respectivamente.³

En el Perú, es el segundo cáncer más frecuente. Para el 2018 se registraron 6,985 casos nuevos de los cuales 1,858 mujeres murieron por la enfermedad.³La incidencia

anual de cáncer de mama en el país es de 176 casos por 100,000 habitantes, la tasa de mortalidad anual es de 8,5 casos por 100 000 habitantes ^{3, 5}

La mayor tasa de mortandad por cáncer de mama para el año 2012 se registró en las regiones de Tumbes, Piura, Lima, Lambayeque, La Libertad y Callao. ⁵

El cáncer de mama es la primera causa de fallecimiento de mujeres en Lima Metropolitana. Los nuevos casos en mujeres a 75 años fue de 111,2 casos nuevos por cada 100 000. En divergencia, se exploró que, para el tiempo 2010-2017, ésta ocurrencia adquirió los 196 casos por cada 100 000. Evidenciándose un notable incremento a medida que los años vayan en ascenso. ⁶

El índice PLAQUETA/LINFOCITO es un parámetro que se obtiene de un recuento del hemograma completo, obteniendo como resultado el cociente. Por mucho tiempo se utiliza los valores absolutos de las plaquetas y linfocitos en los hemogramas para estudiar enfermedades hematológicas e inflamatorias. En estudios actuales a nivel mundial se ha demostrado que a mayor incremento de los valores del cociente P/L existe cierto grado de inflamación principalmente en enfermedades cardiometabólicas. Hasta la fecha, su asociación con tumores sólidos malignos está en investigación. Sin embargo, la relación con diferentes neoplasias se está evidenciando con más frecuencia. ⁷

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Ante lo expuesto, nos surge la incógnita: **¿Cuál es la asociación del índice Plaqueta/Linfocito y la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama temprano del Departamento de Cirugía de mamas en el Instituto nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013?**

1.3 LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL

El trabajo de investigación se realizará en el servicio de Oncología de acuerdo a las preferencias nacionales 2019-2023 (concerniente al contenido de Cáncer) dentro de las líneas de investigación y a las prioridades de la Facultad de Medicina Humana-INICIB. Según categorización de prioridades la salud pública y de especialidades clínicas y quirúrgicas de las prioridades de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma.

1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El actual trabajo de investigación se realiza con la necesidad de conocer si existen asociaciones entre biomarcadores como es el índice plaqueta/linfocito usado como factor pronóstico de sobrevida global en el Cáncer de Mama en mujeres que viene siendo tema de estudio por muchas décadas, ya que es de suma importancia poder reconocer la mayor cantidad de herramientas ante esta enfermedad que va cobrando vidas a nivel mundial y es un problema de salud pública.

Como problema de salud, el cáncer de mama viene a ser la enfermedad neoplásica que afecta a la población en su mayoría a la mujer adulta. Va en crecimiento no sólo en el país, sino a nivel mundial pese al descarte preventivo. Ésta situación es preocupante y aún es un pendiente en las estrategias sanitarias nacionales de salud.

El índice plaqueta/linfocito (PRL) se ha vinculado en los últimos años con la inflamación crónica, el cual, hallándose en varios estudios una asociación estadísticamente significativa. Las investigaciones verificadas en concordancia a la asociación entre índice plaqueta/linfocito y cáncer de mama son a nivel internacional y tienen conclusiones que respaldan esta asociación.

Por ésta atribución, resulta de interés brindar ésta contribución a la discusión científica en la población peruana, ya que el cáncer de mama viene siendo el primer causante de muerte por cáncer en mujeres.

Al no contar con estudios pasados a nivel nacional sobre el tema en mención se cree conveniente realizar esta investigación para fines preventivos y que sea la base para siguientes investigaciones.

A lo expuesto anteriormente, se agrega que la índice plaqueta/linfocito es un marcador presente en el hemograma simple; el cual, se podría obtener en el primer nivel de atención con el cual se podría orientar a la paciente a una pronta de intervención.

1.5. DELIMITACION DEL PROBLEMA:

DELIMITACIÓN ESPACIAL

La presente investigación se efectuó en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, el cual se encuentra ubicado en Av. Angamos 2520, Surquillo, Lima, Perú.

DELIMITACIÓN SOCIAL - TEMPORAL

En este estudio se incluyó a las pacientes que fueron diagnosticadas y atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas año 2013, antes de ser intervenidas quirúrgicamente y se encuentren en el estadio clínico I y II.

DELIMITACIÓN CONCEPTUAL

En este trabajo nos orientamos a profundizar temas concernientes a cáncer de mama y la sobrevida global asociado al biomarcador plaqueta/linfocito.

1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación del índice Plaqueta/Linfocito y la sobrevida global en cáncer de mama temprano en pacientes del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas del año 2013.

1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la asociación del índice plaqueta/linfocito >150 y la sobrevida global en pacientes del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas del año 2013.
- Determinar la asociación entre el tipo molecular del cáncer de mama temprano y la sobrevida global en pacientes del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional De Enfermedades Neoplásicas del año 2013.
- Establecer la asociación el estadio clínico de cáncer de mama temprano y la sobrevida global en pacientes del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.
- Determinar la asociación entre la edad y la sobrevida global de cáncer de mama temprano en pacientes del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013
- Determinar la asociación entre los ganglios comprometidos y la sobrevida global en pacientes del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.
- Determinar la asociación entre la quimioterapia adyuvante en el cáncer de mama temprano y la sobrevida global en pacientes del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.
- Determinar la asociación entre la radioterapia adyuvante en el cáncer de mama temprano y la sobrevida global en pacientes del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Hay carencia de investigaciones en el país sobre la correspondencia entre el índice plaqueta/linfocito (PRL) y la sobrevida global (SG) en cáncer de mama temprano. Seis estudios internacionales, incluyendo dos meta análisis encuentran asociación entre índice plaqueta/linfocito y sobrevida global.

Antecedentes Internacionales

S Krenn-Pilko¹, 2014, Austria, en el artículo **“The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients”**. En este estudio se examinaron los antecedentes de 793 enfermas, la supervivencia se valoró mediante el procedimiento Kaplan-Meier y la regresión de Cox. En el análisis univariable presentó asociación el PRL y la sobrevida HR: 2.75, IC:95%: LI1.57 LS4.83, P: <0, 001. El impacto del PRL incrementado y la disminución de la sobrevida global HR: 2,45, IC del 95%: LI: 1,43 LS: 4,20 P = 0,001) y en el análisis multivariable (HR: 1,92, IC del 95%: LI:1,01 LS:3,67, P = 0,047). En el análisis por subgrupos mantuvo importancia en el subtipo Luminal B (HR: 2,538, IC del 95%: 1,043–6,177, P = 0,040). En este estudio encontramos a la PRL como un marcador pronóstico independiente para evaluar la sobrevida global.⁸

Miao Zhang, 2017, China, en el artículo **“High Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis”**. En el metaanálisis se revisaron 9 estudios con 5549 pacientes con cáncer de mama y una muestra de de 462 donde indican que la sobrevida fue significativamente más corta con un índice de PRL elevado en comparación con aquellos que tenían el PRL corto HR = 1,47 y un intervalo de confianza del 95% = 1.16-1.85. En relación al estadio clínico el PRL tiene una incidencia significativa el II y IV en comparación al I OR = 1,86, IC del 95% = 1,20-2,90, así mismo la presencia de ganglios y la ausencia de estos OR = 1,52, IC del 95% = 1,22-1,91. Todos los estudios presentan p=<0.05. Por lo que se concluye que el PLR es un biomarcador de mal pronóstico en cáncer de mama.⁹

Yanyun Zhu, 2017, China, en el artículo **“Platelet-lymphocyte ratio acts as an indicator of poor prognosis in patients with breast cancer”** en presente metaanálisis se analizó 7

estudios significativos y un total de 3 741 datos de las pacientes. Se asoció un PRL incrementado con respecto a la supervivencia general deficiente (HR = 1,55, IC del 95% = 1,07-2,25, p = 0,022) y supervivencia libre de enfermedad (SSE) (HR = 1,73, IC del 95% = 1,3-2,3, p <0,001) en pacientes con cáncer de mama. Con respecto a la asociación por grupos, aquellos que recibieron quimioterapia y un PLR alto también indican sobrevida disminuida (HR = 2,6, IC del 95% = 1,47-4,61, p = 0,001) Se concluyó que el PLR podría servir para determinar pobre predicción en pacientes con cáncer de mama.¹⁰

J. Xu, 2017, China, en el artículo **“Association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with ER and PR in breast cancer patients and their changes after neoadjuvant chemotherapy”**. En el presente estudio que se realizó para analizar dos biomarcadores con respecto a la sobrevida en el uso de quimioterapia y su respuesta a ésta para las pacientes con cáncer de mama. Se estudió el NRL y el PRL. Pacientes con NLR antes del tratamiento (<1,67) o PLR (<151,27) tuvieron respuesta favorable al tratamiento con quimioterapia que aquellas con NLR alto ($\geq 1,67$, 67,3 frente a 47,1%, P <0,05) o PLR ($\geq 151,27$, 64,0 frente a 45,1 %, P <0,05). Se determinó que el PLR puede ser un importante predictor de la terapia neoadyuvante en el cancer de mama.¹¹

Bárbara Reis, 2017, Rio de Janeiro, en el artículo **“Effectiveness of four inflammatory markers in predicting prognosis in 2374 women with breast cancer”** En el presente estudio realizaron el análisis de cuatro biomarcadores, la muestra de estudio estaba referida a 2374 mujeres, como punto de corte del índice PRL fue 300; para la inclusión de las variables con un p<0.20 se utilizó el modelo regresión de cox multivariado y se consideró estadísticamente significativo p<0.05. Dentro de ellos se estudia al PLR, obteniendo como resultado PLR> 300 (HR = 1,82 IC 95% 1,10-2,99; p = 0,019) como índice factor pronóstico en cáncer de mama. Se ultima que el PLR es un componente independiente en el presagio. PLR analizado a nivel de sub tipo molecular es un predictor de peor pronóstico para casos triple negativo con un índice >300¹²

Ramos, 2016, Costa Rica, en el artículo **“Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in non-metastatic breast cancer patients from a Hispanic population”** En este estudio se analizó el comportamiento de dos biomarcadores pronósticos incluyendo al PRL, se tomó como referencia el punto de corte

de 250, se evidenció que > 250 se obtuvo (HR: 5,35; IC del 95%: 2,43-11,76; $p < 0,001$). También se analizó por raza y grupos moleculares, se concluyó que la raza étnica determina la expresión de los marcadores. El PLR se mostró elevado en tumores sólidos. Se demostró que el PLR se asoció a peor pronóstico en triple negativo.¹³

2.2. BASES TEÓRICAS

Bases teóricas

La glándula mamaria está compuesta por tejidos que están sujetos a influencias hormonales y que a cierta edad sufren cambios fisiológicos, como crecimiento y secreción de leche materna durante el embarazo y la lactancia. Esos cambios a veces se repiten por varias veces. De lo contrario no sucede en ninguna oportunidad.¹⁴

Esta enfermedad cuenta hasta el momento como una procedencia principal de muerte por padecimientos no contagiosos en todo el universo.¹⁵

Es el cáncer con mayor frecuencia diagnosticado en mujeres, ocupando el segundo lugar entre las razones de muerte por cáncer. De ocho mujeres una de ellas será diagnosticada con esta neoplasia. Esto nos lleva a inferir que una mujer con cáncer de mama tiene un 3.4 % el riesgo de morir durante toda la vida.¹⁶

En su mayoría los carcinomas de mama son muy frecuentes en edades mayores a 40 años. Menores a 40 y 30 años es poco frecuente. Sin embargo, el estilo de vida acelerado que enfrentamos en la actualidad puede ser una causa para un incremento en la incidencia en estas dos últimas edades.¹⁷

En Perú, los diagnósticos se realizan en su mayoría en etapas avanzadas siendo este un aproximado de 40% lo que reducen las posibilidades terapéuticas y conlleva un pronóstico más sombrío e incierto.¹⁸

GENERALIDADES SOBRE EL CÁNCER DE MAMA

Definición

Es la multiplicación apresurada, perturbada y descontrolada de células con genes transformados, los cuales operan regularmente destruyendo o incitando la persistencia del ciclo celular concerniente a diferentes tejidos de una glándula mamaria⁴.

Epidemiología

Es una neoplasia que se muestra tanto en mujeres y hombres, no obstante el cáncer de mama femenino es más frecuente.¹⁹

En los Estados Unidos, la ocurrencia de cáncer de mama en 1985 fue de 124.25 / 100 000 damas y en 2013 acrecentó a 132.18 / 100 000; mientras que la mortandad ha decaído de 32.9 en 1985 a 20.7 en 2013.

En Perú, esta neoplasia es el cáncer maligno con mayor frecuencia posteriormente del cáncer de cuello uterino. Es la segunda causa de mortalidad en mujeres, inmediatamente después del cáncer de estómago y de cuello uterino. Posee una ocurrencia apreciada de 26,6 / 100 000 por año (3 952 casos) con una mortandad de 8,1 / 100 000 por año (1 715 casos).²⁰

Clasificación:

- **Clasificación molecular**

En el perfil molecular, se creó la siguiente clasificación:

- Luminal A
- Luminal B
- HER2 ampliado o positivo
- Triple negativo.²¹

Luminal A, es el más común y se caracteriza por una alta expresión de receptores de estrógeno (ER). Se evidenció que tiene un mejor pronóstico por responder favorablemente a la quimioterapia.

Luminal B, muestra una menor expresión de ER y mayor expresión de genes proliferativos asociados.¹⁶

HER2, es negativo para receptores de estrógeno (RE) existiendo un menor grupo positivo. Si éste es positivo el pronóstico puede ser sombrío.

Triple Negativo, es negativo para los receptores de estrógeno (ER), son los más agresivos y tienen menos respuesta a quimioterapia. Se espera pronóstico más sombrío.²¹

○ **Clasificación TNM**

Según la séptima edición de la estadounidense del Comité Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) que se basa en el tamaño del tumor, ganglio linfático regional implicación y metástasis a distancia.¹⁶

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1		
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	
	T2	N0	
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1 o N2	
Estadio IIIB	T4	N0 o N1 o N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

T: tamaño del tumor
N: extensión a ganglios linfáticos regionales
M: extensión a otras partes del cuerpo

Fuente: adaptada de AJCC. Breast En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, editores. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.p.347-76.

- **Clasificación histopatológica**

Según la clasificación histopatológica el cáncer de mama se fragmenta en *in situ* y *enfermedad invasiva*.

El *in situ* a su vez se fracciona en: ductal y lobular. Según estudios se encontraron más de 21 subtipos de enfermedad invasiva, siendo el carcinoma ductal infiltrante (tipo no especial) el más habitual, 40-75% de los casos y el resto, sería “tipo especial”, incluye lobular invasivo, tubular, mucinoso, metaplásico, medular y neuroendocrino.²¹

La lesión más común es el carcinoma ductal, que es un grupo altamente heterogéneo que consiste en el 80% de todo cáncer de mama. El segundo tipo con mayor frecuencia (10 - 20%) es un carcinoma lobular categorizado como E-cadherina Lesiones negativas.¹⁶

Factores de riesgo

a) Endógeno

- Hormonales: Es una enfermedad hormono dependiente. Hay disminución de estrógenos y progestinas.
- Edad en la menarquia.
- Edad al primer embarazo a término.
- Edad a la menopausia.
- Densidad mamaria.
- Raza: La raza blanca tiene mayor incidencia.

b) Exógeno

- Hormonas exógenas: Anticonceptivos oral, Terapia de Reemplazo Hormonal
- Obesidad: a mayor IMC, existe mayor riesgo de cáncer de mama
- Alcohol: por cada 10g de alcohol se incrementa en 9% riesgo de cáncer de mama.
- Exposiciones tempranas a radiación.¹⁶
-

Diagnóstico

La paciente con temor de cáncer de mama, se ejecuta mamografía, ultrasonido, resonancia magnética y biopsia por aguja gruesa (goldstandar) para ratificación histológica.²¹

La mamografía sigue siendo el método de imagen que se utiliza de elección para el diagnóstico de cáncer, con una sensibilidad del 85-93%, aunque desafortunadamente un aproximado del 10% de los cánceres evidentes no se identifican por este procedimiento.

El diagnóstico de cáncer de mama se ratifica con el informe histológico positivo.²²

En femeninas menores de 35 años y embarazadas, el ultrasonido es el primer estudio a ser ejecutado para evaluar la anormalidad palpable por ser no invasivo.²² La mamografía es el método de tamizaje eficaz en las personas asintomáticas.¹⁸

Tratamiento

En la actualidad el procedimiento para cáncer de mama cuenta con los subsiguientes métodos terapéuticos:

- Cirugía
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Hormonoterapia
- Biológicos

Cirugía (estadío I, II, IIIA al IIIC):

Con respecto a la cirugía, existen dos alternativas y dependerá del estadío.

- Cirugía conservadora de mama
- Mastectomía radical modificada con disección de niveles de ganglios axilares 1 y 2 con o sin reconstrucción mamaria.

Radioterapia:

Se utiliza postquirúrgico en la subsistencia de la mama (ya que la recurrencia es >20%) o en cáncer con elevado peligro de intermitencia local. Su intención es exterminar la dolencia residual.

En un meta-análisis, se manifestó que existía un mayor beneficio irradiar toda la mama, ya que disminuía recurrencia.

Efectos adversos: neumonitis por radiación, linfaedema del miembro superior, neuropatía braquial, cáncer de mama contralateral.²¹

Hormonoterapia:

El cáncer de mama hormono dependiente con receptores de estrógenos positivos (RE+) se ha demostrado que son los del tipo Luminal A y Luminal B. Existe una célula diana que es RE tipo alfa; las aberraciones de este receptor pueden contribuir a la resistencia a la terapia.

El Tamoxifeno, modulador selectivo de los receptores de estrógeno. Es el medicamento de elección en este tipo de terapia hormonal.²³

Los mecanismos de acción de los principales medicamentos son:

- Disminución de la concentración de estrógeno en el cuerpo.
- Bloqueo de la labor del estrógeno en las células del cáncer de seno¹⁹

Quimioterapia:

La quimioterapia adyuvante ha sido tradicionalmente el enfoque de tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama localizado e inflamatorio. Este enfoque permite una reducción significativa de la enfermedad.

La quimioterapia neoadyuvante ha demostrado ser beneficiosa en la cirugía conservadora de grandes cánceres operables. También en pacientes con estadíos tempranos, en especial los de tipo HER-2 positivo y el tipo triple negativo.

Una de las ventajas más resaltantes es el aumento de la tasa en las cirugías conservadoras. Junto con los beneficios se observó en un estudio que los ganglios patológicamente positivos después de la terapia adyuvante con quimioterapia se convirtieron en ganglios negativos.²⁴

Los quimioterápicos intervienen en todas las etapas del ciclo celular:

Antimetabolitos, entorpecen con el desarrollo del ADN y del ARN al suplantar la síntesis de purinas y pirimidinas.

Antraciclinas son antibióticos contra el cáncer que interfieren con las topoisomerasas fundamentales en la replicación de ADN.

Inhibidores de la mitosis, son alcaloides que tienen compuestos derivados de productos naturales.

El esquema que se utiliza en la actualidad es:

- CMF: ciclofosfamida , metotrexato, y 5-FU.
- CAF (o FAC): ciclofosfamida, doxorubicina y 5-FU.
- AC: doxorubicina y ciclofosfamida.
- EC: epirubicina y ciclofosfamida.
- TAC: docetaxel , doxorubicina y ciclofosfamida.
- AC → T: doxorubicina y ciclofosfamida seguida de paclitaxel o docetaxel¹⁹

CANCER/ INFLAMACIÓN

La inflamación latente y no resuelta es una de las consistentes características del hábitat en un microambiente tumoral. La asociación entre inflamación y cáncer ahora se acepta como característica habilitadora del cáncer. Las investigaciones sugieren que el 25% de las inflamaciones crónicas están asociadas a cáncer. La inflamación y el cáncer están conectados por dos vías: vías extrínsecas que colaboran con la mejora de las respuestas inflamatorias latentes y vías intrínsecas impulsadas por oncogenes o genes supresores de tumores que activan la expresión de programas relacionados con la inflamación.²⁵

Los patógenos tumorigénicos subvierten la inmunidad del huésped y establecen infecciones persistentes asociadas con bajo grado pero con inflamación crónica.¹⁶

INDICE PLAQUETA/LINFOCITO (PLR)

Las plaquetas han sido estudiadas por su función protrombótica y hemostásica. Sin embargo en los últimos años se vienen evidenciando que existe una relación a su función pro inflamatoria. Al relacionarse con las células inmunológicas como son los linfocitos arrojan valores significativos relacionados a la inflamación.²⁶

La plaquetas cuentan con factores de crecimiento como PDGF, TGF PD-ECGF, a menudo estos factores producen grandes cantidades de células cancerosas que ayudan al crecimiento del cáncer.²⁷

Se ha descrito como un marcador confiable. Mientras que las plaquetas promueven la angiogénesis y la liberación factores de crecimiento, los linfocitos inhiben la proliferación de células tumorales.¹²

Relación de plaquetas a linfocitos (PLR) puede ser un derivado del recuento sanguíneo completo. Es un novedoso índice que refleja una carga inflamatoria sistémica.²⁸

El PLR se calcula como el recuento de plaquetas absolutas entre el los linfocitos absolutos. Utilizando varios puntos de corte diferentes, se encontró que un PLR de 150 representaba el punto de estratificación óptima.²⁵

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

- **CÁNCER:** Conjunto de células cancerosas que logra atacar tejidos aledaños o expandirse a otros tejidos a distancia del cuerpo.⁴
- **SOBREVIDA GLOBAL:** La sobrevida global fue determinada como el tiempo en meses de la fecha del diagnóstico hasta el momento de fallecimiento debido a cierta fuente en el interno del ciclo de seguimiento.
- **PRL: Índice PLAQUETA/LINFOCITO:** PLR se calcula como el balance de plaquetas fraccionado por el recuento de linfocitos absolutos.
Utilizando varios puntos de corte diferentes, se encontró que un PLR de 150 representaba el punto de estratificación óptima.²⁹
- **PLAQUETAS:** Son células que no presentan núcleo y tienen forma de disco. Con un tamaño aproximadamente 0.5x0.3um originarias de los megacariocitos. La trombopoyetina es la hormona encargada del desarrollo de las plaquetas y se eliminan a través de las mismas.³⁰
- **LINFOCITO:** Son células que transitan en el torrente sanguíneo y forman el contexto del sistema inmunológico. Existen dos tipologías primordiales de linfocitos: células T y células B. Las células, encargadas de producir anticuerpos los cuales se unen y demuelen los virus o las bacterias invasoras. Las células T son defensores directos de los invasores extraños, a su vez son productoras de citoquinas, las que son sustancias biológicas que auxilian a activar otros elementos del sistema inmunológico como son los macrófagos.³¹

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS:

GENERAL

- Existe asociación entre el índice Plaqueta/Linfocito (PRL) y la sobrevida en cáncer de mama temprano en pacientes del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.

ESPECÍFICAS

- Existe asociación entre el índice plaqueta/linfocito >150 y la pobre sobrevida en pacientes con cáncer de mama del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades del año 2013.
- Existe asociación entre el tipo molecular del cáncer de mama temprano y la sobrevida en pacientes del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades del año 2013.
- Existe asociación el estadio de cáncer de mama temprano y la sobrevida en pacientes del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.
- Existe asociación entre la edad y la sobrevida en pacientes con cáncer de mama temprano del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.
- Existe asociación entre los ganglios comprometidos y la sobrevida en pacientes con cáncer de mama temprano del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.
- Existe asociación entre la quimioterapia adyuvante y la sobrevida en pacientes con cáncer de mama del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.
- Existe asociación entre la radioterapia adyuvante y la sobrevida en pacientes con cáncer de mama del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.

3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

- **Variable dependiente:**
 - Sobrevida en cáncer de mama
- **Variable independiente:**
 - Índice Plaqueta/Linfocito (PLR)

Variables Intervinientes:

- Tipo molecular del cáncer de mama
- Estadío clínico del cáncer de mama
- Edad
- Ganglios comprometidos
- Quimioterapia adyuvante
- Radioterapia adyuvante

CAPITULO IV: METODOLOGÍA**4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

La actual tesis es de tipo observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal ya que los datos a utilizados fueron tomados en un punto específico de tiempo.

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Corresponde a todas las pacientes prescritas de año 2013 con Cáncer de mama temprano del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Tamaño de muestra

Se tomará a todo el universo de pacientes (300). Se analizó el poder estadístico de la muestra obteniendo 0,999, siendo ésta adecuada para el estudio.

Criterios de selección de elegibilidad**Criterios de inclusión**

- Diagnóstico histopatológico de cáncer de mama temprano.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Historia clínica con información completa y seguimiento.
- Haber iniciado tratamiento en el hospital.
- En cáncer de mama temprano se incluye estadios IIA y IIB.

Criterios de exclusión

- Pacientes con cáncer de mama tardío.
- Pacientes con infecciones activas.
- Pacientes con alteraciones hematológicas.
- Pacientes con metástasis.
- Uso de Trastuzumab previo.
- Pacientes diagnosticadas con tipo molecular HER2.
- Pacientes que abandonan el tratamiento.
- Pacientes con comorbilidades.

4.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES (anexo)

4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó a través de la búsqueda en la historia clínica de las pacientes diagnosticadas con Cáncer de Mama temprano en el del Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013. El instrumento empleado fue la ficha de recolección de datos elaborada por la autora y aprobada por las instituciones mencionadas; la cual, estaba conformada de cuatro ítems, en las que se especifican las variables de estudio. Ítem uno: Datos de afiliación, ítem dos: Cáncer de mama, ítem tres: Datos de laboratorio, ítem cuatro: Sobrevida.

4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS

Se pidió venia al médico jefe del Departamento de Cirugía de Mamas.

Se solicitó autorización del Comité Revisor del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para informar sobre la realización del estudio y así poder tener el acceso a la revisión de las historias clínicas.

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

4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Para el examen de los datos se tomó en cuenta la estadística analítica, encaminada a la confección y producción de las primordiales variables del tratado en mención.

Se explicará en formato Excel las relaciones de las variables intervinientes con la variable independiente a manera descripción estadística.

La información clínica patológica se presentará utilizando estadística descriptiva. Para el estudio de sobrevida, el procedimiento de Kaplan-Meier empleado para concebir curvas de sobrevida univariado, el que fue cotejado utilizando el test log- Rank.

El método de regresión de Cox fue empleado para instituir modeladores de sobrevida multivariado. Los resultados del modelo de Cox fueron alcanzados como Hazard Ratio (HR) con 95% de Intervalo de Confianza. Los cálculos y los gráficos fueron logrados fundados en el programa estadístico SPSS versión 22.

Se realizó la división entre el total de plaquetas absolutas en cada paciente entre el total de linfocitos absolutos; se tomará el punto de corte 150 como valor.

Se tomó en cuenta un resultado estadísticamente significativo todo valor con $p < 0.05$.

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

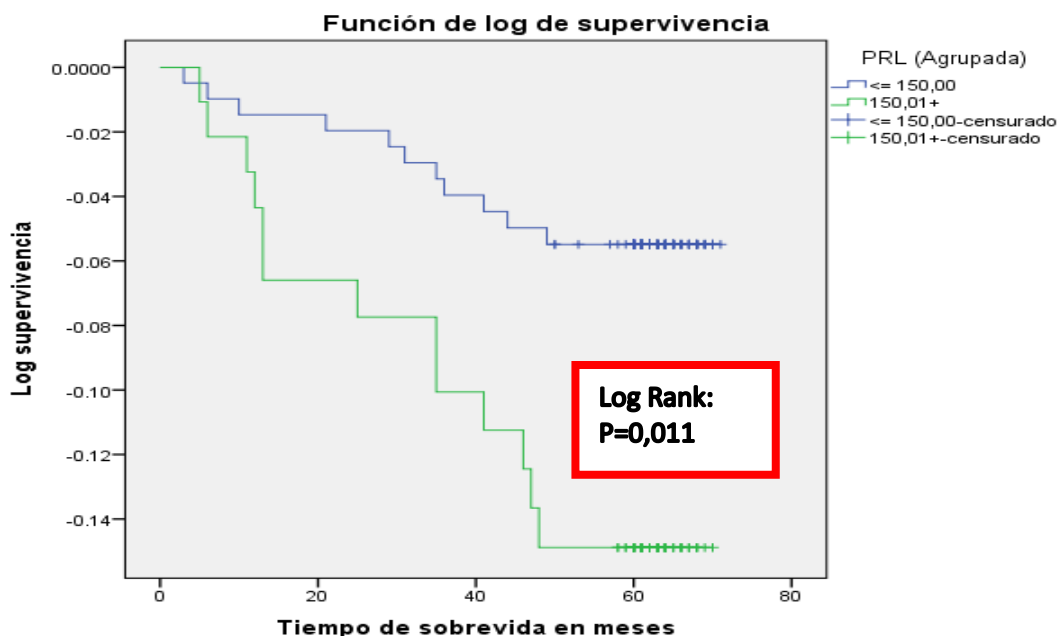
Los medios del vigente trabajo de investigación, resguardarán la entereza y los derechos esenciales de las pacientes, de quienes se utilizó la historia clínica, juntamente con los lineamientos de buenas prácticas clínicas y de ética en investigación biomédica. El trabajo de investigación fue revisado por el Comité de Ética e Investigación de la Universidad Ricardo Palma y el comité de Investigación y Ética del Instituto de Enfermedades Neoplásicas. La exploración de los exámenes médicos y estadísticos fue hecha bajo estricta confidencialidad. En esta investigación no se empleó el consentimiento informado, ya que se consignaron los datos establecidos en las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Asumo respetar el código de ética vigente.

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 RESULTADOS

Para este estudio se tomaron un total de 300 pacientes con una edad promedio de 53 años. La media de supervivencia global para la población en estudio fue de 67,4 meses. Con un seguimiento a 5 años la sobrevida global fue de 276 (92%), mientras que fallecidas 24(8%).

Analizando el PRL, de los sobrevivientes (276) el 195 (70,7%) tuvo <150 y el 81(29,3%) >150 vs los fallecidos (24) el 11(45.8%) obtuvo <150 y 13(54.2%) >150 en el resultado del PRL. La media de supervivencia de los pacientes con PRL <150 y >150 fue de 68 y 63 meses respectivamente. El valor de Log Rank fue de 0,011 ($p<0,05$) siendo éste estadísticamente significativa.



En el análisis de la sobrevida global en 5 años con el tipo molecular del cáncer de mama. La media de supervivencia global para cada tipo molecular: Luminal A, Luminal B y Triple Negativo fue de 67,8, 68,3 y 62,2 meses respectivamente. De los pacientes con tipo Luminal

A (116) sobrevivieron 110 y fallecieron 6, el tipo Luminal B (122) sobrevivieron 115 y fallecieron 7 y Triple Negativo (62) sobrevivieron 51 y fallecieron 11. Se estratificó a la variable y se evidenció que el tipo Luminal A es representativo sobre la significancia del tipo Luminal B y Triple Negativo. El Tipo Luminal B cuenta con mayor número de casos sobrevivientes, sin embargo, mayor mortalidad con respecto al Luminal A. El tipo triple negativo representa la menor sobrevida con respecto a los anteriores. El valor de Log Rank fue de 0,005 ($p < 0,05$), siendo éste estadísticamente no significativo.

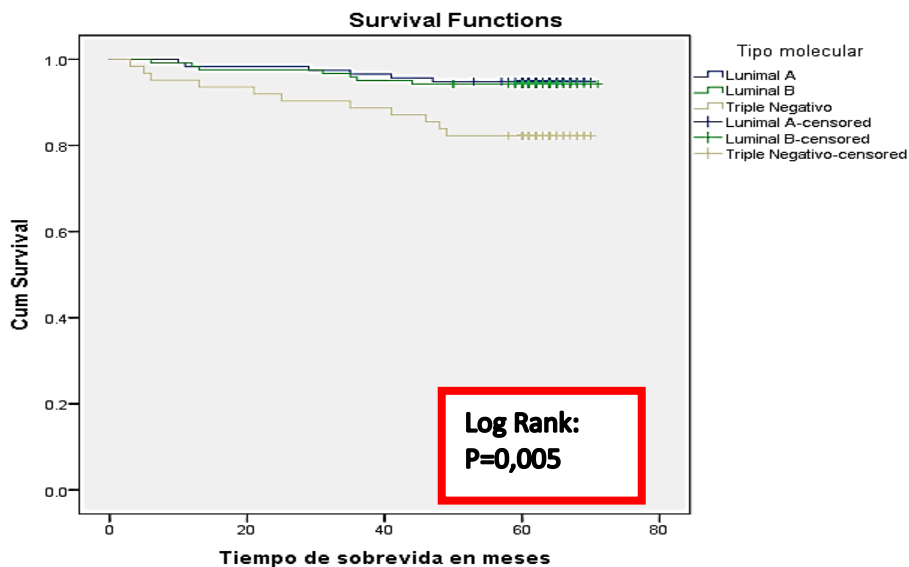


Gráfico N°2: curva de supervivencia global a 5 años en pacientes con cáncer de mama estadio temprano y el tipo molecular del “Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas”.

Analizamos la sobrevida global en 5 años y el estadio clínico de cáncer de mama. De los (68) en estadio I sobrevivieron 66 y fallecieron 2, en el estadio II sobrevivieron (210) y fallecieron 22. El valor de Log Rank fue de 0,080 ($p < 0,05$), siendo éste estadísticamente no significativo.

Se concluyó que un total de (169) tuvieron <54 años de los cuales sobrevivieron 165 y fallecieron 4, de las > de 54 (131) de los cuales sobrevivieron 111 y fallecieron 22. El valor de Log Rank fue de 0,000 ($p < 0,05$) siendo éste estadísticamente significativa.

Analizando la presencia de ganglios comprometidos, con ausencia de ganglios fue de (88) de los cuales sobrevivieron 83 y los fallecidos 5 y los que presentaron ganglios obtuvieron

un total de (212) sobrevivieron 193 y fallecieron 24. El valor de Log Rank fue de 0,012 ($p < 0,05$) siendo éste estadísticamente significativa.

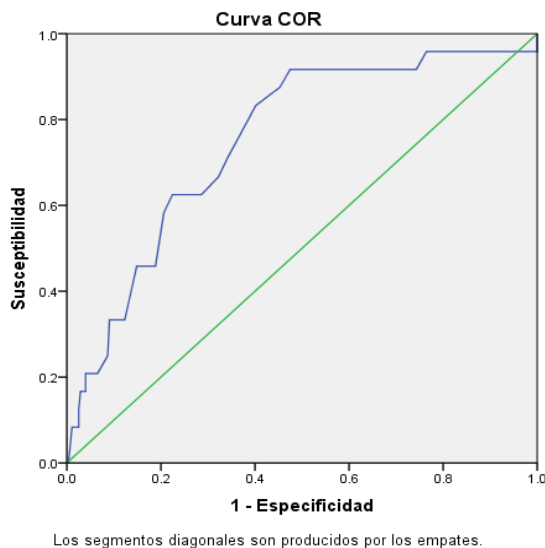
Con respecto al uso de quimioterapia adyuvante (274) pacientes recibieron quimioterapia adyuvante; sobrevivieron 254 y fallecieron 20 en comparación con las pacientes que no recibieron quimioterapia (26) de las cuales sobrevivieron 22 y fallecieron 4. El valor de Log Rank fue de 0,134 ($p < 0,05$) siendo éste estadísticamente no significativa.

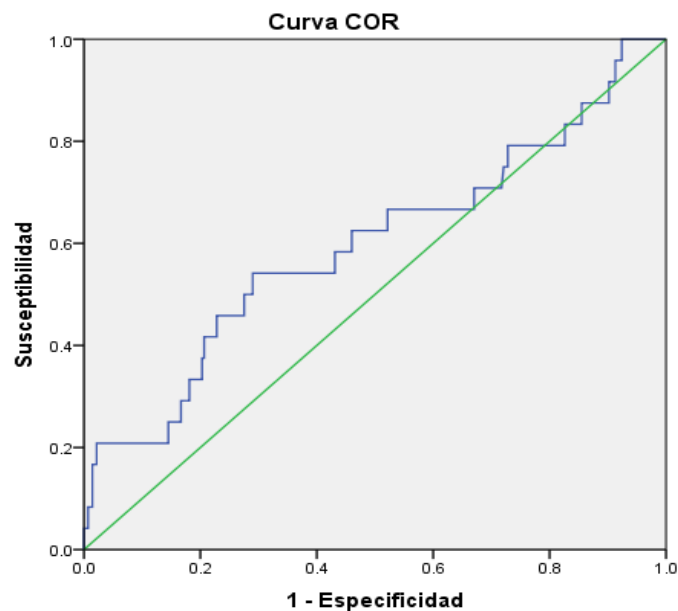
Del total de pacientes que recibieron radioterapia adyuvante (256) sobrevivieron 239 y fallecieron 17, en contraste con las que no recibieron (44), sobrevivieron 37 y fallecieron 7. El valor de Log Rank fue de 0,034 ($p < 0,05$) siendo éste estadísticamente significativa.

Se analiza la supervivencia junto con las variables y el grado de significancia de cada una. Las que presentaron significancia estadística en el análisis univariado fueron: PRL, edad, tipo molecular, ganglio, radioterapia. Con respecto a los multivariados: PRL, edad, tipo molecular. Éstas variables nos muestran que influyen significativamente en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama temprano.

En este estudio las variables quimioterapia y estadio clínico no alcanzaron significancia estadística de supervivencia al ser doblemente rechazadas en ambos análisis.

Gráfico N°3: Curva ROC para el estudio del punto de corte sobre edad.





Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Gráfico N°4: Curva ROC para el estudio del punto de corte del PRL.

Tabla N°1: Características de los pacientes con cáncer de mama estadio temprano del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN del año 2013.

	N	Porcentaje (%)
PACIENTES	300	100%
SOBREVIDA		
Vivo	276	92%
Fallecido	24	8%
EDAD		
<54	169	56%
>54	131	44%
TIPO MOLECULAR		
Luminal A	116	39%
Luminal B	122	41%
Triple negative	62	20%
ESTADÍO CLÍNICO		
I	68	23%
II	232	77%
PRESENCIA DE GANGLIOS		
No	88	29%
Si	212	71%
USO DE QUIMIOTERAPIA		
Si	274	91%

No	26	9%
USO DE RADIOTERAPIA		
Si	256	85%
No	44	15%
PRL		
<150	206	69%
>150	94	31%

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Tabla N°2: Características de los pacientes con cáncer de mama estadio temprano del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN del año 2013 de acuerdo a la sobrevida – Kaplan - Meier

	N	Sobrevida en meses por 5 años	Valor de p
PACIENTES	300	67,4	
EDAD			
<54	169	68,9	
>54	131	64,3	0,000
TIPO MOLECULAR			
Luminal A	116	67,8	
Luminal B	122	68,3	
Triple negativo	62	62,2	0,005
ESTADÍO CLÍNICO			
I	68	72,2	
II	232	65,7	0.08
PRESENCIA DE GANGLIOS			
No	88	69,8	
Si	212	63,3	0,012
USO DE QUIMIOTERAPIA			
Si	274	67,8	
No	26	58,5	0,134
USO DE RADIOTERAPIA			
Si	256	68	
No	44	61,4	0,034
PRL			
<150	206	68	
>150	31	63	0,015

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Tabla 3: Análisis de regresión de Cox univariado de las variables rutinarias como factor independiente en la sobrevida de los pacientes con cáncer de mama estadio temprano del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el 2013.

FACTORES ASOCIADOS	SIGNIFICANCIA	HR	IC 95% DE HR	
			Inferior	Superior
Tipo molecular	0,005	3,6	1,3	9,8
Estadío clínico	0,080	3,3	0,79	14,3
Edad	0,000	6,8	2,3	20,7
Ganglio comprometido	0,012	3,0	1,2	7,7
Quimioterapia	0,134	2,2	0,7	6,5
Radioterapia	0,034	2,5	1,0	6,0
PRL 150	0,015	2,7	1,2	6,0

Fuente: Ficha de recolección de datos.

Tabla 4: Análisis de regresión de Cox multivariado de las variables rutinarias como factor independiente en la sobrevida de los pacientes con cáncer de mama estadio temprano del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el 2013.

FACTORES ASOCIADOS	SIGNIFICANCIA	HR	IC 95% DE HR	
			Inferior	Superior
Tipo molecular	0,005	3,6	1,3	9,8
Estadío clínico	0,069	3,9	0,8	17,1
Luminal A	0,006			
Luminal B	0,825	1,1	0,3	3,5
Triple Negativo	0,007	4,5	1,5	13,6
Edad	0,001	1,6	0,2	12,1
Ganglio comprometido	0,231	1,8	0,6	5,2
Quimioterapia	0,085	3,0	0,8	11,0
Radioterapia	0,259	2,5	0,9	6,4
PRL 150	0,011	2,9	1,2	6,6

Fuente: Ficha de recolección de datos.

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

El índice plaqueta/linfocito resultó significativo respecto a la sobrevida en pacientes que fueron diagnosticadas con cáncer de mama, manifestó ser un marcador inflamatorio significativo para establecer la sobrevida global, así mismo tiene facilidad en el acceso, puesto que los valores absolutos los podemos encontrar en resultados de laboratorio y resulta conveniente por su bajo costo y mayor accesibilidad en la mayoría de centros de salud a nivel nacional.

En nuestro estudio se demostró la asociación del PRL elevado con la pobre sobrevida en cáncer de mama temprano. Analizando los resultados univariado HR: 2,7 y multivariado HR: 2,9 respectivamente aumenta la probabilidad de una supervivencia disminuida si se encontraría un PRL elevado. Estos resultados se comparan con trabajos anteriores como, S Krenn-Pilko¹, 2014, Austria, en su estudio analizó 793 pacientes donde encontró relación entre el aumento del valor del PRL y la poca sobrevida en cáncer de mama.⁸ Yanyun Zhu, 2017, China analizó en un meta análisis en 7 artículos un total de 3 741 también encontrando significancia en el aumento del PRL y las escasa sobrevida.¹⁰ Bárbara Reis, 2017, Rio de Janeiro estudio a un total de 2 374 pacientes mostrando estrecha asociación con la elevación del PRL y la disminuida sobrevida.¹² Así como también lo menciona Miao Zhang, 2017 en un metanálisis con 9 artículos relevantes y una población de 469, semejante a la nuestra que fue de 300. Pero difiere de este estudio por la significancia en ganglios y en estadio clínico, caso contrario obtuvimos en nuestro estudio.⁹ El estudio en mención estaría colocándose como el primero en Perú y Latinoamérica.

El PRL también está vinculado con la raza, en nuestro estudio no clasificamos de esta manera, pero en estudios similares se encontró que la raza étnica.³²

El punto de corte de 150 lo ajustamos a nuestra realidad poblacional y tamaño de muestra a trabajar, realizamos una curva Roc para demostrar su especificidad y sensibilidad. Este punto fue estudiado en otros países para evaluar asociación con la sobrevida y el uso de quimioterapia adyuvante.¹¹

Con respecto a nuestra variable de tipo molecular se encuentra asociación significativa con la sobrevida y el tipo de éste. Los del tipo molecular hormono dependiente (Luminal A y B) resultan obtener mayor sobrevida con respecto al de tipo Triple Negativo, en el análisis multivariado se categorizó la variable. El tipo Luminal B y Triple Negativo tienen menor sobrevida en comparación a de tipo Luminal A⁸. Estos datos se asemejan a los encontrados

en el de Bárbara Reis, 2017, Rio de Janeiro donde usaron el PRL y el NRL y en este estudio el tipo molecular Triple negativo resulta con pobre sobrevida en comparación con los demás estudiados.¹² Así mismo lo podemos comparar con el estudio S Krenn-Pilko1, 2014, Austria donde el tipo Luminal B tiene menor sobrevida.⁸ En el análisis univariado y multivariado se obtuvieron resultados significativos que nos llevan a considerar al tipo molecular como factor relacionado a la poca sobrevida resaltando el tipo Triple Negativo.

En nuestra variable de estadio clínico no encontramos asociación estadísticamente significativa en el univariado ni en el multivariado, según la sobrevida se observa que los que tuvieron estadio I sobrevivieron más que los del estadio II. Lo cual difiere con estudios pasados donde había significancia estadística. En el estudio de Miao Zhang encontraron que los estadios II y IV tuvieron pobre sobrevida que los de estadio I.⁹ Podemos inferir que el tiempo, características demográficas incluyendo nuestro tamaño de muestra y mayores datos difieren significativamente con este estudio. En nuestro estudio el estadio clínico no es un elemento pronóstico para la sobrevida en el cáncer de mama.

Al analizar la variable edad se encontró entre la población estudiada un promedio de 53 años con un mínimo de 19 hasta 91 años, de acuerdo a nuestra muestra y realidad poblacional se decidió utilizar un punto de corte de 54 años mediante una curva Roc. Se dividió a las pacientes entre <54 años y >54 años, encontramos que los pacientes menores de 54 años tuvieron mayor porcentaje y al mismo tiempo mayor sobrevida en comparación con los que tuvieron mayor de 54 años, ofreciendo de ésta manera el análisis de Kaplan-Meier, un valor pronóstico para sobrevida.

En otras investigaciones no mencionan la edad como factor predictivo significativo para sobrevida en el cáncer de mama. Sin embargo, epidemiológicamente revelan alta incidencia en mujeres >40 años en comparación con las menores de 30 y 40 años.¹⁹

Concluyendo que la edad es un factor predictivo para estudiar la sobrevida en el cáncer de mama tanto en el análisis univariado y multivariado.

En la siguiente variable analizamos la presencia de ganglios comprometidos al momento del diagnóstico. Se obtuvo un mayor porcentaje en los que sí presentaron ganglios, así mismo este grupo en mención fue el que tuvo menor sobrevida, dando así el análisis de Kaplan meier un valor predictivo $p=0,012$ en el univariado, mientras que en el análisis multivariado no se obtuvo el mismo resultado $p=0,23$.

En este estudio existe una débil asociación entre la presencia de ganglios al momento del diagnóstico y la sobrevida global. Se muestra una tendencia que tendría que ser confirmada con estudios prospectivos y que incluyan a un mayor número de pacientes.

Nuestro estudio difiere con revisiones como la de Miao Zhang, 2017 en el metanálisis mostró significancia estadística a la presencia de ganglios para la sobrevida en cáncer de mama.⁹

Con respecto al uso de terapias adyuvantes, analizamos el uso de quimioterapia como monoterapia. Se observó que las que usaron quimioterapia fueron en mayor porcentaje y tuvieron mayor sobrevida. Sin embargo, en el análisis univariado ($p=0,134$) y multivariado ($p=0,085$) no presenta asociación estadística significativa para la sobrevida. Nuestro resultado difiere de los estudios previos en China Yanyun Zhu, 2017 y colaboradores demostraron que la quimioterapia adyuvante es predictor de sobrevida en cáncer de mama.¹⁰ Xu, 2017 China, en su estudio encontró que a menor valor del PRL y uso de terapia adyuvante se incrementaba la sobrevida en las pacientes con cáncer de mama.¹¹ Nuestro estudio difiere con estos estudios previos, concluyendo que hay una pobre tendencia que debería ser confirmada con un estudio prospectivo que incluya mayor número de muestra y más datos. En este estudio muestra pobre asociación significativa como factor de sobrevida.

Por último, como la siguiente monoterapia adyuvante en estudio fue la radioterapia donde se encontró que las pacientes con uso de radioterapia fueron mayores y que el tiempo de sobrevida también tiene un incremento en comparación a las que no recibieron. En el análisis univariado se encuentra significancia estadística ($p=0,034$). Sin embargo, en el análisis multivariado no obtuvimos significancia ($p=0,25$). Concluyendo que existe pobre asociación como predictor de sobrevida que más adelante sería conveniente estudiarlo con una población mayor y en un análisis prospectivo.

Dentro de las limitaciones en este estudio es la búsqueda de las pacientes por estadíos clínicos, en las historias clínicas no distinguen exclusivamente dicho dato al igual que el tipo molecular en específico.

Conocer el estado actual de supervivencia de cada paciente al momento del estudio fue una de las grandes limitaciones, no todos los registros en la historia cuentan con ese dato, se requieren de accesos a bases estadísticamente limitadas.

Una de las limitaciones en este estudio fue el tamaño de la muestra comparada con las anteriores bibliografías.

Otra limitación en la presente investigación fue que al ser un estudio retrospectivo se podrían sesgar datos indispensables.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- La supervivencia global se ve afectada de manera significativa asociada al índice plaqueta/linfocito.
- El PRL elevado >150 se relaciona directamente con la pobre sobrevida en el cáncer de mama estadio temprano.
- El tipo molecular hormonosensible (Luminal A y B) tienen mayor supervivencia. De los cuales el Tipo A más que el Tipo B. Así mismo las que presentaron el tipo Triple Negativo presentaron menor tiempo de sobrevida.
- El estadio clínico no alcanzó significancia en este estudio de supervivencia.
- La edad muestra una asociación significativa sobre la sobrevida global. Teniendo en cuenta que las pacientes menores de 54 años tuvieron mayor sobrevida.
- La quimioterapia como terapia adyuvante no logró alcanzar significancia para la sobrevida en cáncer de mama en este estudio.
- La Radioterapia mostró que influye pobremente en la sobrevida del cáncer de mama.

6.2. RECOMENDACIONES

- Se sugiere tener como referente valores de plaqueta/linfocito (PRL) de este estudio como base para futuras investigaciones con diseños prospectivos y un mayor tamaño de muestra y poderlo comparar de manera institucional.
- Hacer énfasis en el registro de las historias clínicas las características moleculares, histopatológicos, edad y estadíos clínicos.
- Se recomienda realizar más estudios sobre el uso de quimioterapia, radioterapia y PRL de forma prospectiva para un mayor seguimiento y así obtener resultados de supervivencia idóneos
- El presente estudio, a ser el primero a nivel nacional y en Latinoamérica podría servir como base para futuras investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Icaza G, Núñez L, Bugueño H. Descripción epidemiológica de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres en Chile. *Revista médica de Chile*. enero de 2017;145(1):106-14.
2. Ramos Águila Y de la C, Marimón Torres ER, Crespo González C, Junco Sena B, Valiente Morejón W. Cáncer de mama, su caracterización epidemiológica. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*. agosto de 2015;19(4):619-29.
3. Santos-Ortiz C, Manrique J, Amorín E, Sarria G, Salazar M, Limache A, et al. Acelerando la innovación en el control del cáncer en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. septiembre de 2016; 33:535-9.
4. Luna-Abanto J. Breast cancer in elderly women: analysis of the population-based Cancer Registry in Lima City. :2.
5. Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, Gemenetzis G, Salemis NS. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? Data from a pilot study. *J Clin Med Res*. abril de 2013;5(2):121-6.
6. Zhang M, Huang X, Song Y, Gao P, Sun J, Wang Z. High Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2017;2017:1-11.
7. Xu J, Ni C, Ma C, Zhang L, Jing X, Li C, et al. Association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with ER and PR in breast cancer patients and their changes after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Transl Oncol*. agosto de 2017;19(8):989-96.
8. Wariss BR, de Souza Abrahão K, de Aguiar SS, Bergmann A, Thuler LCS. Effectiveness of four inflammatory markers in predicting prognosis in 2374 women with breast cancer. *Maturitas*. julio de 2017;101:51-6.
9. Yersal Ö, Çetinküner S, Aktimur R, Aziret M, Özdaş S, Erdem H, et al. Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios are Not Different among Breast Cancer Subtypes. *Asian Pac J Cancer Prev*. 27 de 2017;18(8):2227-31.
10. Uribe O A, Berrios L C, Li Z YY. Cáncer en mama axilar: Revisión de la literatura a propósito de un caso. *Rev chil obstet ginecol*. octubre de 2017;82(4):416-23.
11. Prolla CMD, Silva PS da, Netto CBO, Goldim JR, Ashton-Prolla P. Knowledge about breast cancer and hereditary breast cancer among nurses in a public hospital. *Rev Latino-Am Enfermagem*. febrero de 2015;23(1):90-7.

12. Libson S, Lippman M. A review of clinical aspects of breast cancer. *International Review of Psychiatry*. febrero de 2014;26(1):4-15.
13. Suárez MER, Rangel YR, Pimentel LC. Caracterización de pacientes con cáncer de mama y sus familiares acompañantes Characterization of patients with breast cancer and their accompanying relatives. 2018;8.
14. Posso M, Puig T, Bonfill X. Balance entre riesgos y beneficios del tamizaje mamográfico de cáncer de mama ¿apoyaría su recomendación en mujeres peruanas? *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 3 de abril de 2015;32(1):117.
15. Ariza Márquez YV, Briceño Balcázar I, Ancízar Aristizábal F. Tratamiento de cáncer de seno y farmacogenética. *Rev Colomb Biotecnol [Internet]*. 1 de mayo de 2016 [citado 30 de septiembre de 2019];18(1). Disponible en: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/biotecnologia/article/view/57723>
16. Poma PA. Mujeres afectadas por cáncer de mama-Recomendaciones para el seguimiento. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. enero de 2017;63(1):35-51.
17. Ureña AM, Rosenkranz BM. Generalidades de cáncer de mama para médico general. 2018;35:8.
18. Castellanos DSH, Balboa DPG. ARTÍCULOS DE REVISIÓN. :10.
19. Babyshkina N, Vtorushin S, Dronova T, Patalyak S, Slonimskaya E, Kzhyshkowska J, et al. Impact of estrogen receptor α on the tamoxifen response and prognosis in luminal-A-like and luminal-B-like breast cancer. *Clin Exp Med*. 27 de septiembre de 2019;
20. Al-Hilli Z, Boughey JC. The timing of breast and axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Chin Clin Oncol*. junio de 2016;5(3):37.
21. Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: Common themes and therapeutic opportunities. *Seminars in Cancer Biology*. febrero de 2012;22(1):33-40.
22. Valga F, Monzón T, Henríquez F, Antón-Pérez G. Índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito como marcadores biológicos de interés en la enfermedad renal. *Nefrología*. mayo de 2019;39(3):243-9.
23. Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N, Noda S, Kawajiri H, Takashima T, et al. Platelet-Lymphocyte Ratio as a Useful Predictor of the Therapeutic Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *PLoS ONE*. 2016;11(7):e0153459.
24. Osadnik T, Wasilewski J, Lekston A, Strzelczyk J, Kurek A, Gonera M, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality in patients with

- coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention and stent implantation. *J Saudi Heart Assoc.* julio de 2015;27(3):144-51.
25. Gündüz S, Göksu SS, Arslan D, Tatli AM, Uysal M, Gündüz UR, et al. Factors affecting disease-free survival in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer who receive adjuvant trastuzumab. *Mol Clin Oncol.* septiembre de 2015;3(5):1109-12.
26. Platelet physiology, platelet aggregometry and their clinical usefulness [Internet]. [citado 2 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDREVISTA=83&IDARTICULO=78719&IDPUBLICACION=7608>
27. Linfocito | NHGRI [Internet]. Genome.gov. [citado 2 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Linfocito>

ANEXOS

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Oficina de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis "ASOCIACIÓN DEL INDICE PLAQUETA/LINFOCITO Y LA SOBREVIDA GLOBAL DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DEL AÑO 2013" que presenta la SRTA KIARA CYNDI ORDÓÑEZ RUIZ, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Dr. Brady Ernesto Beltrán Gárate
ASESOR DE LA TESIS

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, 29 de Setiembre del 2019

ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS

Carta compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de tesis de estudiante de Medicina Humana: KIARA CYNDI ORDÓÑEZ RUIZ

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. BRADY BELTRAN GÁRATE

Lima, 29 de septiembre de 2019

ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO Nº 040-2016-SUNEDU/CD



Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Oficio N° 3799-2019-FMH-D

Lima, 04 de octubre de 2019

Señorita
ORDOÑEZ RUIZ KIARA CYNDI
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 "ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO Y LA SOBREVIVENCIA DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO EN EL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE MAMAS DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DEL AÑO 2013", 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 03 de octubre 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 Ortíz 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 Telefax: 708-0106

ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN



PERÚ

Sector
Salud



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DE LA LUCHA CONTRA LA CORRUPCIÓN Y LA IMPUNIDAD"

Lima, 31 de diciembre 2019

CARTA N° 264-2019-CRPI-DI-DICON/INEN

Srta.
KIARA CYNDI ORDOÑEZ RUIZ
Investigadora Principal
Presente. -

De nuestra consideración:

Es grato dirigirnos a usted para saludarla cordialmente y a la vez informarle que el Comité Revisor de Protocolos de Investigación del INEN, revaluó el documento que contiene el levantamiento de observaciones, "ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO Y LA SOBREVIVENCIA DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO EN EL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE MAMAS DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DEL AÑO 2013.", INEN 19-142

De acuerdo con las normas deberá presentar un informe por correo electrónico al término del protocolo o en su defecto el seguimiento a los 6 o 12 meses sobre los avances del mismo a esta Oficina.

Sin otro particular, quedamos de usted.

Atentamente,

M.C. Rossana Ruiz Mendoza
Presidenta del CRPI-INEN

M.C. Fernando Valencia Juárez
Secretario Técnico del CRPI-INEN

Cc/Archivo
lc.



INEN
Av. Angamos Este 2520 -
Surgido
Tel: 201-6500
www.inen-sal.pe
Lima - Perú

ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Oficina 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 "ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO Y LA SOBREVIVENCIA DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DEL AÑO 2013", que presenta la Señorita KIARA CYNDI ORDÓÑEZ RUIZ 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 Tumitín, quedando atento 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:

PRESIDENTE:

Dr. Jhony A. De la Cruz Vargas

Dr. José Manuel Vela Ruiz

MIEMBRO

Dra. Anais Camara Reyes

MIEMBRO

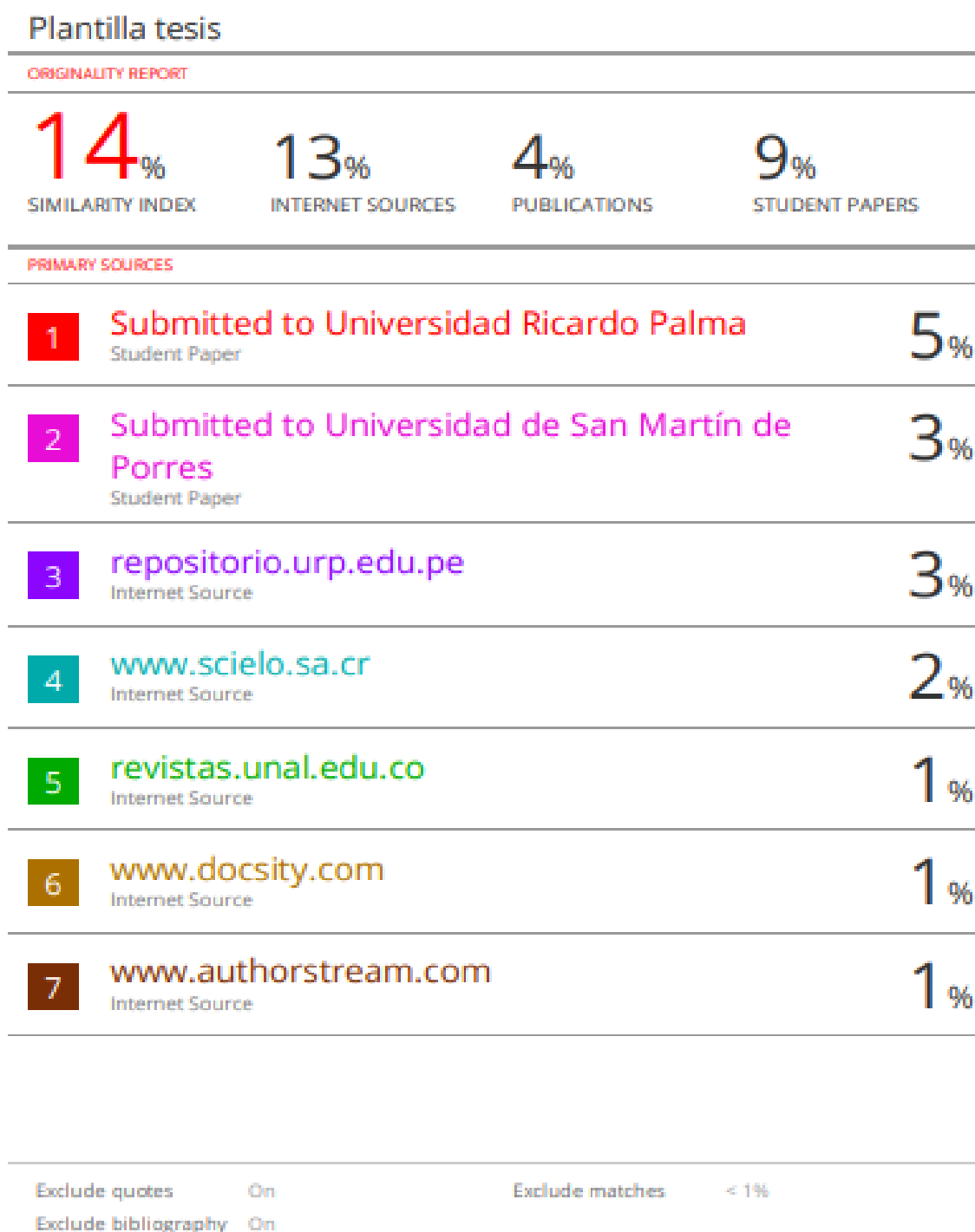
Dr. Jhony A. De la Cruz Vargas

Director de Tesis

Dr. Brady Ernesto Beltrán Gárate

Asesor de Tesis

ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINLIDAD DEL TURNITIN



ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VI CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la Srta.

KIARA CYNDI ORDÓÑEZ RUIZ

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis durante los meses de agosto, setiembre octubre, noviembre, diciembre del 2019, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

ASOCIACIÓN DEL INDICE PLAQUETA/LINFOCITO Y LA SOBREVIVENCIA GLOBAL DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DEL AÑO 2013.

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 05 de diciembre de 2019.



MATRIZ DE CONSISTENCIA

ASOCIACIÓN DEL ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO Y CÁNCER DE MAMA TEMPRANO EN PACIENTES DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE MAMAS DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DEL AÑO 2013.

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	INSTRUMENTO	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS
¿Cuál es la asociación entre el índice plaqueta/Linfocito y la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama temprano en el Departamento de Cirugía de Mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013?	General: Determinar la asociación entre el índice plaqueta/Linfocito y la sobrevida de las pacientes con Cáncer de Mama temprano en el Departamento de Cirugía de Mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.	General: Existe asociación entre el índice plaqueta/Linfocito y la sobrevida de las pacientes con Cáncer de Mama temprano en el Departamento de Cirugía de Mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013,	Dependiente: Sobrevida en cáncer de mama. Independiente: Índice Plaqueta/Linfocito (PLR) Intervinientes: <ul style="list-style-type: none"> • Tipo Molecular del cáncer de mama. • Estadaje del cáncer de mama • Edad • Ganglios comprometidos • Quimioterapia adyuvante • Radioterapia adyuvante 	El presente estudio tiene como características de estudio ser observacional, analítico, retrospectivo y de corte transversal ya que los datos a utilizarse serán tomados en un punto específico de tiempo.	Corresponde a todos los pacientes diagnosticados en el año 2013 con Cáncer de mama temprano del Departamento de Cirugía de Mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.	Ficha de recolección de datos que se encuentra en anexos	<p>Se realizará una recolección de datos a través de historia clínica en pacientes diagnosticadas con Cáncer de Mama temprano en el Departamento de Cirugía de Mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del año 2013.</p> <p>Para el análisis de los datos será a través de estadística analítica orientada a la elaboración y obtención de las principales variables del estudio en mención.</p> <p>La información clinicopatológica se presentará empleando estadística descriptiva. Para el análisis de sobrevida, el método de Kaplan-Meier se empleará para generar curvas de sobrevida univariado, las cuales fueron</p>
	Específicos: Determinar la asociación entre el Tipo Molecular del Cáncer de Mama temprano y la sobrevida en pacientes en el Departamento de Cirugía de Mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013. Establecer la asociación del Estadio de Cáncer de Mama temprano y la sobrevida en pacientes en el Departamento de Cirugía de Mama del	Específicos: Existe asociación entre el Tipo Molecular del cáncer de mama temprano y la sobrevida en pacientes en el Departamento de Cirugía de Mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013. Existe asociación el estadio de cáncer de mama temprano y la sobrevida en pacientes en el Departamento de Cirugía de Mama del Instituto Nacional de					

	<p>Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013. Determinar la asociación entre la edad y la sobrevida de Cáncer de Mama temprano en pacientes en el Departamento de Cirugía de Mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013. Determinar la asociación entre la existencia de ganglios comprometidos en el cáncer de Mama temprano y la sobrevida en el Departamento de Cirugía de Mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013. Determinar la asociación entre la quimioterapia adyuvante en el Cáncer de Mama temprano y la sobrevida en pacientes en el Departamento de Cirugía de Mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013. Determinar la asociación entre la radioterapia adyuvante en el Cáncer de Mama temprano y la sobrevida en pacientes en el Departamento de</p>	<p>Enfermedades Neoplásicas del año 2013.</p> <p>Existe asociación entre la edad y la sobrevida en pacientes con cáncer de mama temprano en el Departamento de Cirugía de Mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.</p> <p>Existe asociación entre la existencia de ganglios comprometidos y la sobrevida en pacientes en el Departamento de Cirugía de Mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.</p> <p>Existe asociación entre la quimioterapia adyuvante y la sobrevida en pacientes en el Departamento de Cirugía de Mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.</p> <p>Existe asociación entre la radioterapia adyuvante y la sobrevida en pacientes en</p>					<p>comparadas usando el test log- Rank.</p> <p>Se realizará la división entre el total de plaquetas absolutas en cada paciente entre el total de linfocitos absolutos; se tomará como punto de corte 150 como valor.</p> <p>Se considerará un resultado estadísticamente significativo todo valor con $p < 0.05$.</p>
--	---	--	--	--	--	--	---

	Cirugía de Mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.	el Departamento de Cirugía de Mama del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del año 2013.					
--	--	---	--	--	--	--	--

ANEXO 9: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	RELACIÓN Y NATURALEZA	UNIDAD DE MEDIDA
Índice Plaqueta/Linfocito (PLR)	Coeficiente resultante entre el valor de plaquetas absolutas/linfocitos absolutos reportados en el hemograma al momento del diagnóstico.	División entre el valor reportado entre el hemograma de plaquetas y de linfocitos al momento del diagnóstico de Ca de mama	Continua	Independiente	Cuantitativa	Valor numérico. 0: Bajo:<150 1: Alto:>150 Unidad de medida: mmg/dl
Sobrevida Global	Tiempo transcurrido en meses desde la fecha del diagnóstico hasta la muerte o último control.	Paciente con diagnóstico histológico de cáncer de mama en el año 2014-2015 expresado en meses.	Continua	Dependiente	Cualitativa	Meses
Tipo Molecular del Cáncer de Mama	Características moleculares que pueden expresar las diferentes moléculas de las células cancerígenas	Expresión de los 4 tipos moleculares en el momento del estudio.	Nominal	Interviniente	Cualitativo	0:Luminal A 1:Luminal B 2: Triple negativo
Estadio Clínico del Cáncer de Mama	Grado de infiltración e invasión del Cáncer de Mama.	Grado de infiltración e invasión del Cáncer de Mama al momento del diagnóstico.	Ordinal	Interviniente	Cualitativo	0: I 1: II
Edad	Años vividos hasta el momento desde nacimiento.	Años cronológicos cumplidos al día del estudio	Intervalo	Interviniente	Cuantitativo	0:<54 1:>54
	Ganglios que resultan	Ganglios comprometidos	Nominal	Interviniente	Cualitativa	0: NO

Ganglios comprometidos	comprometidos muy cercanos a la glándula mamaria.	al momento del diagnóstico del Cáncer de Mama				1: Sí
Quimioterapia adyuvante recibida previo al estudio	Paciente diagnosticada con Cáncer de Mama que recibe tratamiento de quimioterapia previo al estudio.	Paciente que recibe o no tratamiento de quimioterapia en el momento del estudio.	Nominal	Interviniente	Cualitativa	0: Sí 1: No
Radioterapia adyuvante previo al estudio	Paciente diagnosticada con Cáncer de Mama que recibe tratamiento de radioterapia previo al estudio	Paciente que recibe o no tratamiento de radioterapia en el momento del estudio.	Nominal	Interviniente	Cualitativa	0: Sí 1: No

Ficha de recolección de datos

FICHA DE OBSERVACIÓN

1. Aspectos generales / datos de afiliación

Lugar de nacimiento.....

Lugar de procedencia.....

Número de Historia Clínica:

Fecha del diagnóstico:

Edad:años

2. Cáncer de Mama

Diagnóstico de ingreso:.....

Tipo Molecular:

Luminal A %

Luminal B%

Triple
Negativo %

Estadio Clínico del Cáncer de Mama

I

II

A_____ B_____

Ganglios comprometidos:

Sí

No

Nº.....

Quimioterapia adyuvante

Sí

No

Radioterapia adyuvante

Sí

No

3.-Exámenes de laboratorio

Porcentaje del PLR:

- Valor de Plaqueta absoluta:_____

- Linfocitos absolutos:_____

Porcentaje del NLR:

- Valor de Neutrófilo absoluto:_____

- Linfocitos absolutos:_____

4.-Sobrevida:

Viva

Fecha de último

control...../...../.....

Fallecida

Fecha de fallecimiento...../...../.....

Viva con enfermedad

Viva sin enfermedad

55

Fallecida con enfermedad

Fallecida sin enfermedad

ANEXO 11: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB-URP.

https://drive.google.com/file/d/1Mn14G_D7bokwhp59NpRiTZrapZbgFxSB/view?usp=sharing

HISTORIA CLÍNICA	LUGAR DE NACIMIENTO	LUGAR DE PROCEDENCIA	FECHA DE DIAGNOSTICO	EDAD	EDAD DICOTOMIZADO 0:<40 1:>40	DIAGNOSTICO	TIPO MOLECULAR	TIPO MOLECULAR DICOTOMIZADO 0: LUMINAL A 1: LUMINAL B 2: TRIPLE NEGATIVO	ESTADIO CLINICO	E.C DICOTOMIZADO 0: I 1: II	GANGLIOS	G/DICOTOMIZADO
237853	CHIMBOTE	SAN MIGUEL	04/03/2013	45	1	ca de mama I ductal	Luminal A	0	IIA	1	NO	
228601	PIURA	PIURA	06/06/2013	52	1	ca de mama bilateral ductal	Luminal A	0	IIA	1	SI	
333711	AYACUCHO	AYACUCHO	11/11/2013	50	1	ca de mama D ductal	Luminal A	0	IIA	1	SI	
339917	SMP	BARRANCA	15/11/2013	38	0	ca de mama I ductal	Luminal B	1	IIA	1	SI	
287134	CUSCO	PUEBLO LIBRE	21/01/2013	53	1	ca de mama D ductal	Luminal A	0	IIB	1	SI	
401973	ANCASH	ANCASH	24/04/2013	49	1	ca de mama D ductal	Luminal A	0	IIA	0	NO	
547073	JUNIN	JUNIN	15/05/2013	58	1	ca de mama I ductal	Luminal A	0	IIB	1	SI	
547226	HUACHO	HUACHO	21/04/2013	48	1	ca de mama D ductal	Luminal A	0	IIA	1	NO	
548169	PIURA	PIURA	17/04/2013	54	1	ca de mama D ductal	Triple negativo	2	IIA	1	NO	
548245	LIMA	LIMA	06/06/2013	56	1	ca de mama D ductal	Luminal A	0	IIA	0	NO	
548914	HUARAL	HUARAL	21/06/2013	55	1	ca de mama D ductal	Luminal B	1	IIB	1	SI	
548516	HUANUCO	HUANUCO	21/06/2013	56	1	ca de mama D ductal	Triple negativo	2	IIB	1	SI	
548548	PIURA	PIURA	30/04/2013	67	1	ca de mama D ductal	Luminal B	1	IIA	0	NO	
549419	HUACHO	HUACHO	22/06/2013	54	1	ca de mama D ductal	Triple negativo	2	IIA	0	NO	
547435	HUANUCO	HUANUCO	04/01/2013	44	1	ca de mama D ductal	Triple negativo	2	IIB	1	SI	
550651	ICA	ICA	04/12/2013	73	1	ca de mama D ductal	Luminal A	0	IIA	1	NO	
551518	PIURA	LIMA	07/04/2013	42	1	ca de mama D ductal	Luminal B	1	IIB	1	SI	
551681	PIURA	PIURA	23/07/2013	54	1	ca de mama D ductal	Triple negativo	2	IIA	1	NO	
551783	LA LIBERTAD	CAJAMARCA	29/10/2013	50	1	ca de mama I ductal	Luminal B	1	IIA	1	NO	
551949	AYACUCHO	LIMA	15/07/2013	57	1	ca de mama D ductal	Luminal B	1	IIB	1	SI	

