

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero**



**IMPACTO DEL INDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN LA
SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
TEMPRANO EN EL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA DE MAMA
DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS EN EL AÑO 2013.**

**TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE
MÉDICA CIRUJANA
MODALIDAD SUSTENTACIÓN VIRTUAL**

**PRESENTADA POR LA BACHILLER EN MEDICINA HUMANA
ALEJANDRA ISABEL CONDEMARIN BARDALES**

DIRECTOR DE TESIS

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

ASESOR

DR. BRADY ERNESTO BELTRÁN GARATE

**LIMA - PERÚ
2021**

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres por apoyarme a lo largo de toda mi carrera.

Agradezco a mi asesor de tesis, el Dr. Brady Beltrán, y al Dr. Jhonny De La Cruz por la paciencia y el apoyo brindado durante la elaboración de este trabajo.

Al personal del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, los cuales me brindaron todo el acceso al material solicitado.

DEDICATORIA

*A mi familia por siempre
acompañarme y siempre
velar por mí.*

RESUMEN

Objetivos: Determinar la asociación entre el índice neutrófilos / linfocitos y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.

Materiales y Métodos: Se desarrolló un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo y longitudinal donde se incluyó a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano I y II quienes se diagnosticaron por resultados histopatológicos de la institución. Se excluyeron a pacientes con tipo molecular HER2 o en su defecto que recibieron tratamiento Trastuzumab. Se tabularon los datos recopilados en el programa Excel y se realizó el análisis de la curva de supervivencia y los gráficos por medio del programa SPSS versión 25 y se realizaron los gráficos y la curva de supervivencia de Kaplan - Meier por medio del programa SPSS versión 25

Resultados: La supervivencia media global a los 5 años fue de 68 meses, se obtuvieron resultados estadísticos significativos para la supervivencia global y la INL, así como para los tratamientos y la edad del paciente. Dentro de nuestros análisis, identificamos un $NLR \geq 2,1$ como un factor de riesgo de mal pronóstico para la mortalidad de la población (HR: 2,58, IC del 95%: 1,18 a 5,65). Asimismo, en nuestro trabajo se observó que la estimación en meses fue de 66 en aquellos pacientes con ganglios al momento del diagnóstico, frente a los que no tenían ganglios con una supervivencia global de 69 meses (HR: 2,252, LI: 0,952 LS: 5.323).

Conclusiones: Se encontró que el índice neutrófilo/linfocito es un biomarcador inflamatorio que sirve como pronóstico de la supervivencia en las pacientes con cáncer de mama temprano.

Palabras claves: Cáncer de mama, Índice neutrófilo linfocito (INL), sobrevida.

ABSTRACT

Objectives: To determine the association between neutrophil/lymphocyte index survival in early breast cancer in the Department of Breast Surgery of the National Institute of Neoplastic Diseases in 2013.

Materials and Methods: An observational, analytical, retrospective and longitudinal study was developed which included patients with a diagnosis of early stage I and II breast cancer who were diagnosed by histopathological results from the institution. Patients with HER2 molecular type or, failing that, who received Trastuzumab treatment were excluded. The data collected were tabulated in the Excel program and the analysis of the survival curve and the graphs was performed using the SPSS version 25 program and the graphs and the Kaplan-Meier survival curve were performed using the SPSS version 25 program.

Results: The overall mean survival at 5 years was 68 months, significantly statistical results were obtained for overall survival and INL, as well as for the treatments and age of the patient. Within our analyzes, we identified an NLR \geq 2.1 as a risk factor for poor prognosis for population mortality (HR: 2.58, 95% CI: 1.18 to 5.65).

Conclusions: INL is an inflammatory marker that can predict the survival of early clinical stages of breast cancer patients.

Keywords: Breast cancer, Neutrophil lymphocyte index (INL), survived.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.3. LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA

1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

1.5. DELIMITACION DEL PROBLEMA:

1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1. OBJETIVO GENERAL

1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.2. BASES TEÓRICAS

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS

3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

4.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

4.5. RECOLECCIÓN DE DATOS

4.6. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

4.7. ASPECTOS ÉTICOS

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

6.2. RECOMENDACIONES

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) reporta que en promedio un 20% de varones y un 16% de mujeres a nivel mundial desarrollarán alguna neoplasia a lo largo de su vida, y que uno de cada ocho hombres y uno de cada once las mujeres fallecerán por tal motivo (1)

Según la OMS, el cáncer es la causa de muerte más importante a nivel mundial, en el 2015 se notificaron aproximadamente 8.8 millones de muertes por este motivo. Dentro de los 5 tipos de cánceres con mayor incidencia de mortalidad se encuentra el Cáncer de Mama con un aproximado de 571 000 defunciones (2)

En el Perú, sólo en el año 2017 se registraron 1295 casos de cáncer de mama, según datos epidemiológicos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. (3)

Debido a esto es importante trabajar en prevención, pronóstico en cuanto al Cáncer de mama.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Finalmente, frente a lo expuesto se plantea la siguiente pregunta: ¿Cuál es la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y la sobrevida en paciente con cáncer de mama temprano en el departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013?

1.3. LINEA DE INVESTIGACIÓN NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA

La siguiente investigación analiza el impacto del índice neutrófilo/linfocito en la sobrevida en pacientes con Cáncer de mama estadio temprano.

El Instituto Nacional de Salud ha confeccionado la Matriz de las Líneas Prioritarias en Salud para el período 2016-2021, donde denota que el presente análisis se encuentra en la línea de investigación: Enfermedades no transmisibles: Cáncer, dentro del Tipo II de Investigación.

1.4 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

En el 2020 se registraron 1824 muertes a raíz del cáncer de mama en mujeres a nivel nacional con una prevalencia a 5 años de 135.51 casos por 100.000 mujeres.

En vista de la magnitud de la enfermedad y de las cifras de muertes a raíz de ella es pertinente hacer más investigaciones que sean útiles a nivel de prevención, pronóstico y demás. Es por ello el motivo de este proyecto.

Se han examinado varios marcadores inflamatorios en la última década en un intento por refinar la estratificación de los pacientes al tratamiento y predecir la supervivencia. El índice neutrófilo/linfocito (n/lr) es un marcador de rutina que deriva de los recuentos absolutos de neutrófilos y linfocitos absolutos de un recuento sanguíneo completo.

A pesar de la alta frecuencia de esta patología, no existe diversos trabajos nacionales que estudien el vínculo entre el índice neutrófilo/linfocito y la sobrevida de las pacientes que sufren este mal.

1.5. DELIMITACION DEL PROBLEMA:

El trabajo se considera viable puesto que:

- Los datos serán recolectados de historias clínicas y exámenes de rutinas (hemogramas).
- No se necesita presupuesto adicional.

Dentro de las limitaciones:

- Historias clínicas incompletas.
- Tiempo de proporción de los archivos.
- No encontrar la muestra solicitada.

1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.6.1. OBJETIVO GENERAL

- Identificar la asociación entre el índice neutrófilos / linfocitos y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.

1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la asociación entre el estadiaje y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.
- Identificar la asociación entre el tipo molecular y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.
- Identificar la asociación entre la edad y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.
- Identificar la asociación entre el número de ganglios comprometidos y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.
- Identificar la asociación entre la quimioterapia adyuvante y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.

- Identificar la asociación entre la radioterapia adyuvante y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

a. Bases teóricas

El cáncer de mama se caracteriza por el crecimiento de células malignas en los tejidos de la mama. Una célula cancerosa de mama se duplica cada 100 a 300 días. Para que una tumoración sea palpable se requiere un período de duplicación celular preclínico de 8 a 10 años (4)

Diversos factores de riesgo han sido descritos en la literatura: factores genéticos, historia familiar, nuliparidad, primera gestación tardía, menarquia temprana, menopausia tardía, antecedente de hiperplasias atípicas y obesidad en la menopausia. (3)

FACTORES DE RIESGO

Tabla 1. Distribución del grupo estudiado según antecedentes y determinación de la asociación

APF	Casos	%	Controles	%	Total	%
Sí	15	60	26	52	41	54,7
No	10	40	24	48	34	45,3
OR: 1,38 IC: $\pm 0,78$ Chi ² : 4,33 IC: $\pm 1,43$ p < 0,005						
Enfermedades mamarias						
Casos	%	Controles	%	Total	%	%
Sí	14	56	31	62	45	60
No	11	44	19	38	30	40
OR: 0,9 IC: $\pm 0,08$ Chi ² : 0,3 IC: $\pm 0,02$ p < 0,03						
Menarquia						
Casos	%	Controles	%	Total	%	%
Precoz	11	44	19	38	30	40
Normal	14	56	31	62	45	60
OR: 1,28 IC: $\pm 0,37$ Chi ² : 4,6 IC: $\pm 1,32$ p < 0,003						
Menopausia						
Casos	%	Controles	%	Total	%	%
Tardía	10	40	9	18	19	25,3
Normal	15	60	41	82	56	74,7
OR: 3,03 IC: $\pm 1,06$ Chi ² : 7,46 IC: $\pm 1,48$ p < 0,005						
Historia obstétrica						
Casos	%	Controles	%	Total	%	%
G1P1A0	12	48	5	10	17	22,7
G+1P+1A+0	13	52	45	90	58	77,3
OR: 8,31 IC: $\pm 2,03$ Chi ² : 3,87 IC: $\pm 1,18$ p < 0,005						
Edad del último parto						
Casos	%	Controles	%	Total	%	%
Después de 35 años	9	36	4	8	13	17,3
Antes de los 35 años	16	64	46	92	62	82,7
OR: 6,46 IC: $\pm 1,34$ Chi ² : 9,64 IC: $\pm 1,98$ p < 0,005						
Lactancia materna						
Casos	%	Controles	%	Total	%	%
No	4	16	7	14	11	14,7
Sí	21	84	43	86	64	85,3
OR: 1,17 IC: $\pm 0,52$ Chi ² : 4,94 IC: $\pm 1,05$ p < 0,0021						
Uso de hormonas						
Casos	%	Controles	%	Total	%	%
Sí	12	48	11	22	23	30,7
No	13	52	39	78	52	69,3
OR: 3,27 IC: $\pm 1,14$ Chi ² : 5,07 IC: $\pm 1,69$ p < 0,0021						
Alcoholismo						
Casos	%	Controles	%	Total	%	%
Sí	5	20	9	18	14	30,7
No	20	80	41	82	61	69,3
OR: 1,14 IC: $\pm 0,83$ Chi ² : 4,45 IC: $\pm 1,11$ p < 0,003						
Tabaquismo						
Casos	%	Controles	%	Total	%	%
Sí	17	68	19	38	36	48
No	8	32	31	62	39	52
OR: 3,46 IC: $\pm 1,21$ Chi ² : 5,43 IC: $\pm 1,47$ p < 0,005						
Obesidad						
Casos	%	Controles	%	Total	%	%
Sí	7	28	10	20	17	22,7
No	18	72	40	80	58	77,3
OR: 1,56 IC: $\pm 0,83$ Chi ² : 3,99 IC: $\pm 1,16$ p < 0,0021						
Dieta inadecuada						
Casos	%	Controles	%	Total	%	%
Sí	8	32	14	28	22	29,3
No	17	68	36	72	53	70,7
OR: 1,21 IC: $\pm 0,76$ Chi ² : 4,8 IC: $\pm 1,28$ p < 0,0021						

Existen diversos tipos de cáncer de mama. Los tipos más frecuentes de Cáncer de mama son: El carcinoma ductal in situ, el carcinoma ductal invasivo, y el carcinoma lobulillar invasivo. (5)

El **carcinoma ductal in situ (DCIS)** de la mama es la proliferación de células epiteliales malignas dentro del sistema ductal mamario sin afectar la membrana basal. No hay evidencia de invasión en el estroma circundante. Esta lesión, precursora del carcinoma ductal invasivo, ha aumentado su incidencia en las últimas dos décadas debido al amplio uso de la mamografía de detección. (6)

El **carcinoma ductal invasivo (CDI)**, también llamado carcinoma ductal infiltrante, es el más frecuente con un 80% de casos.

El término *Invasivo* se refiere que el cáncer ha “invadido” tejidos adyacentes que lo rodean. A su vez, *Ductal* se refiere que el cáncer inició en los conductos lácteos. En conjunto, “carcinoma ductal invasivo” describe un cáncer que ha penetrado la pared del conducto galactóforo y ha colonizado tejidos circundantes pudiendo propagarse a distancia. (7)

El **carcinoma lobular invasivo** describe al cáncer producido en las glándulas mamarias. El cáncer invasivo se refiere a que ha comprometido tejidos próximos con potencial a comprometer tejidos distantes. (8)

INDICE NEUTROFILO/LINFOCITO

Los primeros estudios relacionados al índice neutrófilo/linfocito se encuentran asociados con infecciones de gravedad y alteraciones adrenocorticales en situación de estrés. Con el pasar de los años, el grupo de Ventrafrida describe al INL como predictor de supervivencia en personas con caquexia. En esta área, la inflamación ha adquirido mayor relevancia a nivel fisiopatológico y pronóstico.

Los neutrófilos generan inhibición de los linfocitos CD8. Debido a esto un incremento de neutrófilos se relaciona a una inferior respuesta frente a las células cancerígenas. En contraste, la presencia de linfocitos en algunas neoplasias ha sido asociada a una buena respuesta al tratamiento.

El índice neutrófilo/linfocito ha sido reportado como un biomarcador pronóstico en diversas neoplasias. (9)

Un marcador disponible de forma rutinaria de la respuesta inflamatoria sistémica es el cociente neutrófilo-linfocito (NLR), que se deriva del neutrófilo absoluto y los recuentos absolutos de linfocitos de un hemograma completo.

Una gran cantidad de evidencia clínica indica que los neutrófilos están involucrados en el desarrollo del cáncer y la progresión del tumor. En la mayoría de los casos, un gran número de TAN (Neutrófilos asociados a tumores) se asocia con una enfermedad avanzada y un mal pronóstico para los pacientes con cáncer (19).

Muchas células tumorales pueden producir directamente quimiocinas para los neutrófilos, pero varias otras células dentro del tumor también pueden ser la fuente de estas quimiocinas y otras citocinas. En particular, se sabe que las células T activadas producen GM-CSF, CXCL1, CXCL2, TNF- α e IFN- γ . Estos factores podrían reclutar directa o indirectamente más neutrófilos al tumor. Aunque se desconoce la influencia de las células T activadas en el reclutamiento de neutrófilos a los tumores, las células T reguladoras (Treg) parecen ser importantes para los tumores infiltrantes de neutrófilos. (20)

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Se han descrito pocos estudios a nivel nacional sobre la asociación entre el índice neutrófilo/linfocito (INL) y la supervivencia global (SG) en el Cáncer de mama temprano.

Antecedentes internacionales

1. **Ethier JL**, demostraron que el índice NLR alto se asocia con una SG y SLE adversas en pacientes con cáncer de mama con un mayor efecto sobre el resultado específico de la enfermedad en ER y enfermedad HER2 negativa.

2. **Azab et al**, en un estudio observacional de 437 pacientes con cáncer de mama, NLR y PLR más altos tuvieron una tasa de mortalidad a 5 años más alta (30.4 y 40.3%) en comparación con aquellos en los tres cuartiles PLR y NLR más bajos (12.1 y 8.2%), $p < 0.0001$. Así mismo, una PLR más alta solo mostró una tendencia de mayor mortalidad en pacientes con recuento normal de linfocitos, mientras que la NLR continuó siendo un predictor estadísticamente significativo de mortalidad a 5 años en todos los subconjuntos de recuento de linfocitos. (10)

3. **Chen et al**, evaluaron la asociación de INL y la supervivencia general (SG), los intervalos de confianza del 95% (IC) fueron extraídos. OS fue el resultado primario P, heterogeneidad < 0.001 . Además, los análisis estratificados indicaron que un NLR alto parecía ser marcador pronóstico negativo en las poblaciones caucásicas (HR =4.53, IC 95% = 3.11-6.60, heterogeneidad $P=0.096$). (11)

4. **Mandó et al**, demostraron luego de 38.6 meses de seguimiento y con el análisis de sangre periférica de pacientes con Cáncer de mama temprano, que una mayor relación de neutrófilos a linfocitos se asoció con supervivencia prolongada libre de enfermedad. (12)

5. **Templeton et al**, evaluaron mediante un análisis retrospectivo de 1246 pacientes con cáncer de mama precoz con datos de dNLR, las cuales tuvieron un seguimiento de 10 años. Los datos sobre subtipos intrínsecos estaban disponibles en 818 (66%) pacientes (luminal A 34%, luminal B 32%, enriquecido en HER2 21% y basal como 9%). Dentro de las conclusiones observaron que la dNLR elevada resulta ser un factor pronóstico adverso en el cáncer de mama temprano. (13)

6. **Hideya et al**, compararon valores pronósticos de los parámetros preoperatorios, incluido el NLR, en pacientes con cáncer de mama.

Se realizaron análisis de regresión de Cox univariados y multivariados. Determinaron que el índice PLR se correlacionó significativamente con el tamaño del tumor ($P < 0.05$).

- 7. Peralta-Castillo et al**, en un estudio observacional en México, evaluó a 342 pacientes con un seguimiento promedio de 80,1 y la media del INL fue de **2,1**. Compararon en 2 grupos: Grupo 1 (< 2.1) y Grupo 2 (> 2.1) no encontrándose diferencias estadísticamente significativas. Realizaron un análisis de una submuestra, solo considerando a pacientes con triple negativo ($n=32$) y si encontraron que aquellos que tenían un INL < 2.1 mostraron una mayor supervivencia en contraste con los que tenían un índice elevado (20 frente a 55.6%; $p= 0,04$). (19)

Antecedentes nacionales

- 1. De la Cruz, et al**. En un reciente estudio peruano en Setiembre del 2020 demostró una supervivencia global deficiente en aquellas pacientes con Cáncer de mama Triple Negativo metastásico, entre uno de sus puntos de corte del NLR fue de 2.5. y la mediana de meses fue de 24 meses, atribuyeron esta cantidad de meses a los decesos de las pacientes. En dicho estudio dentro de los análisis multivariados se identificó un $NLR \geq 2,5$ como factor de riesgo de mal pronóstico para la mortalidad de la población (HR: 2,12, IC del 95%: 1,32 a 3,39). Frente a lo que nosotros encontramos dentro de nuestros análisis, que identificamos un $NLR \geq 2,1$ como factor de riesgo de mal pronóstico para la mortalidad de la población (HR: 2,58, IC del 95%: 1,18 a 5,65).

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS GENERAL

Existe asociación entre el índice neutrófilos / linfocitos y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.

3.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- Se encuentra asociación entre el estadiaje y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.
- Se encuentra asociación entre el tipo molecular y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.
- Se encuentra asociación entre la edad y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.
- Se encuentra asociación entre el número de ganglios comprometidos y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.
- Se encuentra asociación entre la quimioterapia adyuvante y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.

- Se encuentra asociación entre la radioterapia adyuvante y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.

3.3. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

Variable dependiente:

- Sobrevida global en cáncer de mama

Variable independiente:

- Índice neutrófilo/linfocito

Variables intervinientes:

- Edad
- Estadiaje
- Ganglios comprometidos
- Quimioterapia adyuvante
- Radioterapia

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipo y diseño de investigación

El presente estudio será observacional, analítico, retrospectivo y de corte longitudinal ya que los datos a utilizarse serán tomados en un punto específico en el tiempo.

4.2 Población y muestra

Las pacientes corresponderán al Departamento de Cirugía de Mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Correspondió a todos los pacientes diagnosticados en el año 2013 con Cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Se tomó a todo el universo de pacientes.

No se realizó muestreo pues se utilizó todos los sujetos de investigación en su totalidad.

i. Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico histopatológico de Cáncer de mama temprano.
2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Historia clínica con información completa y seguimiento.
4. Haber iniciado tratamiento en el hospital.

ii. Criterios de exclusión:

1. Infección activa.
2. Pacientes con Cáncer de mama estadios avanzados.
3. Pacientes con comorbilidades.
4. Abandono del tratamiento.
5. Pacientes con HER2.
6. Pacientes con uso de Trastuzumab.

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

Tabla 1. Tabla descriptiva de los pacientes con Cáncer de mama estadio temprano del Instituto Nacional de enfermedades Neoplásicas diagnosticados en el 2013.

	n	%
Pacientes	299	100
Edad		
≥40	266	88,9%
<40	33	11,1%
Estadio Clínico		
I	68	22,7%
II	231	77,3%
Ganglios Comprometidos		
Si	151	50.5%
No	148	49.5%
Quimioterapia Adyuvante		
Si	272	90,9%
No	27	9,1%
Radioterapia		
Si	254	84,9%
No	45	15.1%
Índice Neutrófilo/Linfocito		

≥ 2.1	94	31,4%
< 2.1	205	68,6%

Tabla 2. Tabla descriptiva de los pacientes con Cáncer de mama estadio temprano del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas diagnosticados en el 2013 de acuerdo a la sobrevida global a 5 años.

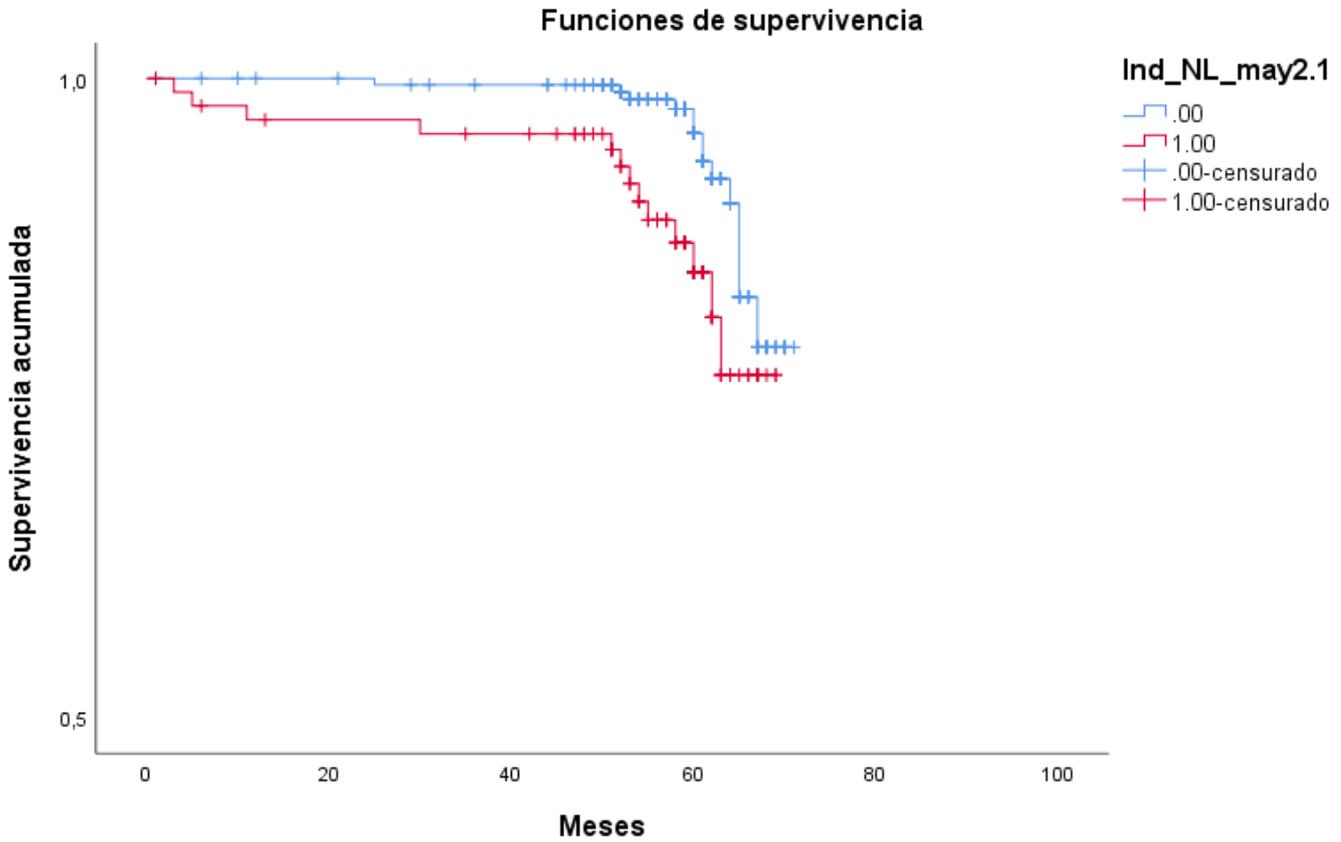
	n	Tasa 5 años	p
Pacientes	299	68.2	
Edad			
>40	266	67.31	0.183
<40	33	68.93	
Estadio Clínico			
I	68	68.98	0.123
II	231	67.80	
Ganglios Comprometidos			
Si	151	66.20	0.020
No	148	69.45	
Quimioterapia Adyuvante			
Si	272	68.55	0.047
No	27	62.39	
Radioterapia			
Si	254	69.07	0.001
No	45	60.94	
Índice Neutrófilo/Linfocito			
≥ 2.1	94	64.55	0.001
< 2.1	205	69.18	

Tabla 3. Tablas de univariado y multivariado para supervivencia global.

Análisis Univariado para supervivencia				
	Valor de P	HR	IC 95%	
			Límite Sup.	Límite Inf.
INL (<2.1/≥2.1)	0.017	2.524	1.184	5.383
EDAD (<40/≥40)	0.183	3.887	0.527	28.896
ESTADIO CLÍNICO (I/II)	0.123	3.106	0.735	13.124
GANGLIOS (No/Si)	0.020	2.674	1.170	6.114
QUIMIOTERAPIA (Si/No)	0.047	0.372	0.141	0.986
RADIOTERAPIA (Si/No)	0.001	0.268	0.120	0.599

Tabla de análisis multivariado para supervivencia				
	Valor de P	HR	IC 95%	
			Límite Inf.	Límite Sup.
INL (<2.1/≥2.1)	0,017	2,586	1,182	5,655
EDAD (<40/≥40)	0,149	4,399	0,588	32,88
ESTADIO CLÍNICO (I/II)	0,034	5,267	1,131	24,53
GANGLIOS (No/Si)	0,064	2,252	0,952	5,323

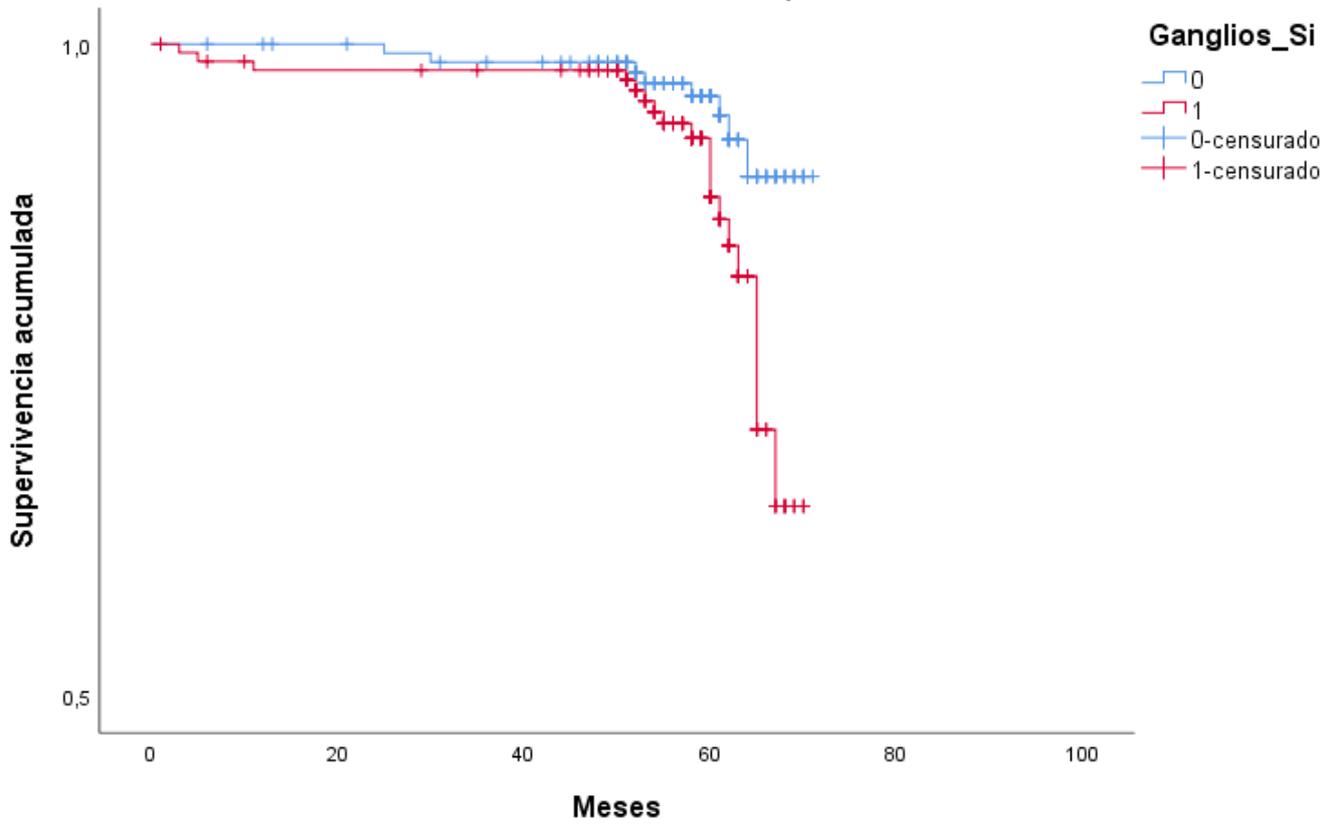
QUIMIOTERAPIA (Si/No)	0,028	0,308	0,108	0,882
RADIOTERAPIA (Si/No)	0,006	0,307	0,133	0,707



Grafica n°1: Curva Kaplan Meier comparativa entre INL y la Supervivencia global.

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Funciones de supervivencia



P = 0.020

Grafica n°1: Curva Kaplan Meier comparativa entre ganglios y la Supervivencia global.

Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El cáncer de mama ocupa el 1er lugar a nivel de todos los cánceres en la mujer en el país. Solo en el 2020 en el Perú se registraron 6860 casos nuevos (14). Estudios recientes han informado de una correlación entre la inflamación sistémica y el cáncer, lo que sugiere que la respuesta inmune es crucial para el crecimiento, la progresión y la resistencia al tratamiento del cáncer, y que incluso se asocia con recaídas y metástasis (15).

Es sabido que la asociación linfocito-neutrófilos (NLR), un parámetro inflamatorio económico y de fácil acceso, podría guardar relación tanto con el resultado del paciente y con la respuesta al tratamiento quimioterápico (16). Se ha encontrado que una mayor NLR preoperatoria se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama en la población general, independientemente del estado menopáusico (17). La presencia de una alta proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) se ha asociado con un aumento de la mortalidad en varias neoplasias malignas (18).

Lyne Ethier et al. Demostró en un metanálisis que incluyó a quince estudios de 8563 pacientes, trece estudios que incluyeron un total de 8015 pacientes informaron HR ajustadas para la SG. El valor de corte mediano para NLR alto fue de 3,0 (rango de 2,0 a 5,0). La mediana de seguimiento se informó en 11 estudios y varió de 1,8 a 7,2 años (media 4,69 años). En general, un NLR mayor que el valor de corte se asoció con una peor SG (HR 2,56, IC del 95% = 1,96-3,35; P = 0,001).

De la Cruz, et al. En un reciente estudio peruano demostró una supervivencia global deficiente en aquellas pacientes con Cáncer de mama Triple Negativo metastásico, entre uno de sus puntos de corte del NLR fue de 2.5. y la mediana de meses fue de 24 meses, atribuyeron esta cantidad de meses a los decesos de las pacientes.

En dicho estudio dentro de los análisis multivariados se identificó un NLR $\geq 2,5$ como factor de riesgo de mal pronóstico para la mortalidad de la población (HR: 2,12, IC del 95%: 1,32 a 3,39).

En México, Peralta-Castillo, quien estudió cerca de 342 pacientes con cáncer de mama, utilizó el punto de corte de 2.1 para el INL. Comparó en 2 grupos y no halló diferencia estadísticamente significativa. Frente a lo que nosotros encontramos dentro de nuestros análisis, que identificamos un NLR $\geq 2,1$ como factor de riesgo de mal pronóstico para la mortalidad de la población (HR: 2,58, IC del 95%: 1,18 a 5,65). (19)

En nuestro trabajo, Respecto a la variables INL se encontró que quienes poseen un INL $< 2,1$ cuentan con una supervivencia mayor que quienes tienen un INL $\geq 2,1$ ($p=0.017$) siendo estadísticamente significativo. Nuestros resultados se encuentran acorde a lo reportado por Lyne Ethier quien describe que el INL puede usarse como un biomarcador pronóstico en pacientes con cáncer de mama.

Cabe señalar que a nivel nacional no se cuenta con mucha cantidad de estudios de nuestro tema.

Este presente estudio tiene ciertas limitaciones una de ellas fue la suspensión de la recolección de datos producto del contexto actual (Pandemia Covid19), superado ello se excluyeron registros de historias clínicas incompletas. Nuestro trabajo de investigación es retrospectivo, se sugiere uno prospectivo para poder continuar con el estudio de supervivencia. Cabe señalar que evaluamos mujeres en un solo centro y además se tomó 1 año de estudio con una muestra de 299 pacientes; por lo tanto, la extrapolación de nuestros resultados debe realizarse con cautela, y considera aumentar la muestra para mejores comparaciones con otras poblaciones.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1. CONCLUSIONES

- La supervivencia global se encuentra afectada considerablemente por los factores pronósticos para el Cáncer de mama temprano.
- El INL incrementado guarda relación con una supervivencia inferior.
- Un valor $<2,1$ de índice neutrófilo/linfocito describe una mayor supervivencia en contraste a un valor $\geq 2,1$ de índice neutrófilo/linfocito, siendo estadísticamente significativo ($p = 0.017$)
- Los estadios clínicos se encuentran relacionados con la supervivencia global, teniendo mayor supervivencia en el estadio I y II.
- El tratamiento de quimioterapia adyuvante mostró una supervivencia global menor en comparación a las pacientes que no requieren.
- La presencia de ganglios al momento de diagnóstico demostró tener una supervivencia deficiente en comparación con la ausencia de ganglios.

En mi estudio, se halló que la supervivencia global está relacionada de forma considerable por los factores de pronóstico para el Cáncer de mama.

6.2. RECOMENDACIONES

Para los siguientes estudios, es vital requerir un hemograma completo desde la primera consulta para poder entender cuál es el basal de nuestros pacientes. Asimismo, es importante obtener certificados de defunciones emitidos por Reniec para constar la causa de fallecimiento.

Visto que en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas los valores de los hemogramas no están completamente llenados en las historias clínicas físicas, es indispensable completar los valores con la información digital.

Se debe seguir impulsando el estudio de este tema y el seguimiento de estudios prospectivos para mayor alcance.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* abril de 2011;61(2):69-90.
2. Cáncer [Internet]. [citado 21 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Meza DEP, Pe IP, Rojas DEP, Día DE. DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA Y ESTADÍSTICA DEL CÁNCER INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS. :173.
4. Villarreal-Ríos E, Escorcía-Reyes V, Martínez-González L, Vargas-Daza ER, Galicia-Rodríguez L, Cervantes-Becerra R, et al. Historia natural del proceso diagnóstico del cáncer de mama. *Rev Panam Salud Pública.* marzo de 2014;35:172-8.
5. Tipos de cáncer de seno [Internet]. [citado 21 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/tipos-de-cancer-de-seno.html>
6. Vaidya Y, Vaidya P, Vaidya T. Ductal Carcinoma In Situ of the Breast. *Indian J Surg.* abril de 2015;77(2):141-6.
7. CDI: carcinoma ductal invasivo [Internet]. *Breastcancer.org.* 2015 [citado 21 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos/cdi>
8. Carcinoma lobulillar invasivo - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [citado 21 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/invasive-lobular-carcinoma/symptoms-causes/syc-20373973>
9. Valga F, Monzón T, Henriquez F, Antón-Pérez G. Índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito como marcadores biológicos de interés en la enfermedad renal. *Nefrología.* 1 de mayo de 2019;39(3):243-9.
10. Azab B, Shah N, Radbel J, Tan P, Bhatt V, Vonfrolio S, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* marzo de 2013;30(1):432.
11. Chen J, Deng Q, Pan Y, He B, Ying H, Sun H, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio.* 12 de mayo de 2015;5:502-7.
12. Mandó P, Rizzo M, Roberti MP, Juliá EP, Pampena MB, Pérez de la Puente C, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio and decreased CD69+NK

cells represent a phenotype of high risk in early-stage breast cancer patients. *OncoTargets Ther.* 2018;11:2901-10.

13. Templeton AJ, Rodríguez-Lescure Á, Ruíz A, Alba E, Calvo L, Ruíz-Borrego M, et al. Prognostic role for the derived neutrophil-to-lymphocyte ratio in early breast cancer: a GEICAM/9906 substudy. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* diciembre de 2018;20(12):1548-56.

14. 604-peru-fact-sheets.pdf [Internet]. [citado 28 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>

15. Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer.* noviembre de 2013;13(11):759-71.

16. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* junio de 2014;106(6):dju124.

17. Fang Q, Tong Y-W, Wang G, Zhang N, Chen W-G, Li Y-F, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, obesity, and breast cancer risk in Chinese population. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 27 de julio de 2018 [citado 29 de mayo de 2021];97(30). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6078664/>

18. Ethier J-L, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res BCR* [Internet]. 2017 [citado 29 de mayo de 2021];19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5217326/>

19. Peralta-Castillo, Maffuz-Aziz, Sierra-Murguía, Rodríguez- Cuevas. Neutrophil-lymphocyte index as prognostic factor for overall survival and disease-free survival in breast cancer patients. Disponible en: *Revista de Senología y Patología Mamaria.*

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
---	----

Ganglios comprometidos: Sí No

Nº: _____

Quimioterapia adyuvante Sí No

Radioterapia adyuvante Sí No

3.-Exámenes de laboratorio

Porcentaje del PLR

Porcentaje del NLR:

- Valor de plaquetas absoluto: _____
- Linfocitos absolutos: _____

- Valor de Neutrófilo absoluto: _____
- Linfocitos absolutos: _____

Viva

Fallecida

Fecha de último control: ____/____/____

Fecha de fallecimiento: ____/____/____

MATRIZ DE CONSISTENCIA

ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEÚTRIFILO/LINFOCITO EN LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO EN EL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA DE MAMAS DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS ENTRE EL 2013 – 2014

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	INSTRUMENTO	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS
Finalmente, frente a lo expuesto se plantea la siguiente pregunta: ¿Cuál es la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y la supervivencia en paciente con cáncer de mama temprano en el departamento	General:	General:	Dependiente: Supervivencia en cáncer de mama. Independiente: Índice neutrófilo/linfocito (NLR) Intervinientes: <ul style="list-style-type: none"> Tipo Molecular del cáncer de mama. 	El presente estudio será observacional, analítico, retrospectivo y de corte transversal ya que los datos a utilizarse serán tomados en un punto específico en el tiempo.	Correspondió a todos los pacientes diagnosticados en el año 2013 con Cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.	Ficha de recolección de datos: Anexo 4	Se realizará una recolección de datos a través de las historias clínicas de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto
	Determinar la asociación entre el índice neutrófilos / linfocitos la supervivencia en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013	Existe asociación entre el índice neutrófilos / linfocitos y la supervivencia en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013					

<p>de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013</p>	<p>Específicos: Determinar la asociación entre el estadiaje y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013.</p> <p>Determinar la asociación entre el tipo histológico y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el</p>	<p>Específicos: Existe asociación entre el estadiaje y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013</p> <p>Existe asociación entre el tipo histológico y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estadiaje del cáncer de mama • Edad • Ganglios comprometidos • Quimioterapia adyuvante • Radioterapia adyuvante 				<p>Nacional de Enfermedades Neoplásicas.</p> <p>El instrumento se realizará a través de la ficha de recolección de datos adjuntada en el anexo 4.</p>
--	--	---	---	--	--	--	---

Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013

Determinar la asociación entre la edad y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013

Determinar la asociación

Neoplásicas en el año 2013

Existe asociación entre la edad y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013

Existe asociación entre el número de ganglios comprometidos y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades

entre el número de ganglios comprometidos y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013

Determinar la asociación entre la quimioterapia adyuvante y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento

Neoplásicas en el año 2013

Existe asociación entre la quimioterapia adyuvante y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2013

Existe asociación entre la radioterapia adyuvante y la sobrevida en el cáncer de mama temprano en el Departamento de cirugía de mamas del Instituto

de cirugía de
mamas del
Instituto
Nacional de
Enfermedades
Neoplásicas
en el año 2013

Nacional de
Enfermedades
Neoplásicas en
el año 2013

Determinar la
asociación
entre la
radioterapia
adyuvante y la
sobrevida en el
cáncer de
mama
temprano en el
Departamento
de cirugía de
mamas del
Instituto
Nacional de
Enfermedades
Neoplásicas
en el año 2013

--	--	--	--	--	--	--	--

ANEXOS

ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS

ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS

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

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

ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINLIDAD DEL TURNITIN

ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER

ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA

ANEXO 9: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

ANEXO 10: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS UTILIZADOS

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

Anexo 1:



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 “IMPACTO DEL INDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO EN EL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA DE MAMA DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS EN EL AÑO 2013” que presenta la SRTA ALÉJANDRA ISABEL CONDEMARIN BARDALES, 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 compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de tesis de estudiante de Medicina Humana: ALEJANDRA ISABEL CONDEMARIN BARDALES

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

ATENTAMENTE



.....
Dr. Brady Ernesto Beltrán Gárate

Lima, 29 de septiembre de 2019

Anexo 3:



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA
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 "IMPACTO DEL INDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO EN LA SOBREVIDA DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TEMPRANO EN EL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA DE MAMA DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS EN EL AÑO 2013" que presenta la Señorita ALEJANDRA ISABEL CONDEMARIN BARDALES para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que esto 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. Jhonny De La Cruz Vargas
PRESIDENTE

Dr. Anais Camara Reyes
MIEMBRO

Dr. Raúl Sebastian Ayala
MIEMBRO

Dr. Jhonny De La Cruz Vargas
DIRECTOR DE TESIS

Dr. Brady Beltrán Garate
ASESOR DE TESIS

Anexo 4:

Plantilla tesis

INFORME DE ORIGINALIDAD

23%	22%	6%	16%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	8%
2	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	5%
3	Submitted to Universidad Ricardo Palma Trabajo del estudiante	5%
4	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	2%
5	coachingpacientesronicos.blogspot.com Fuente de Internet	1%
6	Francisco Valga, Tania Monzón, Fernando Henríquez, Gloria Antón-Pérez. "Índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito como marcadores biológicos de interés en la enfermedad renal", Nefrología, 2019 Publicación	1%
7	nacionfarma.com Fuente de Internet	1%

H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	
TIPO MOLECULAR	TIPO MOLECULAR POLITOMICO	ESTADIO CLINICO	ESTADIO CLINICO DICOTOMIZADO	GANGLIOS		QUIMIOTERAPIA	RADIOTERAPIA			Linfocitos	Neutrofilos			FECHA DE ULTIMO CONTROL		
1	Triple Negativo	0	IIIB	1	No	0	SI	1	SI	1	1790	3520	1.96648045	No	15/03/2018	Viva con enfermedad
2	Luminal A	1	IIA	1	SI	1	SI	1	SI	1	3160	5740	1.8164557	No	21/02/2018	Viva con enfermedad
3	Luminal A	1	IIA	1	No	0	SI	1	SI	1	2070	3960	1.91304348	No	14/10/2018	Viva con enfermedad
4	Luminal A	1	IIIB	1	No	0	SI	1	SI	1	2070	3960	1.91304348	No	17/05/2018	Viva con enfermedad
5	Luminal A	1	IIA	1	SI	1	SI	1	SI	1	1460	4430	3.03424658	SI	17/08/2018	Viva con enfermedad
6	Triple Negativo	0	IIA	1	No	0	SI	1	SI	1	3650	3210	0.87945205	No	31/07/2018	Viva con enfermedad
7	Luminal B	2	IIIB	1	No	0	SI	1	SI	1	1080	1420	1.31481481	No	14/10/2018	Viva con enfermedad
8	Luminal A	1	IIA	1	No	0	SI	1	SI	1	4180	5590	1.32296651	No	12/01/2018	Viva con enfermedad
9	Luminal A	1	IIA	1	No	0	SI	1	SI	1	2500	4290	1.7316	No	19/03/2018	Viva con enfermedad
10	Luminal B	2	IIA	1	No	0	SI	1	SI	1	5900	3890	0.65932203	No	2/09/2018	Viva con enfermedad
11	Luminal B	2	IIIB	1	SI	1	SI	1	SI	1	1870	2800	1.4973262	No	25/03/2018	Viva con enfermedad
12	Luminal A	1	IIA	1	SI	1	SI	1	SI	1	2010	2140	1.06467662	No	4/11/2018	Viva con enfermedad
13	Luminal B	2	IIA	1	No	0	SI	1	SI	1	2410	7170	2.97510373	SI	6/03/2018	Viva con enfermedad
14	Luminal B	2	IIIB	1	No	0	SI	1	SI	1	2620	4220	1.61068702	No	20/09/2018	Viva con enfermedad
15	Luminal B	2	IIA	1	No	0	SI	0	SI	1	1560	4610	2.95512821	SI	2/05/2018	Viva con enfermedad
16	Luminal B	2	IIA	1	SI	1	SI	1	SI	1	2340	2620	1.11965812	No	19/05/2018	Viva con enfermedad
17	Luminal B	2	IIA	1	No	0	SI	1	SI	1	2490	6270	2.51807229	SI	13/11/2018	Viva con enfermedad
18	Luminal A	1	I	0	No	0	SI	1	SI	1	2000	3620	1.81	No	5/12/2018	Viva con enfermedad
19	Luminal B	2	IIIB	1	No	0	SI	1	SI	1	2040	3330	1.63235294	No	2/12/2018	Viva con enfermedad
20	Luminal B	2	IIA	1	SI	1	SI	1	SI	1	1720	4010	2.33139555	SI	5/02/2018	Viva con enfermedad
21	Luminal B	2	IIA	1	No	0	SI	1	SI	1	2120	3740	1.76415094	No	10/12/2018	Viva con enfermedad
22	Triple Negativo	0	IIIB	1	No	0	SI	1	SI	1	2100	5510	2.62380952	SI	16/06/2018	Viva con enfermedad
23	Luminal A	1	IIIB	1	No	0	SI	1	SI	1	1980	2370	1.1969697	No	3/12/2018	Viva con enfermedad
24	Luminal B	2	IIIB	1	No	0	SI	1	SI	1	2390	3400	1.42259414	No	10/09/2018	Viva con enfermedad
25	Luminal B	2	IIIB	1	No	0	SI	1	SI	1	2230	3000	1.34529148	No	29/11/2018	Viva con enfermedad
26	Luminal A	1	I	0	No	0	SI	1	SI	1	1076	1610	1.49628253	No	19/01/2018	Viva con enfermedad
27	Luminal B	2	IIA	1	No	0	SI	1	SI	1	1850	5240	2.83243243	SI	11/01/2018	Viva con enfermedad
28	Luminal B	2	IIIB	1	No	0	SI	1	SI	1	2339	2620	1.12013681	No	27/06/2018	Viva con enfermedad
29	Luminal A	1	IIA	1	SI	1	SI	1	SI	1	3060	2450	0.80065359	No	9/12/2018	Viva con enfermedad
30	Luminal B	2	IIIB	1	SI	1	SI	1	SI	1	2790	3550	1.27240143	No	2/10/2018	Viva con enfermedad
31	Luminal B	2	IIIB	1	No	0	SI	1	SI	1	1770	4970	2.8079096	SI	14/04/2018	Viva con enfermedad
32	Luminal A	1	IIA	1	No	0	SI	1	SI	1	2350	5670	2.41276596	SI	21/06/2018	Viva con enfermedad
33	Luminal B	2	IIIB	1	No	0	SI	1	SI	1	3690	4380	1.18699187	No	5/12/2018	Viva con enfermedad
34	Luminal A	1	I	0	No	0	SI	1	SI	1	2210	5250	2.37556561	SI	12/01/2018	Viva con enfermedad
35	Luminal A	1	I	0	No	0	SI	1	SI	1	1630	2380	1.4601227	No	29/09/2018	Viva con enfermedad
36	Luminal A	1	IIIB	1	No	0	SI	1	SI	1	2350	3140	1.33617021	No	8/04/2018	Viva con enfermedad
37	Triple Negativo	0	IIIB	1	No	0	SI	1	SI	1	2210	3710	1.67873303	No	7/04/2018	Viva con enfermedad
38	Luminal A	1	IIA	1	No	0	SI	1	SI	1	1670	6500	3.89221557	SI	10/05/2018	Viva con enfermedad
39	Triple Negativo	0	I	0	No	0	SI	1	No	0	2530	5060	2	No	19/03/2018	Viva sin enfermedad