



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"
SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DIFERENCIAS EN EL INDICE DE NEUTRÓFILOS Y LINFOCITOS
PREQUIRÚRGICO Y POSTQUIRÚRGICO EN PACIENTES CON
CÁNCER DE MAMA

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
ANESTESIOLOGIA

Facultad de Medicina



PRESENTA: DIANA ALEJANDRA ORTIZ GONZÁLEZ
PROFESOR TITULAR: DR. GUILLERMO BECERRA ESCOBEDO
TUTOR DE TESIS: DR. FABIÁN RAMOS VÁZQUEZ

CIUDAD DE MÉXICO. OCTUBRE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL PROYECTO

- Servicio de Anestesiología, Unidad de oncología 111 Hospital General de México
“Dr. Eduardo Liceaga” O.D.

El presente trabajo fue apoyado por:

La Dirección de Investigación del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. La presente tesis es derivada del protocolo de investigación: **“ASOCIACIÓN DE ÍNDICES INFLAMATORIOS CON LA RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA”**, con número de registro DECS/JPO-CT-236-2020.

AGRADECIMIENTOS

Primero agradezco a Dios que me ha permitido llegar al final de esta etapa, por estar en todo conmigo y en los días más oscuros fue linterna, acompañarme en este pequeño camino.

Gracias a mis padres Gregorio y Juana por siempre mi sostén y mi guía, por confiar en que podía llegar hasta este momento, a mi padre gracias por su valentía, perseverancia que me ha enseñado a no rendirme nunca, a mi madre por su apoyo incondicional, por cada una de sus palabras y consejos, sin duda este éxito es compartido.

A mi hermana Mariana por siempre estar pendiente de mí, por su compasión y apoyo incondicional.

A mi apreciado tutor el Dr. Fabián Ramos gracias por su apoyo, ayuda, paciencia, sabiduría y humildad, gracias por su confianza, por su tiempo invertido en la realización de este proyecto.

También comparto este éxito con mis profesores y amigos de los cuales he aprendido y hemos compartido grandes experiencias con lo que termina esta etapa, al servicio de anestesiología, al hospital y a los pacientes.

Gracias a la vida, al destino por este triunfo y a todas aquellas personas que confiaron en mí.

Índice general

LISTA DE ABREVIATURAS:.....	7
I. RESUMEN	8
II. Marco teórico.....	10
III. Justificación.....	17
IV. Planteamiento del problema	18
Objetivos	19
Objetivo general.....	19
Objetivos específicos	19
Hipótesis.....	20
VII. Material y métodos.....	21
<i>Diseño del estudio</i>	21
<i>Lugar o sitio de estudio</i>	21
<i>Población de estudio</i>	21
<i>Muestra</i>	21
<i>Tamaño de la muestra</i>	21
<i>Criterios de selección</i>	22
<i>Criterios de inclusión</i>	22
<i>Criterios de exclusión</i>	22
Tabla 1. Definición de variables	23
Algoritmo de procedimientos	26
<i>Análisis Estadístico</i>	27
VIII. Aspectos éticos y de bioseguridad.....	28
Relevancia y expectativas	29
IX. Recursos disponibles	29
Recursos necesarios.....	29
X. Resultados	30
Tablas 10 y 11. PRUEBAS DE NORMALIDAD	32
Shapiro-Wilk W test for normal data	32
Tabla 12. PRUEBAS DE NORMALIDAD DE SESGO Y KURTOSIS.....	33
Tabla 13. Índice neutrófilos-linfocitos.....	33
Tabla 14. Neutrófilos pre y postoperatorios	33
Tabla 15. Linfocitos pre y postoperatorios	34
Tabla 16. Índice neutrófilos-linfocitos pre y postoperatorios	34
XI. Discusión	35

XII. Conclusiones	36
XIII. Referencias.....	37
XIV. Anexos.....	41
Anexo 1.....	41

Of. No. DECS/JPO-236-2020
Ciudad de México a 23 de abril del 2020

Dr. Fabian Ramos Vázquez
Servicio de Anestesiología
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado: **Título anterior: Asociación del INL, IPL y conteo plaquetario con la recurrencia y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama. Título actual: Asociación de índices inflamatorios con la recurrencia y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama**", (222-009/20) como:

APROBADO

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-236-2020

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico y de forma impresa, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. Rocío Natalia Gómez López

Jefa de Posgrado
Presidenta del Comité

Ccp.- Acuse
ccgr



DIRECCIÓN DE
EDUCACIÓN Y
CAPACITACIÓN EN SALUD
www.ssa.salud.gob.mx

Dr. Roldán 148
Colonia Doctores
Ciudad de México 06730

Tel: +52 55 5004 1811
Com: +52 55 2796 2000



2020
LEONOR VICARIO

LISTA DE ABREVIATURAS:

CM: Cáncer de mama

cm: centímetro

CP: Conteo plaquetario

HER2/Neu: Receptor 2 de crecimiento epidérmico humano

IC: Intervalo de confianza

IL: Interleucina

INL: Índice neutrófilos/linfocitos

IPL: Índice plaquetas/linfocitos

OR: razón de momios (del inglés Odds Ratio)

RE: Receptores de estrógeno

RP: Receptor de progesterona

RIS: Respuesta inflamatoria sistémica

TNM: clasificación basada en tumor, nódulos linfáticos y metástasis

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial

DIFERENCIAS EN EL ÍNDICE DE NEUTRÓFILOS Y LINFOCITOS PREQUIRÚRGICO Y POSTQUIRÚRGICO EN PACIENTES CON MAMA

I. RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de mama (CM) es una enfermedad heterogénea, se han tratado de identificar marcadores de pronóstico. La inflamación desempeña un papel importante en la progresión tumoral y en la metástasis ya que podría promover la carcinogénesis, alteración en la diferenciación y crecimiento del tumor primario. Un índice de Neutrófilos/Linfocitos (INL) elevado refleja una disminución en la inmunidad mediada por linfocitos, así como una elevada producción de agentes inflamatorios. La trombocitosis es una característica de 10 a 57% de los pacientes con tumores malignos, como manifestación de que las células neoplásicas pueden estimular la activación plaquetaria. Otro marcador pronóstico es el índice de Plaquetas/Linfocitos (IPL), su valor preoperatorio correlacionó con el pronóstico en pacientes con cáncer gástrico. **Objetivo:** Evaluar la asociación del INL, conteo plaquetario (CP) e IPL prequirúrgico con la frecuencia de recurrencia y supervivencia global en pacientes con CM. **Material y métodos:** Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo (estudio de cohorte retrospectivo). Se incluyeron los expedientes de pacientes con el diagnóstico de CM atendidas en el servicio de Tumores mamarios del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, que cuenten con biometría hemática prequirúrgica, sin antecedentes de otro cáncer primario, complicaciones hemorrágicas, infección aguda o crónica, enfermedad autoinmune, anemia hemolítica, del periodo de tiempo del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2019 y seguimiento clínico mayor a 12 meses. Se realizarán curvas ROC para determinar los puntos corte del INL, CP e IPL con mayor sensibilidad y especificidad para predecir mal pronóstico (muerte y recurrencia). La asociación del valor de INL, CP e IPL con recurrencia y supervivencia se realizará mediante la técnica de Kaplan-Meier y se aplicará la prueba de log Rank para evaluar las curvas de supervivencia. **Resultados:** Se incluyeron 185 pacientes de mama, que cumplieron con los criterios de selección, la media de edad fue de 52.1 años \pm 11.72. En cuanto al diagnóstico la mama que

presento mayor frecuencia fue la derecha con 91 pacientes con un porcentaje de 42.16%. El grado histológico que se encontró más frecuente fue el ductal infiltrante, menos frecuente el papilar. El estadio clínico en el que encontraron la mayoría de las pacientes fue el IIA, siendo el menos frecuente el estadio IB. El valor de neutrófilos prequirúrgicos tuvo una media de 3.89 ± 1.09 , mientras que los linfocitos se observó una media de $1.43 \pm .36$. El INL en el prequirúrgico tuvo una media de 2.83 ± 1.42 . El valor de neutrófilos prequirúrgicos tuvo una media de 3.78 ± 1.32 , mientras que los linfocitos se observó una media de $1.42 \pm .51$. El INL en el prequirúrgico tuvo una media de 2.87 ± 1.36 **Conclusiones:** Un valor de INL ($p = 0.8104$), asocian con mayor frecuencia de recurrencia. La SIR y los biomarcadores relacionadas con ella constituyen tanto marcadores de pronóstico como potenciales blancos terapéuticos prometedores para mejorar el resultado perioperatorio

Palabras clave: cáncer de mama, supervivencia global, recurrencia, índice neutrófilos/linfocitos, índice plaquetas/linfocitos, conteo plaquetario.

II. Marco teórico

El cáncer de mama involucra las células de la glándula mamaria donde se incluyen los conductos o lóbulos¹, en cuanto a su epidemiología el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en el mundo; una de cada 10 mujeres es diagnosticada con cáncer de mama². Las metástasis a distancia tanto en el momento del diagnóstico, como resultado de la recurrencia temprana del cáncer de mama causan la mayoría de muertes por cáncer de mama.³

En México en 2012 se estimaron 1.67 millones de casos nuevos, la incidencia que reporto el INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía) de 26.64 por cada 100,000 mujeres mayores de 20 años, la mortalidad está incrementando de 58 casos por cada 100,000 habitantes en 1998 a 67 casos por cada 100,000 mujeres en 2008⁴ esto se a un diagnóstico tardío y a la poca eficacia del programa DOC (Detección oportuna de Cáncer)⁵. Desde 2006 el cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas, el grupo de edad más afectado se encuentra entre los 40-59 años⁶. La tasa más alta la presentan los estado de Baja California Sur, sonora, Chihuahua, San Luis Potosí, Jalisco y Nuevo León⁷. Se realizó un estudio retrospectivo efectuado de julio 2005 a diciembre 2014 de acuerdo al análisis de la base de datos del Instituto de Enfermedades de la Mama FUCAM (IEM-FUCAM) se encontró que la edad promedio de diagnóstico era de 53.7 años; 9.5% tenía antecedente familiar de cáncer de mama y 5.1% cáncer de mama bilateral, en cuanto a los grupos de edad 13.3% era menor de 40 años, la supervivencia a cinco años para menores de 40 años 76.7% versus mayores de 40 años 84%, supervivencia libre de enfermedad a cinco años de 74.6 versus 82.8%⁴.

La Sociedad Estadounidense del Cáncer presenta para 2020 una estimación de nuevos casos para cáncer de mama del 30% y de muertes de 15%; la probabilidad de desarrollar cáncer invasivo en un estudio de 2014 a 2016 se comportó de la siguiente manera en los diferentes grupos etarios menores de 40 años 2%, 50-59 años 2.4%, 60-69 años 3.5, > 70 años 7.0%⁸. En cuanto a la mortalidad el modelo CISNET reportado en el estudio de *Plevrtiyis et al*, estimaron que en 2012 la

reducción de la mortalidad fue gracias a los exámenes de detección como la mastografía, así como los avances en el tratamiento 12%⁹; la tasa de supervivencia a 5 años diagnosticados entre 2009 y 2015 para el cáncer de mama fue de un 90%⁸.

En cuanto a su etiología se ha observado que hay ciertos factores genéticos del 5-10% ha presentado mutaciones genéticas hereditarias en los genes BRCA1 y BRCA2², el riesgo acumulado de desarrollar cáncer a los 80 años fue del 72% para portadores de la mutación BRCA1 y del 69% para portadores de la mutación BRCA2, la edad a la cual se alcanzó la meseta fue entre los 31 a 40 años para portadoras de BRCA1 y de 5-10 años más tarde para portadoras de BRCA2¹⁰. En México el 65% presento inmunofenotipo de receptores hormonales positivos y 21% HER2 neu positivo y 16% triple negativo⁵

El sistema de estadificación TNM (tumor, ganglios, metástasis), las etapas IA, IB e IIA son consideradas etapas tempranas del cáncer de mama. Etapas IIIA, IIIB y IIIC se considera cáncer de mama localmente avanzado. Estadio IIB si el tumor mide <20mm o >50mm 1-3 ganglios axilares y localmente avanzado >50mm sin ganglios axilares.²

La inflamación crónica en el microambiente tumoral mejora su crecimiento, la angiogénesis y la supervivencia de las células tumorales³; por eso dentro de la fisiopatología las células malignas son resultado de una cascada de eventos genéticos que implican la expresión incontrolada de factores de crecimiento endógenos y vías de señalización; las hormonas esteroides especialmente los estrógenos la familia ErbB, señalización PI3K/AKT, NFkappaB, PDGFR, SRC y IFG², en cuanto a las células de defensa los linfocitos infiltrantes juegan un papel importante.³

La clínica generalmente se presenta como una masa mamaria indolora y de crecimiento rápido, el aumento; el aumento de la celularidad, la atipia, las mitosis y los márgenes positivos a menudo se asocian con mayor riesgo de recurrencia local de tumores phyloides. El tamaño del tumor, la necrosis y el crecimiento excesivo del estroma son predictores de metástasis a distancia. Sin embargo

ninguno de estos es un marcador definitivo de malignidad y la biopsia sigue siendo el pilar diagnóstico¹. Los datos clínicos en cáncer invasivo 80% tumoraciones <2cm y el 80% ganglios negativos¹¹

En cuanto al diagnóstico se realizó una revisión de 7 ensayos clínicos que involucraron a 600,000 mujeres, en un rango de edad 39-74 años fueron asignadas al azar para realizarse mastografía, los ensayos que proporcionaron información más confiable mostraron que la detección no redujo la mortalidad por cáncer de mama; mientras que los estudios con más sesgo encontraron que la detección redujo la mortalidad por cáncer de mama. El cribado reduce la mortalidad por cáncer de mama 15% después de 13 años de seguimiento, por otro lado el sobretratamiento es del 30%⁴. En una revisión Cochrane donde se realizó a 2000 mujeres mastografía como screening para diagnóstico de cáncer de mama se observó que solo 1 evitara morir de cáncer de mama, pero 10 serán tratadas innecesariamente¹³

En cuanto a las muestras de cáncer de mama se les debe realizar un análisis por inmunohistoquímica donde se puede observar si los núcleos tumorales son positivos a receptores de estrógenos los cuales se interpretan como positivos desde el 1 al 100%, de acuerdo al resultado la utilidad sirve para mediar el tratamiento endocrino; en cuanto a los receptores de progesterona este test se aplica para fines pronósticos. Se recomienda la prueba cuando es un carcinoma ductal in situ (DCIS).¹⁴

El test de biomarcadores si una paciente tiene cáncer de mama RE/RPg positivo y HER 2 negativo (nódulo negativo) se puede utilizar la puntuación de recurrencia de 21 genes para guiar la quimioterapia sistémica adyuvante determinado por TAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment), siendo la recurrencia a 10 años del 10-15%; a diferencia de si una paciente presenta RE/RPg positivo y HER2 negativo (nódulo positivo) no se debería usar el test de 21 genes para guiar la quimioterapia¹⁵

Hay diferentes medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama primario, estos agentes de prevención del cáncer (CPA) los cuales se ha visto que reducen

la carga del cáncer, actualmente se conocen dos tipos disponibles: los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) en este grupo se encuentra el tamoxifeno y raloxifeno; mientras en el otro grupo se encuentran los inhibidores de la aromatasas (AI) exemestano y anastrozol. Por lo que se realizó un metanálisis donde se evaluó la eficacia y aceptación de los CPA para la prevención de cáncer de mama primario en mujeres no afectadas con un riesgo superior donde se incluyeron Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) 6 estudios donde se incluyeron 50,967 mujeres entre las que recibieron algún CPA o placebo.¹⁶ La incidencia general del cáncer de mama en relación al tamoxifeno versus placebo en tres estudios donde se incluyeron 22,832 mujeres se encontró que el tamoxifeno redujo el cáncer de mama (invasivo y carcinoma in situ) en un 32% comparado con el placebo (RR 0.68, 95% CI 0.62-0.76) (Cuzick 2015,¹⁷ Fisher 2005¹⁸, Powles 2007¹⁹); Dos estudios donde se comparó anastrozol y exemestano hubo reducción del riesgo de cáncer de mama comparado con placebo (anastrozol RR 0.48, 95% CI 0.33-0.69; Cuzick 2014²⁰) exemestano RR 0.45, 95% CI 0.27-0.77 Goss 2011²¹. Un solo estudio donde se incluyeron 19,490 mujeres donde se comparó raloxifeno tuvo peor desempeño comparado con tamoxifeno en términos de reducción de la incidencia de cáncer de mama (RR 1.25; IC del 95%: 1.09-1.43) Vogel 2010²²

Se ha observado beneficios de algunos medicamentos para reducir el riesgo de cáncer de mama para lo que se han realizado diferentes estudios que están incluidos en el ensayo del Estudio Internacional de Intervención del Cáncer de Mama (IBIS-I) ²³ riesgo de cáncer de mama invasivo fue mayor para el raloxifeno que el tamoxifeno en 1 ensayo con seguimiento a largo plazo (RR 1.24, IC 95% 1.05-1.47; n=19747) se asoció con cáncer de mama invasivo con receptores de estrógenos positivos.¹⁶

En cuanto a la supervivencia y mortalidad se proyectó una supervivencia a 10 años en función de las características del tumor en el momento del diagnóstico la cual se calculó de 79%, esto se comparó con un 71% de supervivencia a 10 años del estudio POSH (estudio prospectivo de cohorte de cáncer de mama de inicio temprano) donde se incluyeron mujeres menores de 40 años en Reino Unido entre

2000 y 2007 donde comparan los indicadores pronósticos de cáncer de mama¹¹, lo que resulto con una mortalidad relativa estimada 0.72 (IC del 95%; 0.49 a 1.07)¹²

Cuál es el rol importante de la células de defensa del organismo como son los neutrófilos juegan un papel importante en la progresión del cáncer de mama²⁴ los neutrófilos son supresores de la actividad de las células T 672, los leucocitos se han utilizado como indicador de efectos secundarios quimioterapéuticos donde la prioridad es evitar su agotamiento, ya que se ha observado que tienen la capacidad de mejorar la profesión a metástasis.²⁵ Las células natural Killer (NK) se ha encontrado en los tumores mamarios inhiben un fenotipo CD56bright, que indica una disminución de su actividad citotóxica²⁴, además se ha observado la disminución en la expresión de ciertos receptores que activan las células NK como son NKp30 y NKG2Dy aumento en la expresión de un receptor inhibitor NKG2A que se asocian con la progresión del cáncer de mama y son indicativos de la disminución de la citotoxicidad de las células NK de tumores infiltrantes.²⁶, se ha demostrado que los neutrófilos son responsables de la función reducida de las células NK, lo que aumento el tiempo de supervivencia de las células tumorales intraluminales y facilito las metástasis²⁷

Existe un papel prometastasio de los neutrófilos y su principal factor de crecimiento el factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF) se han realizado diferentes metanálisis donde se informa la supervivencia de pacientes con cáncer de mama y algunas pacientes que llegaron a presentar neutropenia leve durante la quimioterapia.²⁸⁻³¹ El G-CSF predispone a los neutrófilos a liberar trampas extracelulares de neutrófilos (NET) que contienen mieloperoxidasa (MPO), ADB e histonas; los NET ayudan en la metástasis ya que atrapan las células tumorales hacia los vasos, lo que permite mayor metástasis.³²

La combinación del recuento de linfocitos y neutrófilos en una sola medida índice neutrófilos linfocitos (INL) es un factor pronostico cuando se encuentra alto,³ se asocia con mal pronóstico en diferentes tipos de canceres incluido pulmón, esófago, páncreas, cuello uterino y ovario.³³ Como se obtiene el INL se calcula

dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos entre el recuento absoluto de linfocitos.³

La importancia de un índice neutrófilos linfocitos elevado está bien establecido, ya que se ha encontrado que los neutrófilos suprimen la actividad de los linfocitos en el cáncer mediante la producción de arginasa-1 y peróxido de hidrogeno.³³⁻³⁴; algunos experimentos que se han realizado en pacientes con cáncer metastásico indican que los neutrófilos inhiben la expresión de la cadena F de CD3 en las células T después de la internalización de TCR, reduciendo así la función de las células T y la producción de citosinas.²⁴ Un alto INL refleja una disminución de la inmunidad mediada por linfocitos (alteración en la proporción de linfocitos CD4 supresores /CD8 adyuvantes), una producción de inflamación como el Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que promueve el crecimiento tumoral, todos estos hallazgos sugieren una probable conexión entre la biología del cáncer y la inflamación sistémica expresada con el INL, entre más alto sea el INL se asocia con perfiles tumorales más agresivos.³⁵

Un metanálisis donde se incluyeron 15 estudios donde se incorporaron 8,500 mujeres con cáncer de mama investigo la asociación de un INL alto con la supervivencia general (overall survival OS) y la supervivencia libre de enfermedad (disease-free survival DFS).³⁶⁻³⁷. Se encontró que un INL rango (1.9-5.0) se asoció con un peor pronóstico de OS y DFS en pacientes con cáncer de mama RE negativo y HER2 negativo³⁸. Sin embargo en pacientes con triple negativo es difícil la asociación con el INL.³⁹ Por otro lado se encontró una asociación significativa entre un INL elevado y aumento de la mortalidad por cáncer de mama en pacientes con RE negativo y RPg negativo y no se ve alterado por HER2; el subtipo de cáncer de mama no parece modificar la asociación entre el INL y la supervivencia teniendo una P 0.147⁴⁰

Los rangos de INL más altos están asociados con la afección de ganglio linfáticos, los rangos más altos de asociaron con tumores con características desfavorables³⁹. En cuanto a predicción de metástasis por el INL se ha observado un aumento en relación con metástasis, 32.4% tenía un INL mayor de 4, un

estudio examino la asociación entre INL preoperatorio y la respuesta a la terapia sistémica preoperatoria donde se encontró una tendencia completa patológica en aquellas que tenían un INL más alto⁴¹

III. Justificación

Recientemente se han tratado de identificar biomarcadores específicos capaces de cuantificar la inflamación sistémica para realizar la estratificación de riesgo e identificar pacientes con cáncer susceptibles de recibir tratamiento más individualizado, sin embargo, estos marcadores no siempre son baratos o fáciles de medir, por lo que se están realizando esfuerzos para proponer y validar biomarcadores de bajo costo, fáciles de realizar y de detectar en análisis de rutina de laboratorio con una clara asociación con el pronóstico de los pacientes. Así, determinar la asociación del INL, CP e IPL con el pronóstico (recurrencia y supervivencia global) puede proporcionar información sobre el valor pronóstico de estos marcadores, además de brindar información sobre posibles blancos terapéuticos (terapia anti-inflamatoria) que pudieran en un futuro mejorar el pronóstico en el periodo perioperatorio de pacientes con CM.

IV. Planteamiento del problema

En pacientes con CM atendidas en el Servicio de Tumores Mamarios de la Unidad 111 Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido entre el 1 junio de 2018 y el 31 de diciembre de 2018

¿Existe asociación entre el INL, CP y el IPL prequirúrgico con la frecuencia de recurrencia y supervivencia global?

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la asociación del INL, CP e IPL prequirúrgico con la recurrencia y supervivencia global en pacientes con CM.

Objetivos específicos

- Conocer el INL, CP e IPL prequirúrgicos en pacientes con CM.
- Conocer la frecuencia de recurrencia y supervivencia global en pacientes con CM.
- Determinar si los valores de INL, CP e IPL prequirúrgicos se asocian con la recurrencia y supervivencia global en pacientes con CM.
- Evaluar la asociación del INL, CP e IPL prequirúrgicos con otros factores de pronóstico en CM reportados en la literatura y que actualmente son de uso clínico (edad, tipo histológico, estadio tumoral, número de ganglios axilares, tamaño tumoral, invasión linfovascular y estado de los RE, RP y HER2/Neu).

Hipótesis

Un valor alto prequirúrgico de INL, CP e IPL se asocia estadísticamente con una mayor frecuencia de recurrencia y menor supervivencia global en pacientes con CM.

VII. Material y métodos

Diseño del estudio

Observacional, longitudinal y retrospectivo (Estudio retrospectivo de Cohorte).

Lugar o sitio de estudio

El estudio se llevará a cabo en el Servicio Anestesiología en Oncología en la Unidad 111 Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Población de estudio

Pacientes con CM tratadas quirúrgicamente en el Servicio de Tumores Mamarios de la Unidad 111 Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, en el periodo comprendido entre el 1 junio 2018 al 31 de octubre de 2019.

Muestra

Muestreo. No probabilístico de casos consecutivos.

Tamaño de la muestra

Azab *et al.* (34) reportaron un hazard ratio de mortalidad de 3.6 al comparar el primer cuartil con el cuarto cuartil del IPL y del INL prequirúrgico en pacientes con CM.

Se efectuó cálculo de tamaño de muestra online programa estadístico (ESTATA versión 13 para MAC)

Nivel de significación 95%

Potencia 80%

Hazard Ratio 3.6

Se obtuvo una $n = 248$.

Considerando un 25% de posibles pérdidas de seguimiento, la n total queda de 310 pacientes (expedientes).

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Mujeres con diagnóstico de CM.
- Cualquier edad.
- Cualquier histología de CM.
- Atendidas en el Servicio de Tumores Mamaros de la Unidad 111 Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
- Que tengan biometría hemática prequirúrgica en el expediente clínico.
- Sin antecedentes de otro cáncer primario, complicaciones hemorrágicas, infección aguda o crónica, enfermedad autoinmune, anemia hemolítica, transfusión sanguínea en los 3 meses previos a la fecha de la cirugía o tratamiento con esteroides.

Criterios de exclusión

Pacientes que no tuvieron seguimiento clínico mínimo de 12 meses y en el expediente clínico para evaluar la recurrencia y supervivencia global.

Tabla 1. Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Unidad operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de cáncer de mama	Cuantitativa continua	Años
Tamaño del tumor en reporte histopatológico definitivo	Medida de diámetro mayor del tumor maligno en el reporte histopatológico	Medida de diámetro mayor del tumor maligno en el reporte histopatológico definitivo	Cuantitativa continua	Centímetros
Tipo histológico en reporte histopatológico definitivo	Estirpe histológica del tumor en reporte histopatológico definitivo de acuerdo a la World Health Organization Histological Classification of Tumor of the Breast	Estirpe histológica del tumor en reporte histopatológico definitivo, de acuerdo a la World Health Organization Histological Classification of Tumors of the Breast	Cualitativa nominal	Ductal in situ Ductal infiltrante Lobulillar Papilar Medular Sarcoma Mixto Otros
Grado histopatológico	Puntuación del tumor de acuerdo al esquema de Scarff-Bloom-Richardson	Puntuación del tumor de acuerdo al esquema de Scarff-Bloom-Richardson	Ordinal	1er grado I: 3-5 puntos 2do grado II: 6-7 puntos 3er grado III: 8-9 puntos
Infiltración linfovascular	Invasión de células tumorales hacia vasos sanguíneos y/o linfáticos	Invasión de células tumorales hacia vasos sanguíneos y/o linfáticos	Cualitativa dicotómica	Presente 1 Ausente 0
Estado de receptores hormonales	Presencia o ausencia de receptores hormonales (estrógenos, progesterona y HER2) en las células tumorales	Presencia o ausencia de receptores normales (estrógenos, progesterona y HER2) en las células tumorales	Cualitativa dicotómica	Positivo 1 Negativo 0
Etapa patológica	Extensión anatómica de un tumor maligno en un sitio específico y la extensión de su propagación local, regional, o en sitios distantes, con reporte histopatológico definitivo, de acuerdo al American Joint Committee on Cancer	Extensión anatómica de un tumor maligno en un sitio específico y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes, con reporte histopatológico de acuerdo al American Joint Committee on Cancer	Ordinal	0= 1 IA =2 IB =3 IIA =4 IIB =5 IIIA =6 IIIB =7 IIIC=8 IV =9
Tratamiento	Tratamiento adicional para el cáncer que se	Tratamiento adicional para el cáncer que	Cualitativa	SI =1

adyuvante	administra después de un tratamiento primario para disminuir riesgo de recurrencia. Puede incluir quimioterapia y radioterapia	se administra después del tratamiento primario para disminuir riesgo de recurrencia. Puede incluir quimioterapia o radioterapia	dicotómica	NO =0
Hormonoterapia	Tratamiento para bloqueo hormonal en cáncer de mama	Tratamiento para bloqueo hormonal en cáncer de mama	Cualitativa dicotómica	SI =1 NO =0
Tiempo de seguimiento	Tiempo de control de la salud de un paciente durante el tiempo después de tratamiento	Tiempo de control de la salud de un paciente durante el tiempo después de tratamiento para cáncer de mama	Cuantitativa discreta	Meses
INL prequirúrgico	Valor absoluto de neutrófilos dividido por el valor absoluto de linfocitos en sangre periférica antes de la cirugía	Valor absoluto de neutrófilos dividido Por el valor absoluto de linfocitos en sangre periférica antes de la cirugía para el tratamiento de cáncer de mama	Cuantitativa continua	INL
CP prequirúrgico	Valor absoluto de plaquetas en sangre periférica antes de la cirugía	Valor absoluto de plaquetas en sangre periférica antes de la cirugía	Cuantitativa discreta	Numero de plaquetas x mm3 prequirúrgico
IPL prequirúrgico	Valor absoluto de plaquetas dividido por el valor absoluto de linfocitos en sangre periférica antes de la cirugía	Valor absoluto de plaquetas dividido por el valor absoluto de linfocitos en sangre periférica antes de la cirugía para el tratamiento de cáncer de mama	Cuantitativa continua	IPL
Estado de vida al momento de efectuar el seguimiento	Estado de vida al momento de efectuar el seguimiento	Estado de vida al momento de efectuar el seguimiento	Cualitativa dicotómica	Vivo =1 Muerto =0
Supervivencia global	Porcentaje de pacientes vivos después de 5 años de seguimiento independientemente de la causa de la muerte	Porcentaje de pacientes vivos después de 5 años de seguimiento independiente de la causa de muerte	Cuantitativa continua	Porcentaje
Periodo libre de enfermedad	Tiempo transcurrido desde la desaparición de evidencia clínica, radiológica y analítica de enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de la misma o fallecimiento del paciente por otra causa	Tiempo transcurrido desde la desaparición de evidencia clínica, radiológica y analítica de enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de la misma o fallecimiento del paciente por otra causa	Cuantitativa discreta	Meses
Recurrencia	Reaparición de una enfermedad en el mismo paciente. Tumor maligno que ha regresado después de un periodo de tiempo en el que no era posible detectarlo, al mismo sitio anatómico o sitio distante	Reaparición de una enfermedad en un mismo paciente. Tumor maligno de la mama que ha regresado después de un periodo de tiempo en el que no era posible detectarlo, al mismo sitio anatómico o sitio distante.	Cualitativa dicotómica	Si = 1 No= 0

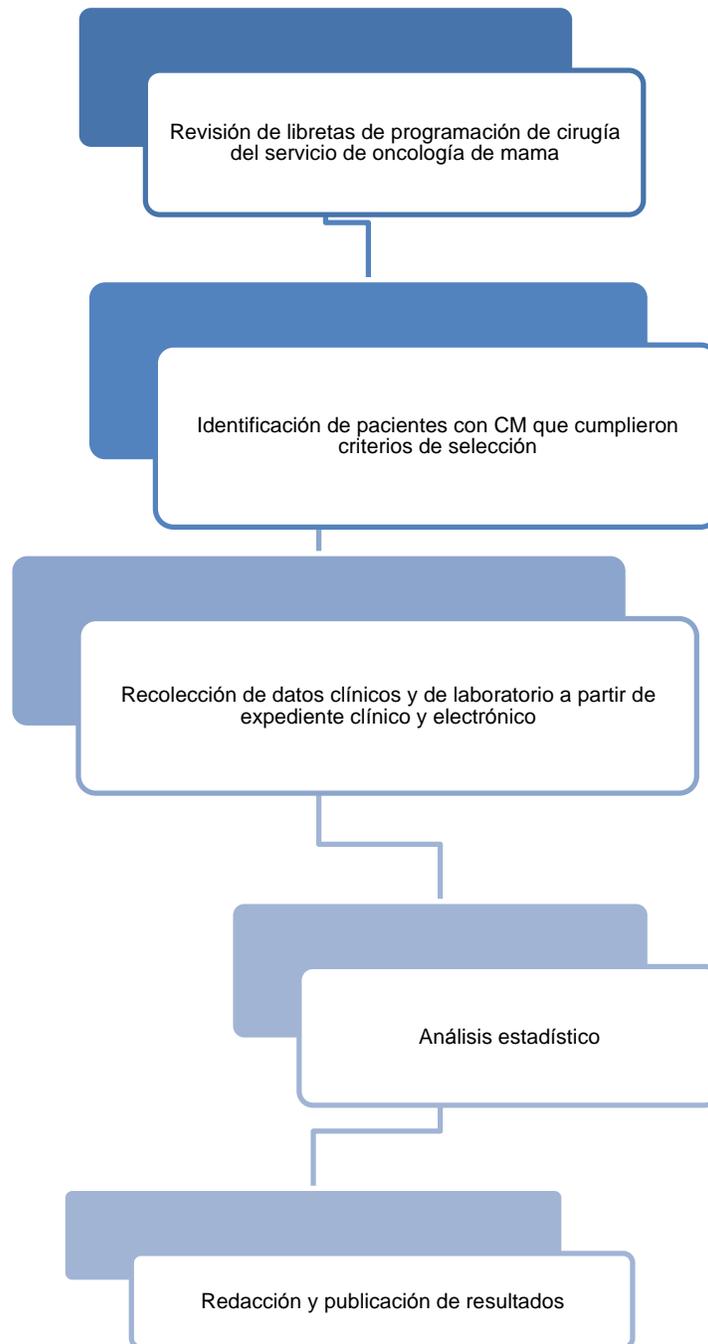
Para asegurar que el INL, CP e IPL sean prequirúrgicos, se tomará en cuenta la fecha de cirugía para el tratamiento de CM y la fecha en la que se efectuó la biometría hemática.

La variable de tiempo de supervivencia se construirá con base en el tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico y la ocurrencia de la muerte.

La variable de tiempo de recurrencia se construirá con base en el tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico y la recurrencia de CM.

La variable de censura se define a partir de las mujeres que sobrevivieron durante un periodo de al menos 5 años, y como mecanismo de censura se utilizarán los siguientes criterios: todas las mujeres que permanecieron vivas hasta el final del periodo de estudio, pérdida de seguimiento (cambio de domicilio no notificado, falta de seguimiento del tratamiento y muerte por otra causa diferente del cáncer de mama).

Algoritmo I. de procedimientos



Análisis Estadístico

Se realizará estadística descriptiva con tablas y gráficos de frecuencias para las variables cualitativas, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Previo al análisis inferencial se realizará prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov a las variables cuantitativas.

Se realizarán análisis de curvas ROC para determinar el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad del INL, CP e IPL para predecir mal pronóstico (muerte y recurrencia).

La recurrencia y supervivencia se determinarán a partir de los 12 meses de seguimiento. La asociación de tiempo a la recurrencia y a la muerte con el INL, CP e IPL se realizará mediante la técnica de Kaplan-Meier. Las pacientes serán clasificadas de acuerdo a los puntos de corte establecidos para el INL, CP e IPL con mayor sensibilidad y especificidad (grupo con valor menor al punto de corte y grupo con valor mayor o igual al punto de corte) para realizar análisis estratificado con prueba de log Rank para evaluar diferencias entre las curvas de recurrencia y supervivencia.

Se aplicará la prueba U de Mann Whitney para evaluar diferencias en la mediana de las variables cuantitativas en función del estado de vida y recurrencia al final del seguimiento. Se usará prueba de χ^2 de Pearson para evaluar diferencias en la frecuencia de las variables cualitativas en función del estado de vida y recurrencia al final del seguimiento.

Se realizará análisis de regresión de Cox de aquellas variables que muestren asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariado con el estado de vida y la recurrencia al final del seguimiento.

Se usará Software Microsoft Excel 2011 para Mac, Versión 14.4.6 para elaboración de base de datos y StataSE 13 para Mac para el análisis de datos.

VIII. Aspectos éticos y de bioseguridad

1. El investigador garantiza que este estudio se apega a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud.
2. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto es considerado como investigación sin riesgo ya que únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico.
3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevarán a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - b. Este protocolo es sometido a evaluación el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación Retrospectivos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga.
 - c. Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico, y no se registraron datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, no se requiere carta de consentimiento informado.
 - d. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - e. Este protocolo guarda la confidencialidad de las personas.
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

Relevancia y expectativas

Encontrar biomarcadores de bajo costo y fácilmente accesibles para realizar la estratificación de riesgo e identificar pacientes con cáncer susceptibles de recibir tratamiento más individualizado.

Obtener tres tesis para médicos residentes para optar por el grado de: Médico Especialista en Anestesiología.

Obtener una publicación en una revista con factor de impacto.

IX. Recursos disponibles

Se cuenta con personal capacitado para la recolección y análisis de datos.

Se cuenta con las licencias de los softwares para la creación de base de datos y el análisis estadístico.

Se cuenta con el equipo de cómputo.

Recursos necesarios

Para este protocolo no se solicitaran recursos.

X. Resultados

Se observó que la media de edad fue de 52.1 años \pm 11.72

Tabla 2. Edad

Variable	obs	Mean	Std. Dev.	Min	max
Edad	185	52.1027	11.72721	25	89

En cuanto al diagnóstico la mama que presento mayor frecuencia fue la derecha con 91 pacientes con un porcentaje de 42.16%, la mama izquierda tuvo una frecuencia de 78 con un porcentaje de 49.19%.

Tabla 3. Frecuencia mama afectada

Mama	Frecuencia	Porcentaje	% acumulado
Izquierda	78	42.16	42.16
Derecha	91	49.19	91.35
Bilateral	16	8.65	100
Total	105	100	

El grado histológico que se encontró más frecuente fue el ductal infiltrante, seguido del ductal in situ, siendo el menos frecuente el papilar.

Tabla 4. Tipo histológico

Tipo histológico	Frecuencia	Porcentaje	% acumulado
Ductal in situ	19	10.27	10.27
Ductal infiltrante	150	81.08	91.35
Lobulillar	7	3.78	95.14
Papilar	1	0.54	95.68
Medular	3	1.62	97.30
Mixto	2	1.08	98.38
Otros	3	1.62	100
Total	185	100	

El estadio clínico en el que encontraron la mayoría de las pacientes fue el IIA, segundo lugar IIB, siendo el menos frecuente el estadio IB

Tabla 5. Estadío clínico

Estadío clínico	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	8	4.32	4.32
IA	9	4.86	9.19
IB	2	1.08	10.27
IIA	67	36.22	46.49
IIB	49	26.49	72.97
IIIA	24	12.97	85.95
IIIB	16	8.65	94.59
IIIC	5	2.70	97.30
IV	5	2.70	100
Total	185	100.00	

El valor de neutrófilos prequirúrgicos tuvo una media de 3.89 ± 1.09 , mientras que los linfocitos se observó una media de $1.43 \pm .36$. El INL en el prequirúrgico tuvo una media de 2.83 ± 1.42

Tabla 6. Variables cuantitativas prequirurgicas

Variable	Obs.	Mean	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Neu_pre	185	3.898054	1.090435	1.2	11.74
Lin_pre	185	1.433081	.3688698	.62	3.4
Plaq_pre	185	298502.7	81973.76	141000	716000
inl:pre	185	2.865317	1.420518	1	18.93548
ipl_pre	185	215.5108	59.05502	82.94118	438.889

El valor de neutrófilos prequirúrgicos tuvo una media de 3.78 ± 1.32 , mientras que los linfocitos se observó una media de $1.42 \pm .51$. El INL en el prequirúrgico tuvo una media de 2.87 ± 1.36

Tabla 7. Variables cuantitativas posquirurgicas

Variable	Obs.	Mean	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Neu_pos	185	3.789784	1.324528	.6	10.8
Lin_pos	185	1.428432	.5107861	.5	3.8
Plaq_pos	185	303594.6	81631.02	156000	689000
Inl_pos	185	2.879272	1.365131	.4	12.8
Ipl_pos	185	231.6075	85.58074	64.73684	602

Tabla 8. Estadio clinico relacionado con tipo histologico

Tipo histológico	0	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV	TOTAL
Ductal in situ	3	0	0	7	5	2	1	1	0	19
Ductal infiltrante	5	8	2	52	41	19	15	4	0	150
Lobulillar	0	1	0	3	1	2	0	0	0	7
Papilar	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Medular	0	0	0	2	0	1	0	0	0	3
Mixto	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Otros	0	0	0	1	1	0	0	0	1	3
Total	8	9	2	67	49	24	16	5	5	185

Tipo 9. Tipo histológico relacionado con mama

Tipo histológico	Mama			Total
	Izquierda	Derecha	Bilateral	
Ductal in situ	10	7	2	19
Ductal infiltrante	60	78	12	150
Lobulillar	5	2	0	7
Papilar	0	1	0	1
Medular	2	1	0	3
Mixto	1	0	1	2
Otros	0	2	1	3
Total	78	91	16	185

Tablas 10 y 11. PRUEBAS DE NORMALIDAD

Shapiro-Wilk W test for normal data

Variable	Obs	Prob >z
Edad	185	0.00629
neu_pre	185	0.00000
Lin_pre	185	0.00000
Plaq_pre	185	0.00000
Inl_pre	185	0.00000
lpl:pre	185	0.00786

Variable	Obs	Prob >z
Edad	185	0.00000
neu_pos	185	0.00000
Lin_pos	185	0.00000
Plaq_pos	185	0.00000
Inl_pos	185	0.00000
lpl:pos	185	0.00000

Tabla 12. PRUEBAS DE NORMALIDAD DE SESGO Y KURTOSIS

Skewness/Kurtosis test of Normality

Variable	Obs	Pr (Skewness)	Pr (Kurtosis)	Prob >chi2
Edad	185	0.0000	0.0000	0.0000
neu_pre	185	0.0000	0.0000	0.0000
Lin_pre	185	0.0000	0.0000	0.0000
Plaq_pre	185	0.0000	0.0000	0.0000
Inl_pre	185	0.0000	0.0000	0.0000
lpl:pre	185	0.0030	0.0872	0.0058
Neu_pos	185	0.0000	0.0000	0.0000
Lin_pos	185	0.0000	0.0000	0.0000
Plaq_pos	185	0.0000	0.0000	0.0000
Inl_pos	185	0.0000	0.0000	0.0000
lpl:pos	185	0.0000	0.0000	0.0000

Tabla 13. Índice neutrófilos-linfocitos

Variable	Obs	Mean	Std. Dev	Min	Max
neu_pre	185	3.898054	1.2	1.2	11.74
neu_pos	185	3.789784	.6	.6	10.8

Variable	Obs	Mean	Std. Dev	Min	Max
lin_pre	185	1.433081	.3688698	.62	3.4
lin_pos	185	1.428432	.5107861	.5	3.8

Variable	Obs	Mean	Std. Dev	Min	Max
inl_pre	185	2.865317	1.420518	1	18.93548
inl_pos	185	2.879272	1.365131	.4	12.8

Tabla 14. Neutrófilos pre y postoperatorios

Wilcoxon signed-rank test

sign	obs	Sum ranks	Expected
Positive	112	10392	8595
Negative	68	6798	8595
zero	5	15	
All	185	17205	17205

Unadjusted variance 531921.25
 Adjustment for ties -318.62

Adjustment for zeros -13.75
Adjusted variance 531588.88

Ho: neu_pre = neu_pos
Z=2.465
Prob > |z| = 0.0137

Tabla 15. Linfocitos pre y postoperatorios

Wilcoxon signed-rank test

sign	Obs	Sum ranks	Expected
Positive	106	9887	8580
Negative	70	7273	8580
zero	9	45	45
All	185	17205	17205

Unadjusted variance 531921.25
Adjustment for ties -1621.38
Adjustment for zeros -71.25
Adjusted variance 530228.62

Ho: lin_pre = lin_pos
Z= 1.795
Prob > |z| = 0.0727

Tabla 16. Índice neutrófilos-linfocitos pre y postoperatorios

Wilcoxon signed-rank test

sign	obs	Sum ranks	Expected
Positive	89	8776	8601
Negative	94	8426	8601
zero	2	3	3
All	185	17205	17205

Unadjusted variance 531921.25
Adjustment for ties -1.00
Adjustment for zeros -1.25
Adjusted variance 531919.00

Ho: neu_pre = neu_pos
Z= 0.240
Prob > |z| = 0.8104

XI. Discusión

El promedio de edad de las 185 pacientes incluidas en el estudio, así como el tipo histológico y factores pronósticos asociados al cáncer, respecto a la frecuencia del estado de los RE fueron positivos en el 62.6%, los RP fueron positivos en el 47.5% y HER2/Neu fueron positivos en el 19.8%; en México el 65% presento inmunofenotipo de receptores hormonales positivos y 21% HER2 neu positivo y 16% triple negativo,⁵ los resultados obtenidos fueron similares a los descritos en la literatura.

Un metanálisis donde se incluyeron 15 estudios donde se incorporaron 8,500 mujeres con cáncer de mama investigo la asociación de un INL alto con la supervivencia general (overall survival OS) y la supervivencia libre de enfermedad (disease-free survival DFS).³⁶⁻³⁷ Se encontró que un INL rango (1.9-5.0) se asoció con un peor pronóstico de OS y DFS en pacientes con cáncer de mama RE negativo y HER2 negativo³⁸. Sin embargo en pacientes con triple negativo es difícil la asociación con el INL.³⁹ Por otro lado se encontró una asociación significativa entre un INL elevado y aumento de la mortalidad por cáncer de mama en pacientes con RE negativo y RPg negativo y no se ve alterado por HER2; el subtipo de cáncer de mama no parece modificar la asociación entre el INL y la supervivencia teniendo una P 0.147⁴⁰

Los rangos de INL más altos están asociados con la afectación de ganglio linfáticos, los rangos más altos se asociaron con tumores con características desfavorables³⁹. En cuanto a predicción de metástasis por el INL se ha observado un aumento en relación con metástasis, 32.4% tenía un INL mayor de 4, un estudio examino la asociación entre INL preoperatorio y la respuesta a la terapia

sistémica preoperatoria donde se encontró una tendencia completa patológica en aquellas que tenían un INL más alto⁴¹

La mediana de seguimiento fue de 60 meses. Se observó que al paso de los años disminuye gradualmente la supervivencia y que a partir del quinto año de seguimiento la supervivencia y mortalidad son similares, mientras que al sexto año la supervivencia se reduce hasta aproximadamente 30%. En el caso de la recurrencia, se observó un mayor porcentaje en el transcurso del tiempo, por tanto se puede esperar entre mayor sea el tiempo de seguimiento la supervivencia sea menor y el número de recurrencia menor.

XII. Conclusiones

Un valor de INL ($p = 0.8104$), asocian con mayor frecuencia de recurrencia.

La SIR y los biomarcadores relacionadas con ella constituyen tanto marcadores de pronóstico como potenciales blancos terapéuticos prometedores para mejorar el resultado perioperatorio

XIII. Referencias

1. Assessment of breast mass, BJM, Sep 28, 2018
2. Primary invansive breast cancer, BJM, Mar 24, 2020
3. Rubio AI, Yufera JC, De la Morena P, et al, Neutrophil-lymphocyte ratio in metastatic breast id not sn independent predictor of survival, but depends on other variables, Scientific reports, 2019 (9):1679
4. Maffuz-Aziz A, Labastida AS, Sherwell CS, Supervivencia de pacientes con cáncer de mama, análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos, Ginecología y Obstetricia de México, 2016 agosto; 84(8): 498-506
5. Colima 2017
6. Dirección General de Epidemiología, Secretaria de Salud. RHNM 2003
7. Castrenaza CM, Geografía del cáncer de mama en México, Investigaciones Geográficas, agosto 2017(93: 2448-7279
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin 2020 Jan: 70 (1): 7-30
9. Hendrick RE, Baker JA, Helvie MA, Breast cancer deaths averted over 3 decades, Cancer. 2019 May 1; 125(9): 1482-88
- 10.Kuchenbeaker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risk of breast, ovarian, and colateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA. 2017 Jun 20;317 (23): 2402-16.
- 11.Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al, Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study, Lancet Oncol. 2018 Feb;19(2):169-180.
- 12.National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer, clasification, care and managing breast and related risks in people with a family history of breast cancer. Nov 2019.
- 13.Gotzsche PC, Jogensen KJ., Screening for breast cancer with mammography, Cochrane Database Syst Rev, 2013
- 14.Allison KH, Hammond ME, Dowsett M, et al, Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update, Journal of clinicaal Oncology, January 12, 2020

15. Harris LN, Nofisat I, McShane ML, Use og Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant systemic Therapy for Women wiht early –stage inzasive breast of cancer; American Society of Clinical oncology Clinical practice Guideline, Journal of Clinical Oncology, April 2016;34: 1134-1150
16. Mocellin, Risk – reducing medications for primary breast cancer: a network meta-analysis (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019
17. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al, Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. Lancet Oncology 2015; 16 (1):67-75
18. Fisher B, Consattino JP, Wickerham DL, Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Preoject P-1 study. Journal of the National Cancer Institute 2005; 97(22): 1652-62
19. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, et al., Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. Journal of the national Cancer Institute 2007; 99(4): 283-90
20. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al Anastrozole for prevention of breast cancer high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, doublé-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2014; 383 (9922): 1041-8
21. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martinez JE et al., Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women, New Wngland Joournal of Medicine 2011; 364: 2381-91.
22. Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, et al., Update of the National Srgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Prevention breast cancer. Cancer Prevention Research 2010;3 (6):696-706
23. Nelson HD, Fu R, ZakherB, Report: Medications use for risk reduction of primary breast cancer in Women: Updated evidence report and systematic review for the US Prevetnive Services Task Force, JAMA 2019, Sep 3;322(

24. Mauchmore KA, Anderson RL, Hamilton JA, Neutrophils, G-CSF and breast cancer metastasis, The Federation of European Biochemical Societies The FEBS Journal 285 (2018):665-679
25. Carreaga P, Bonaccosari I, Di Carlo E, et al CD56(bright) perforin (low) noncytotoxic human NK cells are abundant in both healthy and neoplastic solid tissues and recirculate to secondary lymphoid organs via afferent lymph, The Journal Immunology, 2014(192): 3805-3815
26. Mamesier E, Sylvain A, Thibult ML, Human breast cancer cells enhance self tolerance by promoting evasion from NK cells antitumor immunity, J Clin Invest 2011; 121 (9): 3609-3622)
27. Spiegel A, Brooks MW, Houshyar S, et al, Neutrophils suppress intraluminal NK cell-mediated tumor cell clearance and enhance extravasation of disseminated carcinoma cells, Cancer Discov 2016, 6)
28. Han Y, Yu Z, Wne S, et al, Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer, Breast Cancer Res Treat, 2012, 131:483-490
29. Abraham JE, Hiller L, Dorling L, et al, Anested cohort study of 6,248 early breast cancer patients treated in neoadjuvant and adjuvant chemotherapy trials investigating the prognostic value of chemotherapy-related toxicities, BMC Med, 2015, 13: 306
30. Eskander RN y Tewari KS Impact of chemotherapy induced neutropenia on survival in patients with breast, ovarian and cervical cancer; a systematic review, J Hematol Malignancies, 2012 2;63-73
31. Shiatra K, Matsuo K, Oze I, et al, Meta-analysis of neutropenia or leukopenia as a prognostic factor in patients with malignant disease undergoing chemotherapy, Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68: 301-307
32. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J & Lyman GH et al, Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia

and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy; a systematic review, *J Clin Oncol* 2007, 25: 3158-3167

33. Schmielau J, Finn OJ, Activated granulocytes and granulocyte-derived hydrogen peroxide are the underlying mechanism of suppression of T-cell function in advanced cancer patients, *Cancer Res* 2001, 61; 4757-4760
34. Bronte V, Zanovello P 2005, Regulation of immune responses by L-arginine metabolism, *Nat Rev Immunol* 2005, 5: 614-654
35. Bugada D, Allegri M, Lavand'homme P, et al, Inflammation based scores: a new method for patient targeted strategies and improved perioperative outcome in cancer patients, *BioMed Reserch International*, 2014
36. Chen J, Deng Q, Pan Y, et al, Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer, *FEBS Open* 2015, (5): 502-507
37. Wei B, Yao M, Xing C, The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis *Onco Targets Ther*, 2016 (9): 5567-5575
38. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, et al, Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis 2017, 19: 2).
39. Bozkurt O, Karaca H, Berk V, et al, Predicting the role of the pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in the survival of early triple-negative breast cancer patients, *J BUON*. 2015 20: 1432-1439
40. Koh CH, Bhoo-Panthy N, Ng KL, et al, Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer, *British Journal of Cancer*. 2015, 113: 150-158
41. Suppan C, Bjelic-Radisic V, La Garde M, Neutrophil/Lymphocyte ratio has no predictive or prognostic value in breast cancer patients undergoing preoperative systematic therapy, *BMC Cancer*, 2015 15: 1027

XIV. Anexos.

Anexo 1.

Hoja de recolección de datos.

“ASOCIACIÓN DEL INL, IPL Y CONTEO PLAQUETARIO CON LA RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.”

Folio		
ECU		
Edad		
Fecha de diagnóstico de Cáncer de mama		
Tamaño del tumor en el reporte histopatológico definitivo		
Tipo histológico en reporte histopatológico definitivo		
Grado histológico		
Infiltración linfovascular () Presente () Ausente		
Receptores de estrógenos	Positivo	Negativo
Receptores de progesterona	Positivo	Negativo
Receptores HER2/neu	Positivo	Negativo
Etapas patológicas		
Tratamiento adyuvante SI () NO () Cuál:		
Hormonoterapia Presente () Ausente ()		
Fecha de la cirugía del tratamiento de cáncer de mama		
Fecha de biometría hemática prequirúrgica		
Valor absoluto de neutrófilos prequirúrgico		
Valor de linfocitos prequirúrgico		
Conteo plaquetario prequirúrgico		
Fecha de biometría posquirúrgica		
Valor absoluto de neutrófilos posquirúrgico		
Valor de linfocitos posquirúrgico		
Conteo plaquetario posquirúrgico		
Tiempo de seguimiento		
Tipo anestesia		
Viva SI () NO ()		
Supervivencia global		
Periodo libre de enfermedad		
Recurrencia		
Elaboro		
Fecha de elaboración		

Tabla 17. Estratificación TNM de Cáncer de mama

Tumor primario. Las definiciones para clasificar un tumor primario (T) son las mismas para la clasificación clínica y patológica. Si las mediciones son hechas por exploración física, el médico debe usar los estudios mayores (T1, T2 o T3). Si se realizan otras mediciones como mamografía o estudio histopatológico puede usarse los subgrupos de los estadios mayores como se observa en la tabla.

Tx	Tumor primario que no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal in situ
Tis (LCIS)	Carcinoma lobular in situ
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón no asociado con carcinoma invasivo y/o carcinoma in situ en el parénquima mamario subyacente. Carcinomas en el parénquima mamario asociados con enfermedad de Paget son categorizados en base al tamaño y características de la enfermedad del parénquima, aunque la presencia de la enfermedad de Paget debe ser anotada.
T1	Tumor ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T1 mi	Tumor ≤ 1 mm en su mayor dimensión
T1a	Tumor ≥ 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión
T1b	Tumor ≥ 5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión
T1c	Tumor ≥ 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T2	Tumor ≥ 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
T3	Tumor ≥ 50 mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o piel (ulceración o nódulos en la piel)
T4a	Extensión a la pared torácica sin incluir adherencia/invasión del musculo pectoral
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel sin cumplir los criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	Ambos T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

Clasificación de los ganglios linfáticos regionales mediante la evaluación clínica se observa en la tabla 18

Tabla 18. Estratificación del cáncer de mama mediante la clasificación de TNM de acuerdo a la de ganglios linfáticos regionales

NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados (por ejemplo previamente removidos)
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos
N1	Metástasis a ganglios linfáticos axilares, móviles ipsilaterales, nivel I y II
N2	Metástasis a ganglios linfáticos axilares nivel I y II, que están clínicamente fijos o metástasis a ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente detectables en ausencia de ganglios linfáticos axilares clínicamente detectables
N2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, nivel I y II fijos a alguna estructura
N2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos solo clínicamente detectables y en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos clínicamente evidentes nivel I y II
N3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar) con o sin afección de ganglios linfáticos axilares nivel I o II O Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente detectables con metástasis a ganglios linfáticos axilares nivel I o II clínicamente detectables O Metástasis en ganglio linfático supraclavicular ipsilateral con o sin metástasis a ganglios linfáticos axilares o mamarios internos
N3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis a ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamarios internos ipsilaterales
N3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

La evaluación puede realizarse mediante el estudio histopatológico (pN) o por biología molecular como se muestra en la Tabla 19

Tabla 19. Estratificación del cáncer de mama mediante la clasificación TNM, evaluación por estudio histopatológico y por biología molecular

Pnx	No pueden evaluarse ganglios linfáticos regionales (por ejemplo han sido removidos previamente)
pN0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales histológicamente
Nota: ITCs (células tumorales aisladas) son definidos como pequeños grupos de células $\leq 0.2\text{mm}$, o células tumorales únicas, o en grupo de < 200 células en una sola sección histológica. ITCs pueden ser detectadas por histología de rutina o por métodos de IHC (inmunohistoquímica). Ganglios que contienen solo ITCs, son excluidos del total del conteo de ganglios positivos para fines de la clasificación N pero deberían ser incluidos en el número total de ganglios evaluados.	
pN0(i-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglios linfáticos regionales. IHC negativa.
pN0(i+)	Células malignas en ganglios regionales $\leq 0.2\text{mm}$ (detectadas mediante Hematoxilina & Eosina o IHC incluyendo ITC).
pN0(mol-)	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales. RT-PCR negativa.
pN0(mol+)	No hay metástasis por histología o IHC a ganglios linfáticos regionales. RT-PCR positiva
pN1	Micrometástasis ó Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares y/o Metástasis en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela pero no identificable clínicamente
pN1mi	Micrometástasis ($> 0.2\text{mm}$ y/o > 200 células, pero menor de 2.0mm)
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis $> 2.0\text{mm}$
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada por biopsia en ganglio centinela, pero clínicamente no detectable
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada por biopsia en ganglio centinela, pero no detectable clínicamente
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares ó Metástasis clínicamente detectable con ganglios mamarios internos en ausencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares.
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos 1 depósito tumoral $> 2\text{mm}$)
pN2b	Metástasis clínicamente detectable en ganglios mamarios internos en ausencia de ganglios linfáticos axilares

pN3	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares ó Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilares) ó Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales clínicamente detectables en la presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos en nivel I o II ó Metástasis en >3 ganglios axilares o ganglios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada por biopsia de ganglio centinela, pero clínicamente no detectable ó Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
pN3a	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral ≥ 2.0 mm) ó Metástasis a ganglios infraclaviculares (nivel III axilar)
pN3b	Metástasis clínicamente detectables en ganglios mamaros internos ipsilaterales en presencia de 1 o más ganglios linfáticos axilares ó Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamaros internos con micrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio centinela pero clínicamente no detectable
pN3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
Post tratamiento ypN	Post tratamiento yp "N" debería ser evaluado por los mismo métodos clínicos pretratamiento "N" antes mencionados. El modificador "SN" es usado solo si se efectúa la evaluación del nodo centinela después del tratamiento. Si no se adjunta al anterior, se asume que la evaluación de ganglios axilares se efectúo por disección de ganglios axilares (AND)
La clasificación X será usada (ypNX) si no se efectúo yp SN o AND post tratamiento Categorías N son las mismas que las usadas para pN	

El apartado M se refiere a la presencia de metástasis a distancia se observa en la tabla 20

Tabla 20. Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación de TNM, clasificación de acuerdo a la presencia de metástasis

M0	No hay metástasis a distancia clínica o radiográficamente
cM=(+)	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero se han detectado molecular o microscópicamente, depósitos de células tumorales circulantes en sangre, medula ósea o en otro tejido ganglionar no regional que son $\leq 0.2\text{mm}$ en un paciente sin signos o síntomas de metástasis
M1	Metástasis a distancia detectable mediante métodos clínicos o radiográficos clásicos y/o histológicamente $>0.2\text{mm}$

Clasificación M post tratamiento: la categoría M para los pacientes tratados con terapia neoadyuvante es la categoría asignada en el estudio clínico, previo al inicio de la terapia neoadyuvante. La identificación de metástasis a distancia después del inicio de la terapia en casos donde la evaluación pre tratamiento no mostro metástasis es considerada como progresión de la enfermedad. Si el paciente fue asignado con presencia de metástasis a distancia (M1) antes de la quimioterapia, el paciente será asignado como M1 a través del tratamiento.

Clasificación por estadios

Tabla 21. Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TNM.

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

Tabla 22. Clasificación del estado físico otorgado por la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) en la evaluación de riesgo anestésico en pacientes que se someterán a eventos quirúrgicos.

I	Paciente sano que requiere cirugía sin antecedente o patología agregada
II	Paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica, pero compensada
III	Paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica descompensada o severa
IV	Paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica severa incapacitante o con peligro de muerte
V	Paciente que, se le opere o no, tiene el riesgo inminente de fallecer dentro de las 24 horas posteriores a la valoración
VI	Paciente se ha declarado con muerte cerebral y que donará sus órganos con el propósito de trasplante.

Guía de Práctica Clínica – IMSS-455-11 Valoración Perioperatoria en Cirugía No Cardíaca en el Adulto