



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO
LICEAGA”**

SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

**ÍNDICE PLAQUETAS LINFOCITOS EN EL PERÍODO PRE Y POST
QUIRÚRGICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. NORMA LILIA PEÑA ESPINOZA

PROFESOR TITULAR

DR. GUILLERMO BECERRA ESCOBEDO

TUTOR DE TESIS

M. EN C. FABIÁN RAMOS VÁZQUEZ

CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE 2020

Facultad de Medicina





Universidad Nacional
Autónoma de México



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 en Oncología, Unidad de Oncología 111.
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” O.D.

El presente trabajo fue apoyado por:

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 clave de registro: DECS/JPO-CT-236-2020.

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

mm³: milímetro cúbico

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

ÍNDICE GENERAL

I.	RESUMEN	8
II.	MARCO TEÓRICO	9
III.	JUSTIFICACIÓN	15
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
V.	OBJETIVOS	17
VI.	HIPÓTESIS	18
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS	19
	a) Diseño del estudio	19
	b) Población del estudio	19
	c) Tamaño de la muestra	19
	d) Criterios de selección	19
	e) Variables de estudio	20
	f) Descripción de la ubicación de la información	25
	g) Análisis estadístico	26
VIII.	ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	27
IX.	RECURSOS	28
X.	RESULTADOS	29
XI.	DISCUSIÓN	33
XII.	CONCLUSIÓN	36
XIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
XIV.	ANEXOS	43
	a) Anexo 1: descripción de la obtención de la información y metodología requerida	43
	b) Anexo 2: hoja de recolección de datos	43
	c) Anexo 3: dictamen de aprobación	7

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas-----	20
Tabla 2. Edad de las pacientes-----	29
Tabla 3. Presentación de la enfermedad-----	29
Tabla 4. Tipo histológico-----	29
Tabla 5. Estadio clínico-----	29
Tabla 6. Cuartiles de marcadores inflamatorios-----	30
Tabla 7. Seguimiento de la enfermedad-----	31



Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes



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: **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
ccgf



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

Dr. Bahito 148
Colonia Doctores
Cuadrante 06710

Tel: +52 (55) 5064 3744
Cel: +52 (55) 2796 2000



2020
LEONORA VICARIO

ÍNDICE PLAQUETAS LINFOCITOS EN EL PERÍODO PRE Y POSTQUIRÚRGICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

I. RESUMEN

El CM es una enfermedad heterogénea en su presentación clínica, genética y bioquímica en el que se han tratado de identificar marcadores de pronóstico. Se sabe que 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.

Objetivo: Evaluar la asociación de IPL prequirúrgico y post quirúrgico en pacientes con CM.

Material y métodos: Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo (estudio de cohorte retrospectivo) que incluyó 185 pacientes con CM que fueron tratadas quirúrgicamente en el servicio de oncología de mama del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, que contaron con biometría hemática prequirúrgica en el expediente clínico en el periodo comprendido entre el 1 de junio de 2018 y el 31 de octubre de 2019.

Resultados: La mediana de tiempo de seguimiento fue de 22 meses. No se encontraron diferencias significativas en el conteo plaquetario pre y postquirúrgico, en IPL que obtuvimos fue arriba del punto de corte ya descrito pero no podemos asociarlo a peores pronósticos pues

Conclusiones: no se encontraron diferencias significativas en el conteo plaquetario pre y post quirúrgico, por lo tanto tampoco hubo diferencias significativas en el índice plaquetas linfocitos no pudiendo asociarla a evento anestésico-quirúrgico o a las consecuencias ya descritas.

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

II. MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente. En el mundo 1 de cada 10 nuevos casos de cáncer corresponden al de mama. En Estados Unidos de América se estima que para 2020 existan 279 100 casos nuevos aproximadamente y 42690 muertes a causa del mismo. En México desde 2006 el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente, y el grupo de mujeres de 65 o más representan la mayor incidencia y mortalidad en la última década. En México, las pruebas de detección se llevan en menos del 20% de la población y la mayoría de las mujeres son diagnosticadas en estadio III O IV de la enfermedad. (45)

A comienzos de la década de 2000 se vio una rápida disminución de la incidencia del cáncer de mama después de que se redujera el uso del tratamiento de reposición hormonal posmenopáusico (Chlebowski y cols., 2009), y desde 2004 la tasa de incidencia se ha mantenido estable, se atribuye a la declinación de la fertilidad y alza en obesidad. (46)

La edad, los antecedentes familiares y la exposición a las hormonas ováricas, tanto endógenas como exógenas, tienen un efecto importante sobre el riesgo y se han incorporado a modelos que predicen el riesgo individual de cáncer de mama; la alimentación, el consumo de alcohol y otros factores tienen una importancia menor.

Debido al progreso continuo en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama y el desarrollo de nuevas terapias farmacológicas, la falta de mejor tratamiento adyuvante sigue siendo la principal causa de muerte en pacientes con cáncer de mama recurrente y metastásico, mostrando la importancia de hacer mejoras en el pronóstico. Actualmente, mientras el tamaño del tumor, metástasis a nódulo linfático, estadio TNM, y expresión de receptores de la Comisión conjunta de Cáncer Americana (AJCC) han sido usadas como factores pronósticos independientes de cáncer de mama. (47)

Más y más evidencia han mostrado que la inflamación se relaciona fuertemente con la ocurrencia, desarrollo y metástasis de tumores malignos. La inflamación sistémica promueve la progresión e invasión de tumores por la regulación

ascendente de citosinas, inhibiendo la apoptosis, promoviendo la angiogénesis e iniciando la degradación del ADN. Los indicadores de inflamación sistémica incluyen el índice neutrófilos-linfocitos, índice linfocitos-plaquetas, fibrinógeno y escalas basadas en la inflamación que se relacionan con el pronóstico de tumores sólidos como en el cáncer gástrico, cáncer de colon, nasofaríngeo y hepático. (48) Los linfocitos son el principal componente de la inmunidad celular y juegan un papel importante en el rol anti-tumor. Son considerados un marcador secundario para el estado inmunológico de pacientes con cáncer, así como factor pronóstico de supervivencia y recurrencia en múltiples tipos de cáncer.(1,2)

Hasta cierto punto, los linfocitos sirven como un marcador útil de la función inmune y la salud general en humanos (3).

Los pacientes con cáncer frecuentemente muestran disminución de los linfocitos al diagnóstico. En 1970 Riesco reportó que los linfocitos fueron asociados positivamente con la 'capacidad de cura' de una variedad de cánceres. [4]. Asociaciones similares entre linfocitos y supervivencia han sido reportadas en una gran variedad de cáncer de tejido conectivo, epitelial y linfoide. [5]

Algunos reportes sugieren que el índice linfocitos- plaquetas (IPL) es un importante indicador pronóstico en algunos cánceres de órganos sólidos. (7, 8). Este indicador se basa en la idea de lo accesible y poco costoso de las pruebas, así como un potencial biomarcador ideal para el pronóstico de los pacientes con cáncer.

Las plaquetas, uno de los componentes de la sangre periférica, son simples, fáciles y baratos de medir. Después de ser descrito por primera vez por Armand Trousseau, varios estudios han demostrado que las plaquetas podrían desempeñar un papel fundamental en el desarrollo, progresión y la angiogénesis, así como en la metástasis del cáncer.

Varios tipos de cáncer en estadios avanzados manifestaron un aumento en el recuento de plaquetas, y los pacientes con trombocitosis generalmente presentaron peor pronóstico [10-13].

Después de los informes iniciales de que el factor de crecimiento endotelial vascular en suero (VEGF) aumentó en pacientes con cáncer, que fue publicado en 1997, las concentraciones de VEGF en suero en pacientes con cáncer de mama se determinaron por recuentos de plaquetas y no por carga tumoral [14]. Se informó que las plaquetas liberan VEGF en la activación [15]. Además, encontramos evidencia de que las plaquetas pueden estar involucradas en la angiogénesis inducida por tumores debido a la liberación de factores de crecimiento angiogénicos durante la activación por células endoteliales angiogénicas. [16].

Además del VEGF, las plaquetas contienen varios factores de crecimiento e inhibidores angiogénicos que se liberan en la activación, incluido el factor de crecimiento de células endoteliales derivadas de plaquetas (PD-ECGF), factor de crecimiento transformante (TGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), trombospondina y incluso endostatina [17]. Con base a estos hallazgos, se ha planteado la hipótesis de que PLR podría ser un predictor de riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama aún después de la ablación térmica. Hasta donde sabemos, no ha habido ningún informe que evalúe la PLR como un predictor de riesgo.

Otro marcador de inflamación que se usa para evaluar el resultado en pacientes quirúrgicos es la relación neutrófilos-linfocitos.

La trombocitosis es causada por la estimulación de megacariocitos por mediadores proinflamatorios (Klinger y Jelkmann 2002), y comúnmente se asocia con enfermedad maligna y se ha sugerido que es un indicador de mal pronóstico en pacientes con cáncer gástrico (Ikeda et al. 2002).

Hubo un informe de que la relación plaquetas-linfocitos (PLR) es un indicador pronóstico significativo en el cáncer de páncreas reseccionado (Bhatti et al. 2010).

Recientemente el índice plaquetas-linfocitos ha resultado atractivo, conveniente respecto a costo-efecto como marcador relacionado con la inflamación, pronóstico y score inflamatorio para evaluar múltiples tumores sólidos. Aunado a esto, algunos estudios que mostraron un índice plaquetas-linfocitos elevados se

asociaron a un pobre pronóstico para cáncer colorrectal. [17, 18]. Otros más, con un índice plaquetas-linfocitos elevado fueron un buen predictor para cáncer de pulmón y gástrico [19–21]. La relación entre el índice plaquetas-linfocitos en el pronóstico de cáncer de mama es controversial y no ha sido confirmado [22–29]. En adición no se conoce como el IPL puede predecir las características clinicopatológicas del cáncer de mama.

Un estudio buscó la asociación entre el pronóstico y características clinicopatológicas evaluando los valores del IPL en 5542 pacientes con cáncer de mama; sus resultados indicaron que un nivel alto de IPL se asociaba con el pronóstico, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. En otro estudio, encontraron asociación entre IPL y características clinicopatológicas incluyendo estadio tumoral, metástasis a nodo linfático y a distancia, sugiriendo una base sólida para estadificar tumores de mama.

La proliferación tumoral, invasión, angiogénesis y metástasis son afectadas por la respuesta inflamatoria del huésped al microambiente del tumor [30-35]. Además, sus resultados indicaron que el IPL puede ser usado como factor pronóstico para cáncer de mama. Aunque la causa subyacente y mecanismo aún no está del todo dilucidado, hay varias explicaciones posibles. Un IPL alto refleja una disminución en el número de plaquetas y/o un incrementado número de linfocitos. Las plaquetas pueden reflejar un proceso inflamatorio y jugar un rol importante en la progresión tumoral. Cuerpos de evidencia han mostrado que las plaquetas pueden influenciar el potencial metastásico del tumor a través de varias vías biológicas.

En primer lugar, las plaquetas pueden secretar factores de crecimiento celular, incluyendo factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento transformante beta y factor de plaquetario, las cuales podrían estimular la angiogénesis tumoral y su crecimiento [36–38]. Segundo, las plaquetas pueden contribuir a la estabilidad de la adhesión de tumor de células endoteliales y a la transmigración de células tumorales fuera de la circulación. Tercero, las plaquetas pueden propiciar la formación de estroma tumoral para promover la migración de células inflamatorias.

Además, las plaquetas podrían facilitar la metástasis de células tumorales para impedir el aclaramiento de células tumorales mediadas por la inmunidad celular [34–36]. Por esto, un alto conteo de plaquetas se ha relacionado con un pobre pronóstico.

Numerosos estudios han demostrado que los linfocitos juegan un rol crucial en la supervivencia inmunológica del tumor, como supresión de la progresión tumoral y metástasis [31, 37]. Su actividad citotóxica, actividad e inducción de apoptosis en células tumorales por los linfocitos puede controlar el crecimiento tumoral [38]. Datos clínicos han mostrado que una infiltración linfocítica tumoral alta se asocia con un pronóstico favorable en el cáncer de mama [39,41]. En consecuencia, Mao y colaboradores y Seo y cols, reportaron que la infiltración linfocítica tumoral puede predecir la respuesta a terapia adyuvante y neoadyuvante [41, 42]. En adición, la linfopenia se puede presentar en el como un estatus de deficiencia del sistema inmune causado por las células tumorales. Como sea, un alto IPL, con un alto conteo plaquetario y/o bajo conteo linfocitario resultó en una baja actividad antitumor y pobre pronóstico.

El pronóstico y en efecto del IPL sobre la supervivencia libre de enfermedad fue significativa en pacientes con receptores de estrógenos positivos o progesterona positivos en cáncer de mama. Sin embargo, el IPL no pudo predecir significativamente el pronóstico en pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógenos y progesterona negativos.

A la fecha, no esta claro si el valor pronóstico respecto al IPL también varia respecto a las subpoblaciones estratificadas por el estatus del receptor.

Ulas y colaboradores reportaron que el IPL no tenía un efecto sobre la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global en cáncer de mama con receptores HER 2 positivos [39]. Estos resultados contradictorios pueden ser atribuidos a el estatus de receptor hormonal RE/RP.

De hecho, Koh y colaboradores evaluaron a fondo la asociación entre IPL y mortalidad por subtipos de cáncer de mama, demostrando elevación del IPL con riesgo incrementado de mortalidad en pacientes con receptores hormonales positivos y HER 2 positivo, pero no así en receptores hormonales y HER 2

negativos en cáncer de mama. [43] Por lo tanto, se necesitan más estudios para evaluar el valor pronóstico de las subpoblaciones indiferentes de IPL estratificadas por el estado del receptor. Un estudio mostró que el índice neutrófilo-linfocito es superior al índice plaquetas-linfocitos como factor pronóstico de mortalidad a largo plazo en pacientes con cáncer de mama. [49]

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 IPL con el pronóstico de manera global puede proporcionar información sobre el valor pronóstico de este marcador, además de proporcionar 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

El cáncer de mama constituye un problema de salud pública en nuestro país y a nivel mundial, por lo que se han realizado diversos estudios para identificar factores predictivos y de pronóstico que puedan ser utilizados en la práctica clínica con una aproximación más individualizada. Dado que la inflamación juega un papel trascendental en la fisiopatología del cáncer, se han propuesto diferentes índices relacionados con inflamación como marcadores de pronóstico en pacientes con cáncer. La evidencia científica muestra que el IPL, al ser evaluado pre y postquirúrgicamente, puede constituir un marcador de pronóstico, es decir, asociarse con la recurrencia y supervivencia, sin embargo el papel de estos biomarcadores en el CM, aún se encuentra en estudio.

V. OBJETIVOS

Evaluar la asociación de IPL prequirúrgico y postquirúrgico en pacientes con CM.

Objetivos específicos

- Conocer el IPL prequirúrgico y postquirúrgico en pacientes con CM.
- Conocer la frecuencia en pacientes con CM.
- Determinar si los valores de IPL postquirúrgicos se asocian con evento quirúrgico en pacientes con CM.
- Evaluar la asociación de IPL prequirúrgico con otros factores de pronóstico en CM reportados en la literatura y que actualmente son de uso clínico (edad, tipo histológico, estadio tumoral).

VI. HIPÓTESIS

Un valor alto prequirúrgico de 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 llevó a cabo en el servicio de oncología de mama unidad 111 y unidad de investigación del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Población de estudio

Pacientes con CM tratadas quirúrgicamente en el servicio de oncología de mama del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, en el periodo comprendido entre el 1 de junio de 2018 y el 31 de octubre de 2019.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Mujeres con diagnóstico de CM.
- Cualquier edad.
- Cualquier histología de CM.
- Atendidas en el servicio de oncología de mama del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
- Que contaban con biometría hemática prequirúrgica y postquirúrgica en el expediente clínico con seguimiento clínico de al menos 6 meses.
- Sin antecedentes de otro cáncer primario, complicaciones hemorrágicas, infección aguda o crónica, enfermedad autoinmune, anemia hemolítica, transfusión sanguínea en los 3 meses previos o tratamiento con esteroides.

Criterios de exclusión

Pacientes que no tuvieron seguimiento clínico mínimo de 6 meses y en el expediente clínico.

Pacientes que no contaran con estudios de laboratorio en el expediente clínico y/o reporte de patología.

Tabla 1 Definición de variables a evaluar y como medirlas.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	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 el reporte histopatológico definitivo	Medida de diámetro mayor del tumor maligno en el reporte histopatológico definitivo	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 Tumors 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 histológico	Puntuación del tumor de acuerdo al esquema de Scarff-Bloom-Richardson	Puntuación del tumor de acuerdo al esquema de Scarff-Bloom-Richardson	Ordinal	1= Grado I: 3-5 puntos. 2= Grado II: 6-7 puntos. 3= Grado III: 8-9 puntos.
Infiltración linfovascular	Invasión de células tumorales hacia vasos sanguíneos	Invasión de células tumorales hacia vasos sanguíneos	Cualitativa dicotómica	Presente= 1 Ausente= 0

	y/o linfáticos	y/o linfáticos		
Estado de receptores hormonales	Presencia o ausencia de receptores hormonales (estrógenos, progesterona y HER2) en las células tumorales	Presencia o ausencia de receptores hormonales (estrógenos, progesterona y HER2) en las células tumorales	Cualitativa dicotómica	Positivo= 1 Negativo= 0
Etapas patológicas	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 definitivo 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 adyuvante	Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir	Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir	Cualitativa dicotómica	SI = 1 NO = 0

	riesgo de recurrencia. Puede incluir quimioterapia, radioterapia.	riesgo de recurrencia. Puede incluir quimioterapia, radioterapia.		
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
CP prequirúrgico	Valor absoluto de plaquetas en sangre periférica antes de la cirugía	Valor absoluto de plaquetas en sangre periférica antes de la cirugía para el tratamiento del cáncer de mama	Cuantitativa discreta	Número de plaquetas x mm ³ 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	Porcentaje de	Porcentaje de	Cuantitativa	Porcentaje

global	pacientes vivos después de 5 años de seguimiento independientemente de la causa de muerte.	pacientes vivos después de 5 años de seguimiento independientemente de la causa de muerte.	pacientes vivos después de 5 años de seguimiento independientemente de la causa de muerte.	pacientes vivos después de 5 años de seguimiento independientemente de la causa de muerte.	continua
Periodo libre de enfermedad	Tiempo transcurrido desde 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 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 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 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 el 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	Reaparición de una enfermedad en el 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	Reaparición de una enfermedad en el 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 IPL era prequirúrgico, se tomó en cuenta la fecha de cirugía

para el tratamiento de CM y la fecha en la que se efectuó la biometría hemática.

Descripción de la obtención de la información y metodología requerida

Muestra

Muestreo

No probabilístico de casos consecutivos.

Tamaño de la muestra

Azab et al. (49) reportaron un hazard ratio de mortalidad de 3.6 al comparar el primer cuartil con el cuarto cuartil del IPL prequirúrgico en pacientes con CM.

Se efectuó cálculo de tamaño de muestra online (Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versión 3. www.OpenEpi.com, actualizado 2015/05/04, accedido 2016/06/20), con los siguientes datos:

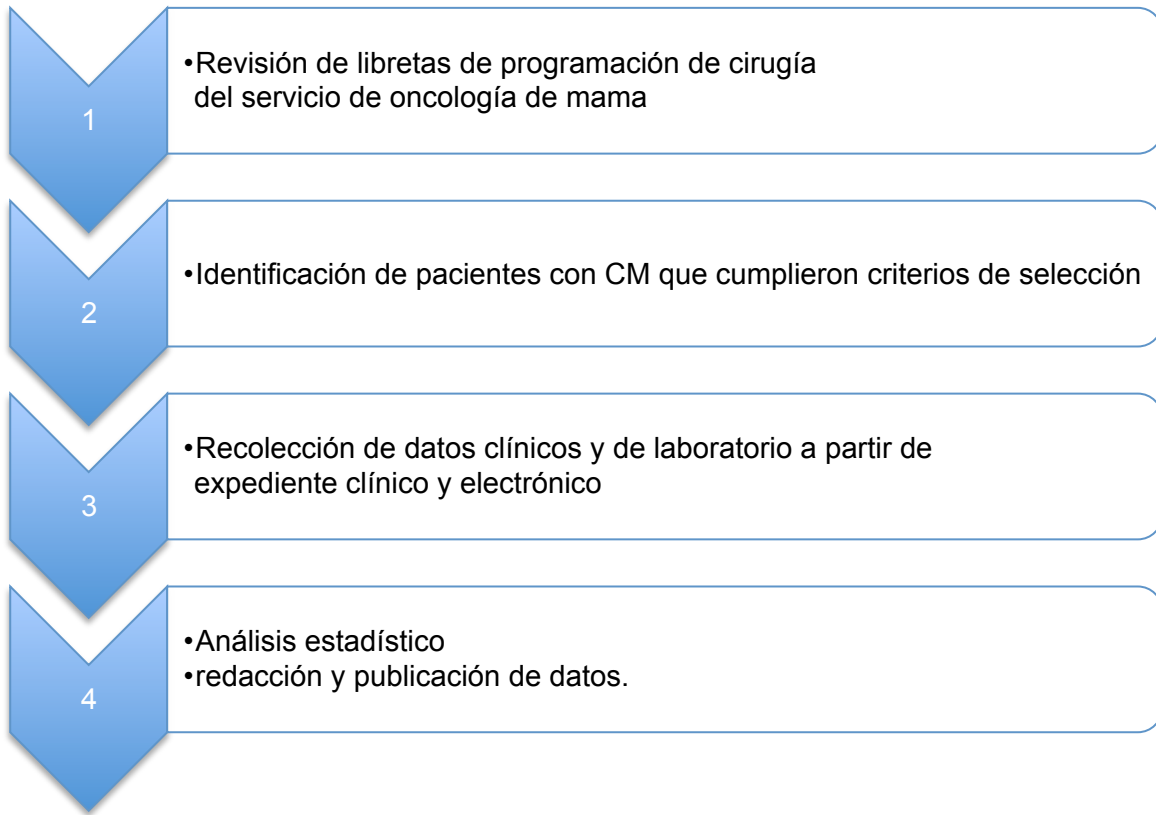
Nivel de significación 95%

Potencia 80%

Hazard Ratio 3.6

Se obtuvo una $n = 185$.

Considerando un 25% de posibles pérdidas de seguimiento, fue necesario consultar el expediente de al menos 231 pacientes.



Análisis Estadístico

Se realizó 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 realizó prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov a las variables cuantitativas.

El estimador puntual empleado fue la razón de riesgos con intervalos de confianza al 95%. La evaluación del modelo se llevó a cabo a través del supuesto de riesgos proporcionales. Se verificó el ajuste del modelo. Dado que en la literatura se ha propuesto un punto de corte de 185 para el IPL.

Procesamiento de datos

Se utilizó Software Microsoft Excel 2011 para Mac, Versión 14.4.6 para elaboración de base de datos.

El análisis de datos se llevó a cabo con el paquete estadístico y el Software STATA versión13 para Mac

Aspectos éticos y de bioseguridad

Aspectos éticos

1. El investigador garantiza que este estudio se apegó a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brindo mayor protección a los sujetos del estudio.
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 apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevaron 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. El protocolo de investigación fue sometido a evaluación por el Comité de investigación y ética del Hospital General de México, el cual dictaminó su APROBACIÓN, con el código de registro DECS/JPO-CT-236-2020.
 - 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 requirió 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 guardó la confidencialidad de las personas.
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

Relevancia y expectativas

Con este estudio se esperó mostrar el IPL como marcador inflamatorios y factor pronóstico en el CM.

Se publicarán en revistas científicas o se presentarán en congresos afines al área de investigación.

VIII. RESULTADOS

Tabla 2. Edad de las pacientes

VARIABLE	OBSERVADO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
EDAD	185	52.1027	11.72721	25	89

Tabla 3. Presentación de la enfermedad

MAMA	FRECUENCIA	PORCENTAJE	ACUMULADO
Izquierda	78	42.16	42.16
Derecha	91	49.19	91.35
Bilateral	16	8.65	100
Total	185	100	

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	

Tabla 5. Estadío clínico

ESTADIO CLÍNICO	FRECUENCIA	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	2.7	97.3
IV	5	2.7	100
Total	185	100	

Tabla 6. Marcadores inflamatorios

VARIABLE	OBSERVADO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
Neutrófilos prequirúrgicos	185	3.8980	1.090435	1.2	11.74
Linfocitos prequirúrgicos	185	1.433081	.3688698	1.62	3.4
Plaquetas prequirúrgicos	185	298502.7	81973.76	141000	716000
Índice neutrófilos/linfocitos prequirúrgicos	185	2.865317	1.420518	1	18.93548
Índice plaquetas/linfocitos prequirúrgicos	185	215.5108	59.05502	82.94118	438.8889

Tabla 7. Tipo histológico y prevalencia por 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

Estadísticos

Tabla 8. Percentiles de marcadores inflamatorios

		Tamaño tumor cm	Valor linfocitos preQx	Conteo plaquetario preQx	Conteo linfocitos postqx	Conteo plaquetario
N	Válidos	118	185	185	185	185
	Perdidos	67	0	0	0	0
Estadísticos						
N	Válidos					
	Perdidos					
Mediana		.5000	1.4000	276000.0000	1.4000	294000.0000
Percentiles	25					
	50					
	75					
Mediana						
Percentiles	25	.2000	1.2000	213500.0000	1.1000	254000.0000
	50	.5000	1.4000	276000.0000	1.4000	294000.0000
	75	1.2500	1.6000	321000.0000	1.6000	324000.0000

Tabla 9. Tiempo de seguimiento.

		Tiempo seguimiento meses	Supervivencia global	Periodo libre enfermedad
N	Válidos	185	185	185
	Perdidos	0	0	0
Mediana		22.0000	22.0000	1.0000
Percentiles	25	17.0000	17.0000	.0000
	50	22.0000	22.0000	1.0000
	75	26.0000	26.0000	3.0000

IX. DISCUSIÓN

La inflamación juega un papel clave en la fisiología del cáncer, ya que puede promover la carcinogénesis, la diferenciación y el crecimiento del tumor primario. La progresión del cáncer y el pronóstico se ven afectados por la respuesta inflamatoria del huésped en el microambiente tumoral, así la RIS ha demostrado ser un factor pronóstico importante asociado con una menor supervivencia postoperatoria en varios tipos de cáncer. Por lo tanto, el desafío es encontrar marcadores inflamatorios específicos, de bajo costo y altamente confiables, claramente correlacionados con el pronóstico y capaces de estratificar de forma preoperatoria el riesgo del paciente. Las puntuaciones de inflamación podrían ser útiles para estratificar a los pacientes con una mejor respuesta potencial a las terapias antiinflamatorias. Encontrar biomarcadores específicos capaces de cuantificar la inflamación sistémica, con el fin de estratificar el riesgo de los pacientes y detectar un subgrupo de pacientes que se beneficiarían al ser tratados con las diferentes terapias.

La RIS puede ser evaluada por algunos marcadores bioquímicos o hematológicos, como niveles elevados de proteína C reactiva, hipoalbuminemia y la elevación de los recuentos de glóbulos blancos, neutrófilos y plaquetas. Como componentes de la RIS, se reconoce cada vez más que los linfocitos, los neutrófilos y las plaquetas tienen un papel importante en la carcinogénesis y progresión tumoral. Las plaquetas no solo podrían promover la angiogénesis y las metástasis tumorales, sino también proteger a las células tumorales de la respuesta inmune antitumoral. Los datos experimentales y clínicos recientes indican que la activación de las plaquetas es crucial para la progresión del cáncer promoviendo la angiogénesis, la degradación de la matriz extracelular y la liberación de moléculas de adhesión y factores de crecimiento (33). Por el contrario, los linfocitos infiltrantes de tumores podrían prevenir el crecimiento y la diseminación de tumores por su respuesta inmune antitumoral y estar asociados con una mejor supervivencia en pacientes con cáncer (31,32,33).

En este sentido, se ha propuesto el uso de puntuaciones de inflamación que relacionan estos marcadores con el pronóstico en cáncer, tales como el IPL, así

como el CP. Sin embargo, los mecanismos subyacentes que relacionan el IPL y conteo plaquetario con el pronóstico en cáncer no están claros. La hipótesis principal es que el IPL elevados son el resultado del aumento de los neutrófilos y las plaquetas y / o la disminución de los linfocitos, lo que puede sugerir una progresión tumoral y una supervivencia reducida (33).

El papel de estos biomarcadores en el pronóstico en cáncer de mama es menos conocido (9,42,43), por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar la asociación de estos biomarcadores de inflamación (mismos que son fáciles de obtener como parte de las pruebas de rutina en la evaluación prequirúrgica), con el pronóstico a largo plazo en pacientes con cáncer de mama. El promedio de edad de las 185 pacientes incluidas en el estudio fue de 52.1 más menos 11.73 años, así como el tipo histológico con una prevalencia de ductal infiltrante (81.08%) y factores pronósticos asociados al cáncer así como el estadio clínico IIA (36.22%), fueron similares a los descritos en la literatura.

La mediana de seguimiento fue de 22 meses. Con una supervivencia global de 22 meses.

Los puntos de corte para el CP de 276 000 prequirúrgicas y 294 000 postquirúrgicas, para IPL de 231.60, valores que son considerablemente mayores a los propuestos por Liu y cols. (46)

Azab et al. (49) propusieron un punto de corte de 120.19 para el IPL, respecto a nuestros resultados doblamos el valor hasta 231.60. Respecto al conteo plaquetario, Riesco y cols. (4) reportaron asociación de un conteo plaquetario mayor de 271 200 con menor supervivencia, un valor relativamente menor al identificado en este estudio.

Por otro lado, un estudio realizado previamente en el que se analizó la asociación de la clasificación molecular con el IPL prequirúrgico mostró un mayor valor pronóstico en pacientes con tumores luminales B, e incluso propusieron que el impacto del IPL en la supervivencia específica por cáncer resultó ser superior en comparación con la edad, el estado T y el estado N1 y N2, y podría contribuir a la identificación de pacientes que se beneficiarían de un enfoque de tratamiento más agresivo (33). Sin embargo en nuestro estudio no se realizó estudios para

asociación de la supervivencia o de la recurrencia con el IPL y el estado de los receptores hormonales.

Hasta el momento, un valor elevado de IPL (punto de corte específico de cada población) puede permitir la estratificación de pacientes con la posibilidad de estimar el pronóstico a largo plazo, sin embargo hace evidente la necesidad de incrementar el estudio de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la RIS y su participación en el desarrollo y progresión del cáncer, así como de las diferentes estrategias terapéuticas que pudieran impactar directamente en la SIR (evaluada a través de diversos biomarcadores como el IPL) durante el perioperatorio, y por lo tanto en modificar el pronóstico de pacientes con cáncer de mama.

Aunque la evidencia sobre el papel pronóstico del IPL en el cáncer de mama ha sido relativamente escasa (9), los resultados obtenidos añaden esperanza para considerar este biomarcador como variables pronóstica en la población mexicana.

X. CONCLUSIONES

- Con base a los resultados del presente protocolo en el índice plaquetas linfocitos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, podríamos inferir que el evento anestésico-quirúrgico no tuvo repercusiones en el resultado. Por lo que podríamos requerir más estudios para evitar sesgos y asumir esta última como válida.
- El IPL por arriba de los puntos de corte identificados podría ser un marcador de mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama.
- La RIS y los biomarcadores relacionadas con ella constituyen tanto marcadores de pronóstico como potenciales blancos terapéuticos prometedores para mejorar el resultado perioperatorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Keefe SJ, El-Zayadi AR, Carraher TE, Davis M, Williams R. Malnutrition and immuno-incompetence in patients with liver disease. *Lancet*. 1980;2(8195 pt 1):615-7.
2. Nagai S, Abouljoud MS, Kazimi M, Brown KA, Moonka D, Yoshida A. Peritransplant lymphopenia is a novel prognostic factor in recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplantation*. 2014;97(6):694-701.
3. Milne K, Alexander C, Webb JR, Sun W, Dillon K, Kalloger SE, et al. Absolute lymphocyte count is associated with survival in ovarian cancer independent of tumor-infiltrating lymphocytes. *J Transl Med*. 2012;10:33.
4. Riesco A. Five-year cancer cure: relation to total amount of peripheral lymphocytes and neutrophils. *Cancer*. 1970;25(1):135-40.
5. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res*. 2009;69(13):5383-91.
6. Li X, Han Z, Cheng Z, Yu J, Yu X, Liang P. Prognostic value of preoperative absolute lymphocyte count in recurrent hepatocellular carcinoma following thermal ablation: a retrospective analysis. *Onco Targets Ther*. 2014;7:1829-35.
7. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg*. 2010;200(2):197-203.
8. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers* 2012;17:216–22
9. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-

- lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012;17(3):216-22.
10. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J*. 1996;9(9):1826-30.
 11. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(3):287-91.
 12. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(7):499-503.
 13. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(2):123-34.
 14. Verheul HM, Hoekman K, Luykx-de Bakker S, Eekman CA, Folman CC, Broxterman HJ, et al. Platelet: transporter of vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res*. 1997;3(12 Pt 1):2187-90.
 15. Verheul HM, Pinedo HM. The importance of platelet counts and their contents in cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9(9):3219-21.
 16. Verheul HM, Jorna AS, Hoekman K, Broxterman HJ, Gebbink MF, Pinedo HM. Vascular endothelial growth factor-stimulated endothelial cells promote adhesion and activation of platelets. *Blood*. 2000;96(13):4216-21.
 17. Ma L, Elliott SN, Cirino G, Buret A, Ignarro LJ, Wallace JL. Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(11):6470-5.
 18. Chen N, Li W, Huang K, Yang W, Huang L, Cong T, et al. Increased platelet-lymphocyte ratio closely relates to inferior clinical features and worse long-term survival in both resected and metastatic colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of 24 studies. *Oncotarget*. 2017;8(19):32356-69.
 19. You J, Zhu GQ, Xie L, Liu WY, Shi L, Wang OC, et al. Preoperative platelet to lymphocyte ratio is a valuable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(18):25516-27.

20. Gu X, Gao XS, Cui M, Xie M, Peng C, Bai Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of platelet to lymphocyte ratio in patients with gastric cancer. *Oncotarget*. 2016;7(31):49878-87.
21. Lian L, Xia YY, Zhou C, Shen XM, Li XL, Han SG, et al. Application of platelet/lymphocyte and neutrophil/lymphocyte ratios in early diagnosis and prognostic prediction in patients with resectable gastric cancer. *Cancer Biomark*. 2015;15(6):899-907.
22. Gu X, Sun S, Gao XS, Xiong W, Qin S, Qi X, et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: evidence from 3,430 patients. *Sci Rep*. 2016;6:23893.
23. Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, Jabir RS, Tan GH, See MH, et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. *Br J Cancer*. 2015;113(1):150-8.
24. Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Thurner EM, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, et al. The elevated preoperative platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2014;110(10):2524-30.
25. Cihan YB, Arslan A, Cetindag MF, Mutlu H. Lack of prognostic value of blood parameters in patients receiving adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(10):4225-31.
26. Ulas A, Avci N, Kos T, Cubukcu E, Olmez OF, Bulut N, et al. Are neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio associated with prognosis in patients with HER2-positive early breast cancer receiving adjuvant trastuzumab? *J BUON*. 2015;20(3):714-22.
27. Ramos-Esquivel A, Rodriguez-Porrás L, Porrás J. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in non-metastatic breast cancer patients from a Hispanic population. *Breast Dis*. 2017;37(1):1-6.
28. Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N, Noda S, Kawajiri H, Takashima T, et al. Platelet-Lymphocyte Ratio as a Useful Predictor of the Therapeutic Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *PLoS One*.

- 2016;11(7):e0153459.
29. Liu C, Huang Z, Wang Q, Sun B, Ding L, Meng X, et al. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in hormone-receptor-negative breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:4653-60.
 30. Takeuchi H, Kawanaka H, Fukuyama S, Kubo N, Hiroshige S, Yano T. Comparison of the prognostic values of preoperative inflammation-based parameters in patients with breast cancer. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177137.
 31. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity.* 2004;21(2):137-48.
 32. Egan K, Crowley D, Smyth P, O'Toole S, Spillane C, Martin C, et al. Platelet adhesion and degranulation induce pro-survival and pro-angiogenic signalling in ovarian cancer cells. *PLoS One.* 2011;6(10):e26125.
 33. Kono SA, Heasley LE, Doebele RC, Camidge DR. Adding to the mix: fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor receptor pathways as targets in non-small cell lung cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 2012;12(2):107-23.
 34. Klinger MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res.* 2002;22(9):913-22.
 35. Suzuki K, Aiura K, Ueda M, Kitajima M. The influence of platelets on the promotion of invasion by tumor cells and inhibition by antiplatelet agents. *Pancreas.* 2004;29(2):132-40.
 36. Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Mannel DN. Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res.* 1999;59(6):1295-300.
 37. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, La Jeunesse CM, Flick MJ, Kombrinck KW, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood.* 2005;105(1):178-85.
 38. Ownby HE, Roi LD, Isenberg RR, Brennan MJ. Peripheral lymphocyte and eosinophil counts as indicators of prognosis in primary breast cancer.

- Cancer. 1983;52(1):126-30.
39. Hiraoka K, Miyamoto M, Cho Y, Suzuoki M, Oshikiri T, Nakakubo Y, et al. Concurrent infiltration by CD8+ T cells and CD4+ T cells is a favourable prognostic factor in non-small-cell lung carcinoma. *Br J Cancer*. 2006;94(2):275-80.
 40. Kotoula V, Chatzopoulos K, Lakis S, Alexopoulou Z, Timotheadou E, Zagouri F, et al. Tumors with high-density tumor infiltrating lymphocytes constitute a favorable entity in breast cancer: a pooled analysis of four prospective adjuvant trials. *Oncotarget*. 2016;7(4):5074-87.
 41. Ibrahim EM, Al-Foheidi ME, Al-Mansour MM, Kazkaz GA. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(3):467-76.
 42. Seo AN, Lee HJ, Kim EJ, Kim HJ, Jang MH, Lee HE, et al. Tumour-infiltrating CD8+ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(10):2705-13.
 43. Mao Y, Qu Q, Zhang Y, Liu J, Chen X, Shen K. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(12):e115103.
 44. Cedolini C, Bertozzi S, Londero AP, Bernardi S, Seriau L, Concina S, et al. Type of breast cancer diagnosis, screening, and survival. *Clin Breast Cancer*. 2014;14(4):235-40.
 45. Cabrera-Galeana P, Soto-Perez-de-Celis E, Reynoso-Noveron N, Villarreal-Garza C, Arce-Salinas C, Matus-Santos J, et al. Clinical characteristics and outcomes of older women with breast cancer in Mexico. *J Geriatr Oncol*. 2018;9(6):620-5.
 46. Libson S, Lippman M. A review of clinical aspects of breast cancer. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):4-15.
 47. Parsa Y, Mirmalek SA, Kani FE, Aidun A, Salimi-Tabatabaee SA, Yadollah-Damavandi S, et al. A Review of the Clinical Implications of Breast Cancer

Biology. Electron Physician. 2016;8(5):2416-24.

48. Zou ZY, Liu HL, Ning N, Li SY, Du XH, Li R. Clinical significance of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as prognostic factors for patients with colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2016;11(3):2241-8.
49. 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.* 2013;30(1):432.

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS, CONTEO PLAQUETARIO E ÍNDICE PLAQUETAS/LINFOCITOS Y SU ASOCIACIÓN 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		
Recetores de estrógenos	Positivo	Negativo
Receptores de progesterona	Positivo	Negativo
Receptores HER2/neu	Positivo	Negativo
Etapa patológica		
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 N. 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 $\geq 5\text{mm}$ pero $\leq 10\text{mm}$ en su mayor dimensión
T1c	Tumor $\geq 10\text{mm}$ pero $\leq 20\text{mm}$ en su mayor dimensión
T2	Tumor $\geq 20\text{mm}$ pero $\leq 50\text{mm}$ en su mayor dimensión
T3	Tumor $\geq 50\text{mm}$ 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 N

Tabla N. 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 axiales nivel I o II O Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente detectables con metástasis a ganglios linfáticos axiales 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 N

Tabla N 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

	<p>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</p> <p>Metástasis en >3 ganglios axilares o ganglios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada por biopsia de ganglio centinela, pero clínicamente no detectable ó</p> <p>Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales</p>
pN3a	<p>Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral ≥ 2.0mm) ó</p> <p>Metástasis a ganglios infraclaviculares (nivel III axilar)</p>
pN3b	<p>Metástasis clínicamente detectables en ganglios mamaros internos ipsilaterales en presencia de 1 o más ganglios linfáticos axilares ó</p> <p>Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamaros internos con micrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio centinela pero clínicamente no detectable</p>
pN3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
Post tratamiento ypN	<p>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 efectúa por disección de ganglios axilares (AND)</p>
<p>La clasificación X será usada (ypNX) si no se efectúa yp SN o AND post tratamiento</p> <p>Categorías N son las mismas que las usadas para pN</p>	

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

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

ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO IA	T1	N0	M0
ESTADIO IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
ESTADIO IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
ESTADIO IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0

	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N0	M0
ESTADIO IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
ESTADIO IIIC	CUALQUIER T	N3	M0
ESTADIO IV	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1

Tabla N. 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

