

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA.**

**Asociación de la pandemia COVID 19 con el TNM
patológico de pacientes oncológicos**

**Área de investigación:
Medicina Humana**

Autor:

M.C. ANDERSON GANDY TTITO NOA

Asesor:

Dra. Lita Diaz Lozano

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2842-369X>

TRUJILLO - PERÚ

2021

I. DATOS GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO:

IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID EN EL TNM PATOLOGICO AVANZADO DE PACIENTES ONCOLOGICOS

2. LINEA DE INVESTIGACION

CÁNCER Y ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES.

3. TIPO DE INVESTIGACION

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad:

Retrospectiva

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación:

Analítica

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Medicina Humana.

5. EQUIPO DE INVESTIGACION:

5.1 Autor: Anderson Gandy Ttito Noa.

Residente de Tercer año de anatomía patológica de la Unidad de Segunda Especialización de la Universidad Privada Antenor Orrego

5.2 Asesor: Doctora Lita Díaz Lozano.

Médico asistente del Servicio de Anatomía Patológica. Docente de la Escuela de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.

6. INSTITUCION Y LUGAR DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO:

Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, provincia de Trujillo.

7. DURACION:

- Inicio : 01 de junio del 2020
- Terminación : 30 de junio del 2021

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN:

El presente estudio tiene como objetivo determinar la asociación de los estadios TNM patológico avanzados con la presencia de la pandemia COVID 19 en pacientes operados en el Hospital Nacional Víctor Lazarte de Trujillo-Perú, los cuales serán agrupados en no expuestos (1 año antes de la pandemia) y expuestos (1 año durante la pandemia) que cumplan con los criterios de selección y en total sumen 118 pacientes (59 para cada grupo). El estudio será observacional, analítico, longitudinal, con diseño cohorte retrospectivo. En el análisis estadístico se utilizará (X^2) de variables cualitativas; se consideran significativas si existe la posibilidad de llegar a equivocarse con un valor menor al 5% ($p < 0.05$) ya que el presente estudio evaluará la relación de variables usando un diseño de cohortes se obtendrá un riesgo relativo que medirá la asociación de presentar estadios TNM patológicos avanzados con la pandemia COVID 19. Se realizará el intervalo de confianza al 95% según el correspondiente estadígrafo.

2. PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde la aparición de la enfermedad Covid-19 en China hasta nuestros días, esta enfermedad se ha convertido en la principal causa de muerte a nivel mundial, declarada como pandemia por la OMS en marzo del 2020. Esta enfermedad infecciosa es fácilmente transmisible de persona a persona, en especial aquellas con un sistema inmune debilitado tales como los que presentan enfermedad crónicas como el cáncer (1).

La pandemia ha generado cuestionamientos sobre el actuar en condiciones médicas preexistentes, entre ellas el cáncer. La incidencia de pacientes oncológicos con COVID 19 es de 1 a 7.1% (2). En Italia uno de los países más golpeados durante la pandemia, se optó por realizar la atención remota de pacientes oncológicos aun con COVID 19, sin embargo, se redujo gravemente el número de otras actividades oncológicas como las cirugías, por el miedo a la contaminación de los médicos o de los equipos necesarios (3). Esto ha traído como consecuencia un previsible aumento de la mortalidad de estos pacientes, como sucede en los canceres de cabeza y cuello que van de un 10% al 35%, es decir un rápido avance de los canceres por falta de un tratamiento estándar (4). De igual manera se demostró un incremento del estadio TNM en comparación con años anteriores, aumento de cirugías de emergencia versus electivas, disminución del número de procedimientos de diagnóstico ($p < 0.05$) (5) (6)

Al 5 de mayo de 2020, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-Perú) informó 54 817 casos confirmados de COVID-19, 1533 defunciones y una letalidad de 2,8%. El 24,9% de los fallecidos por COVID-19 presentaban comorbilidades y, entre ellos, el 1% tuvo diagnóstico de cáncer. La letalidad por COVID-19 en pacientes con cáncer fue del 14,2%, proporción

superada solo por las enfermedades pulmonares y bronquiales crónicas (21,4%)
(7)

Es por ello que el MINSA ha desarrollado en base a la información disponible sobre el COVID 19 en pacientes oncológicos una guía técnica para el manejo especial de estos pacientes en la que establece medidas como la disminución en el número de atenciones oncológicas, la suspensión de tratamiento quimioterápicos, disminución de los procedimientos quirúrgicos entre otros, además recomienda la evaluación multidisciplinaria del paciente por parte de los profesionales para su manejo (8). Estas recomendaciones vienen siguiéndose en muchos hospitales como el Hospital Víctor Lazarte de Trujillo, convirtiéndose el único establecimiento con capacidad de manejo oncológico en la región de la Libertad para pacientes asegurado en ESSALUD, puesto que el otro hospital con dicha capacidad viene usando exclusivamente para pacientes COVID 19 durante la pandemia.

Está claro que estas medidas son contradictorias con los resultados que se vienen dando en estudios de otros países ya que por un lado está la limitada información que existe sobre la influencia del virus SARS – cov 2 en pacientes oncológicos y por el otro lado está el avance rápido de una neoplasia con diagnóstico previo que ante la demora en los procedimientos curativos o paliativos presenta una menor tasa de sobrevivencia al encontrarse en estadio TNM avanzados. Es por ello que proponemos este estudio como parte de las investigaciones que se están realizando durante la pandemia tocando un campo todavía poco estudiado como son los pacientes oncológicos antes y después de la pandemia COVID19.

Problema:

¿Existe una asociación de la pandemia COVID 19 con el estadio TNM patológico avanzado de pacientes operados antes y durante la pandemia?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Yehong Tian, et al (china2020); se realizó una revisión sistemática y metanálisis través de una búsqueda exhaustiva de la literatura en las principales bases de datos de inglés y chino para obtener estimaciones de prevalencia de cáncer en pacientes con COVID-19 y determinar la asociación de cáncer con eventos graves, de un total 38 estudios. Se incluyeron 7094 pacientes con COVID-9; la prevalencia combinada de cáncer fue estimado en 2,3% (límite de confianza del 95% [CL] [0,018, 0,029]; $P < 0,001$) en general y 3,2% (95% CL [0,023, 0,041]; $P < 0,001$) en la provincia de Hubei; las estimaciones correspondientes fueron 1,4% y 1,9% después de la corrección por sesgo de publicación; el cáncer fue significativamente asociado con los eventos de casos graves (razón de posibilidades [OR] = 2,20, 95% CL [1,53, 3,17]; $P < 0,001$) y muerte (OR = 2,97, 95% CL [1,48, 5,96]; $p = 0,002$). Concluyeron que la comorbilidad del cáncer está asociada con el riesgo y eventos severos de COVID-19 y se deben tomar medidas especiales para las personas con cáncer. (1)

Tevetoğlu F, et al (Turquia2021); llevaron a cabo un estudio para demostrar cómo la pandemia de COVID-19 afectó la derivación y la admisión de un paciente de oncología de cabeza y cuello primario, este estudio transversal, del 15 de marzo de 2020 al 15 de septiembre de 2020, se revisaron las historias clínicas de 61 pacientes (Grupo 1) diagnosticados y programados para cirugía por cáncer de cabeza y cuello los cuales se compararon con 64 pacientes también con cáncer de cabeza y cuello de en la misma institución en el mismo período del año anterior (Grupo2). Se utilizó test de chi cuadrado, los $p < 0.05$ fueron considerados significativos y se encontró que la tasa de tumores T3-4 había aumentado significativamente en el 2020 en comparación con 2019 ($p = 0,049$). En los pacientes con cáncer de cavidad oral, el estadio N aumentó significativamente en el Grupo 1 en comparación con el Grupo 2 ($p = 0,024$). La necesidad de reconstrucción con colgajos regionales o libres

aumentó significativamente en pacientes con cáncer de cavidad oral ($p = 0,022$). El tiempo medio desde el inicio del primer síntoma hasta el ingreso fue de $19,01 \pm 4,6$ semanas (rango entre 11 y 32 semanas) en el Grupo 1, mientras que fue de $16,6 \pm 5,9$ semanas en el Grupo 2 (rango entre 6 y 18 semanas); con aumento significativo ($p = 0,02$). El tiempo hasta la cirugía desde el primer ingreso fue de $3,4 \pm 2,5$ y 2. (6)

Changzheng He, et al (China2020). Evaluaron un total de 166 pacientes que se sometieron a cirugía colorectal entre el 20 de diciembre de 2019 y el 20 de marzo de 2020 se dividieron en dos grupos según la fecha de admisión antes o después del 20 de enero. 2020. Se recopilaron y analizaron retrospectivamente datos clínico-patológicos como la estancia hospitalaria y datos económicos como los costes totales a través de chi cuadrado con $p < 0,05$. Se encontró una estancia hospitalaria más prolongada y un mayor costo de hospitalización en el grupo posterior al 20 de enero (grupo de tiempo especial) ($p < 0,001$; $p < 0,05$; $p < 0,05$, respectivamente). Aparte de ello, no existieron diferencias con respecto a los datos demográficos basales como edad, sexo y altura, así como datos clínico-patológicos como historia previa, tiempo de cirugía, extensión de la operación y estadificación TNM. (9)

Mando F, et al. (Netherlands, 2020). Realizaron estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico que investigó los efectos de COVID-19 en pacientes con cáncer de mama que se habían sometido a cirugía del 9 de marzo al 17 de mayo de 2020. Se incluyeron un total de 217 pacientes consecutivas con cáncer de mama que requirieron cirugía. Encontramos una disminución general en el número de pacientes con cáncer de mama que se sometieron a cirugía. La disminución más significativa se observó en la cirugía de los tumores T1-T2 y N0. Se observó una disminución en el número de derivaciones tanto del programa nacional de detección como de los médicos generales. La incidencia de complicaciones postoperatorias se mantuvo estable durante el período de estudio. (10)

Shinkwin et al.(Inglaterra,2021) compararon 3 grupos de pacientes con adenocarcinoma colorectal operados durante los años 2018, 2019 y 2020, la metodología que usaron fue la de un estudio cohorte retrospectivo; la evaluación

del estadio TNM fue a través de la prueba Chi cuadrado, $p < 0.05$. Los resultados más resaltantes que se mostraron fue un aumento significativo del estadio TNM en el 2020 respecto a los años anteriores ($p = 0.03$) y hubo más T4 en el mismo año ($p = 0.02$) (5).

Eijkelboom A. et al. (países bajos, 2021), realizaron un estudio en pacientes con cáncer de mama diagnosticadas desde la semana 2 a la 17 del 2018, 2019 y 2020. Periodo A para cubrir las semanas 2 a 8 (es decir, antes de la pandemia de COVID-19); período B, semanas 9-11 (es decir, entre el primer caso de COVID-19 y el cierre social); período C, semanas 12-13 (es decir, se introdujo el bloqueo y se detuvo la detección); y período D, semanas 14 a 17 (es decir, finalizaron las referencias del programa de detección). se evaluaron la incidencia de cáncer de cada periodo, el tipo de tratamiento y el estadio tumoral. Los resultados fueron una disminución de la incidencia en todos los estadios excepto en el estadio IV, disminución de la probabilidad de ser tratados en los 3 meses siguientes al diagnóstico (OR semana 2-8: 2.04, OR semanas 9-11: 2.18 (11).

Kiong K. Et al. (USA, 2020) realizaron una revisión retrospectiva de pacientes con cáncer de cabeza y cuello manejados entre 14 de mayo 2020 y 18 de junio del 2020 (grupo COVID) comparados con los mismos periodos del 2019 (grupo pre COVID), en los que analizaron datos demográficos, tiempo del diagnósticos y características del tumor. Los resultados más resaltantes que obtuvieron fueron una reducción del 25 % de nuevos diagnósticos, el tamaño tumoral fue mayor en el grupo COVID ($p = 0.042$) y el estadio T es más avanzado para subtipos mucoso ($p = 0.025$) en el grupo COVID 19 (12)

4. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA:

La pandemia COVID 19 ha afectado con mayor rudeza y gravedad a personas con cáncer quienes presentaron cuadros severos y cuyos desenlaces fueron fatales, se sabe también que ha traído consigo un retrasado en el diagnóstico de nuevos casos por la baja atención ambulatoria durante la pandemia y por ende el tiempo oportuno de los tratamientos se está prolongando. Estas condiciones desfavorables juegan un rol importante en el pronóstico de los pacientes quitándoles opciones terapéuticas por encontrarse en condiciones ya avanzadas. Es por ello creemos importante realizar esta investigación que busca acercarnos un poco más a la realidad oncológica en la que nos encontramos en el país, especialmente en las regiones con niveles de riesgo extremo para COVID 19 por varios meses durante la pandemia como ocurre en la Libertad y en especial Trujillo, otra de las cualidades en la que radica la importancia de este estudio es mostrarnos un potencial problema grave de pacientes oncológicos que se daría en un futuro cercano sino se toman medidas oportunas, dándole una mayor énfasis en el manejo adecuado de este grupo de pacientes. En ese sentido buscamos contribuir en mejorar y priorizar el cuidado de este grupo de riesgo en tiempos de pandemia, ya que a partir de ella se podría tomar conciencia de la gravedad problemática y realizar muchas más investigaciones relacionadas.

5. OBJETIVOS

a. **Objetivo general:**

- Determinar la asociación de la pandemia COVID 19 con los estadios TNM patológico avanzados en pacientes oncológicos operados antes y durante la pandemia.

b. **Objetivos específicos:**

- Determinar la frecuencia de estadios TNM avanzados de pacientes oncológicos operados antes de la pandemia COVID 19.
- Determinar la frecuencia de estadios TNM avanzados de pacientes oncológicos operados durante la pandemia COVID 19.

6. MARCO TEORICO:

COVID 19:

En diciembre del 2019 una serie de pacientes afectados de neumonía de causa desconocida aparecieron en Wuhan, Hubei, China. El análisis de las muestras del tracto respiratorio inferior demostró la presencia de un coronavirus que se denominó SARS CoV-2. (13) Se sabe que este virus se transmite de persona a persona a través de gotas pequeñas que se transmiten al toser o estornudar, o por la presencia de aerosoles que pueden permanecer en el ambiente hasta por 3 horas y además por el contacto con superficies que contengan el virus. Recientes estudios demostraron también la transmisión fecal oral. El periodo de incubación de es de 2 a 14 días y las personas asintomáticas aún pueden transmitir la enfermedad (14)

Las manifestaciones comunes de COVID-19 son respiratorias y pueden extenderse desde síntomas leves hasta dificultad respiratoria aguda grave, entre otras manifestaciones se encuentran la anosmia, la hiposmia y la disgeusia que pueden formar parte de la presentación inicial. Además, los síntomas, como fiebre y fatiga, se sugirieron inicialmente como la sintomatología clásica de COVID-19. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que esta sintomatología es solo el 15% de los casos. Aunque fiebre se ha propuesto que es uno de los síntomas más comunes presentes en 98% de los casos sintomáticos, datos recientes sugieren que en realidad solo el 30% de los pacientes con COVID-19 presentan fiebre en el triaje. Otros síntomas constitucionales incluyen fatiga generalizada y mialgia. (14)

SARS coV-2:

El genoma del virus presenta un ARN monocatenario que contiene 29891 nucleótidos que codifican proteínas estructurales como Spike (S), Envelope (E) y membrana (M); siendo la primera la más importante puesto que permite el acoplamiento e invasión hacia la célula huésped a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina. (15) El SARS CoV-2 se puede detectar en muestras tisulares por diversas técnicas. En primer lugar, por la técnica de PCR en tiempo real, que nos permite una sensibilidad muy alta, y también en secciones

histológicas con técnicas de inmunohistoquímica para la detección de las proteínas virales, de la cápside y de las espículas, así como técnicas de hibridación in situ para distinguir en qué células se ha integrado el virus. Asimismo, se están realizando estudios de microscopía electrónica con resultados positivos a nivel de pulmón, endotelios e hígado. (13).

COVID 19 y cáncer:

El cáncer es una enfermedad de crecimiento celular anormal. en cualquier parte del cuerpo, con el potencial de extenderse a otras partes. Los tratamientos actuales justamente van dirigidas a evitar este crecimiento continuo, sin embargo, tratamiento de ciertos tipos de cáncer suprimen también otras células de crecimiento rápido como los glóbulos blancos incluidos los linfocitos T y B en la medula ósea y pueden debilitar el sistema inmunológico. El cáncer por sí mismo también puede extenderse a la medula ósea. Por lo tanto, estas personas tienen mayor riesgo de sufrir enfermedades infecciosas como el COVID 19. (15)

La prevalencia combinada de cáncer y COVID en un meta-análisis de 38 estudios y que comprendían un total de 7094 fue de 2,3% y 1,4% después de la corrección, que resultó ser 4 veces mayor a la prevalencia de la población China en general. Además la presencia de cáncer es un factor riesgo para casos severos o muerte. (1)

Factores de riesgo asociados con COVID 19 SEVERO en pacientes con cáncer:

Enfermedad grave de COVID-19 y la mortalidad en pacientes con cáncer es significativamente asociado con la edad, la gravedad de la enfermedad, múltiples comorbilidades y hábitos como el tabaquismo. Un estudio realizado por Mehta y colaboradores en 218 pacientes con cáncer con La infección por SARS-CoV-2 revela que la edad avanzada es significativamente asociada con un aumento en la mortalidad debido a COVID-19. Pacientes con enfermedad grave, incluidos aquellos que necesitaban asistencia respiratoria o Atención en UCI, tuvieron alta mortalidad. Además, los pacientes que se someten a quimioterapia o radioterapia

no muestran una diferencia significativa en los relacionados con muertes COVID que los pacientes que actualmente no están en tratamiento. Comorbilidades, incluidas las enfermedades cardíacas (hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad pulmonar crónica aumentó el riesgo de muertes relacionadas con COVID-19 en pacientes con cáncer. (15)

COVID19, receptor ACE2, TMRSS2 y cáncer:

Se conoce hasta ahora que el virus SARS Cov 2 al igual que el virus SARS Cov utilizan el receptor ACE2 que se encuentran en varios tipos celulares del ser humano, como el pulmón, riñón, intestinal, etc. El virus se une a través de las proteínas Spike al receptor que a su vez desencadena la activación de proteasas que hacen posible la entrada del virus dentro de la célula, entre estas enzimas se encuentra proteasas transmembrana séricos tipo II (TMRSS2). Se cree que la infección SARS Cov2 disminuye la actividad de los receptores ACE2 por saturación haciéndolos menos disponibles para otras funciones, como es la degradación de la proteína angiotensina II en angiotensina 1-7. La acumulación de la proteína Ang II induce inflamación por la activación de monocitos, proteínas C reactivas y generando especies reactivas de oxígeno (ROS). (15)

La baja actividad de ACE2 también se ha detectado en pacientes con cáncer comparados con pacientes saludables. La sobre expresión de ACE2 inhibe la proliferación de células tumorales, invasión, la transición epitelial mesenquimal (TEM) y metástasis de algunos tumores, sugiriendo de esta forma sus efectos antitumorales en algunos cánceres. Por lo que la disminución ACE2 observada en pacientes con COVID19 puede tener efectos desfavorables en aquellos que padecen cáncer. En los tumores pulmonares también sobre regula Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1 (ZEB1) que promueve la transición epitelio mesenquimal de las células tumores, sugiriendo que el SARS Cov2 puede favorecer el fenotipo mesenquimal en tumores pulmonares. (15)

Se conoce que un factor de progresión de los tumores son la hipometilación del ADN, se ha visto que los promotores de ACE2 se encuentra hipometilada en

tumores de alto grado y este podría ser un factor agresivo en pacientes con COVID19. En cánceres de próstata se ha visto que las proteínas TMPRSS2 favorecen la fusión de SARS Cov2, esta proteína a su vez es regulada por el receptor de andrógeno que en el cáncer es obviamente esta activación es aberrante. Entonces la terapia de privación de andrógenos que disminuye la producción de TMPRSS2 puede evitar la infección de SARS Cov2 según algunos estudios. Estos resultados se sostienen además en que los hombres son más vulnerables que mujeres y niños. (15)

Inflamación e inmunidad en pacientes con COVID y cáncer:

El SARS-CoV-2 se ha transmitido casi en todo el mundo y el número total de los casos de COVID-19 siguen aumentando. El número de casos y muertes entre personas mayores (> 65 años) son más altos, y 8 de cada 10 personas que murieron debido a COVID-19 en los EE. UU. El sistema inmunológico más débil y la presencia de múltiples comorbilidades en pacientes ancianos aumentan el riesgo de enfermedad grave por COVID-19. La edad avanzada es un factor de riesgo importante asociado con muchos tipos de cáncer y el 25% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados están en personas de 65 a 74 años. Otro 24% y 19,6% se encuentran en grupos de edad 55-64 y 75-84, respectivamente. Esto significa que el cáncer es una enfermedad relacionada con la edad en la mayoría de los casos, y el riesgo de contraer cáncer aumenta con envejecer por lo que se podría decir que el COVID-19 afecta negativamente a pacientes con cáncer en mayor medida en comparación con el resto de la población debido a su edad y al sistema inmunológico suprimido debido a terapias citotóxicas o por el cáncer en sí. (15)

En un estudio que comparó un grupo de pacientes con cáncer con COVID y otro sin COVID encontró que los niveles de citosinas pro inflamatorias, que incluyen TNF- α (n = 89 frente a n = 336, 8,7 frente a 6,9 pg. / ml, p = 0,004, pacientes con cáncer frente a pacientes sin cáncer), IL-6 (n = 138 frente a n = 350, 12,8 vs 4,9 pg. / ml, p <0,0001, cáncer vs no cáncer), e IL-2R (n = 79 frente a n = 340, 615 frente a 535 U / ml, p = 0,012, cáncer frente a no cáncer) y biomarcadores relacionados con la infección, como la pro calcitonina (n = 161 vs n = 251, 0,3 vs 0,1 ng / ml, p

= 0,0041) y proteína C reactiva (n = 91 vs n = 246, 46,4 vs 40,7 mg / L, p = 0,047), fueron mayores en pacientes con cáncer. Además, los pacientes con cáncer tenían una reducción significativa de linfocitos, incluyendo Células T CD4 + (n = 37 frente a n = 82, 370 frente a 625,5 recuentos / μ l, p <0,0001, cáncer frente a no canceroso) y células T CD8 + (n = 43 frente a n = 82, 206 frente a 305,0 recuentos / μ l, p <0,0081, cáncer frente a no cáncer). Esto tiene sentido porque las células tumorales inducen disfunciones del sistema inmunológico caracterizado por alteraciones mediadas por células T citotóxicas y proliferación reducida de células T. Esta podría ser un factor de riesgo asociado con los pacientes con cáncer que los hacen más vulnerables a la infección SARS-CoV-2. (15)

Otro estudio mostró que los recuentos de células T se redujeron significativamente y funcionalmente en pacientes con COVID-19. El CD8 y Los números de células T CD4 se correlacionaron negativamente con supervivencia del paciente COVID-19. Además, cuanto mayor sea porcentaje de células T CD8 y CD4 mayor será la proteína de muerte celular programada (PD-1). Algunas células cancerosas tienen una gran cantidad de PD-L1, una proteína transmembrana que actúa como ligando para PD-1. La unión de PD-L1 a PD-1 activa la señalización descendente del receptor PD-1 en las células T que inhibe su proliferación y actividad citotóxica. Por lo tanto, una alta expresión de PD-L1 en pacientes con cáncer podría hacerlos más susceptible a patógenos extraños como el SARS-COV-2. Además, los pacientes con cáncer tienen más probabilidades de tener daño de múltiples órganos en comparación con los pacientes sin cáncer después de la infección por SARS-CoV-2. Los pacientes con cáncer mostraron niveles significativamente más altos de alanina transaminasa, lactato deshidrogenasa y relación albúmina / globulina. En pacientes hemato-oncologicos, los niveles elevados de proteína C reactiva e hipoxia fueron predictivos desfavorables en pacientes con COVID-19, mientras que la concentración de hemoglobina, recuento de plaquetas y la proporción de neutrófilos / linfocitos no mostró una asociación significativa con la gravedad de la enfermedad. (15)

MANUAL DE ESTADIO DE CANCER AJCC

La octava edición del Manual de estadificación del cáncer del AJCC, publicado en octubre de 2016, es un compendio de toda la información actualmente disponible sobre la estadificación de los cánceres en adultos para todos los sitios anatómicos clínicamente importantes. Se basa en un rico legado histórico de visión dinámica, sinergia internacional y principios sólidos de clasificación del cáncer utilizando el concepto de extensión anatómica del tumor de la enfermedad, los ganglios linfáticos y la metástasis (TNM) desarrollado por primera vez por Pierre Denoix en las décadas de 1940 y 1950. (16)

La octava edición y última edición, si bien mantiene la extensión anatómica de la enfermedad como su base, hace un esfuerzo tangible adicional para hacer la transición desde la más tradicional enfoque "basada en la población" hacia el uso de marcadores biológicos y moleculares para crear un "enfoque personalizado" más contemporáneo, uno que no solo es relevante como un sistema de clasificación robusto para análisis basados en la población, sino que es igualmente poderoso para determinar la terapia a un nivel individualizado al lado del paciente. En consecuencia, el término "grupos de estadios pronósticos" ahora se promueve en la Octava Edición para fusionar los 2 conceptos (estadio anatómico y grupos de pronóstico) en tablas que se utilizan para determinar el grupo de estadios de un cáncer en particular. Se proporcionan discusiones detalladas sobre los factores pronósticos para cada uno de ellos. cáncer en distintas secciones para proporcionar un panorama más global de la firma del cáncer clínicamente relevante actual más allá del estadio solo. (16)

La estadificación TNM para un lenguaje común e internacional del cáncer:

Sobre la base de un acuerdo conjunto desde la década de 1980, la colaboración entre el AJCC y la UICC ha dado como resultado definiciones de estadios incompatibles y la publicación simultánea del Manual de estadificación del cáncer del AJCC y el TNM. Durante el desarrollo de la Octava Edición del sistema AJCC, los miembros de la UICC estuvieron representados de manera proactiva en el comité editorial y en todos los paneles de expertos. Esto ha permitido una mayor

sinergia entre las definiciones de estadios TNM promulgadas por las respectivas 8 ediciones. La participación internacional también fue asimilada por la invitación de selectos expertos internacionales para formar parte de diferentes paneles de expertos. Consorcios internacionales y datos de grupos, como una colaboración internacional que está recopilando datos de resultados y estadificación del melanoma y el cáncer gástrico, la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón, la Colaboración Mundial contra el Cáncer de Esófago y el Proyecto de Base de Datos Universal del Cáncer de Ojo de la Red del Cáncer de Ojos, han enriquecido enormemente el contenido de la octava edición. (16)

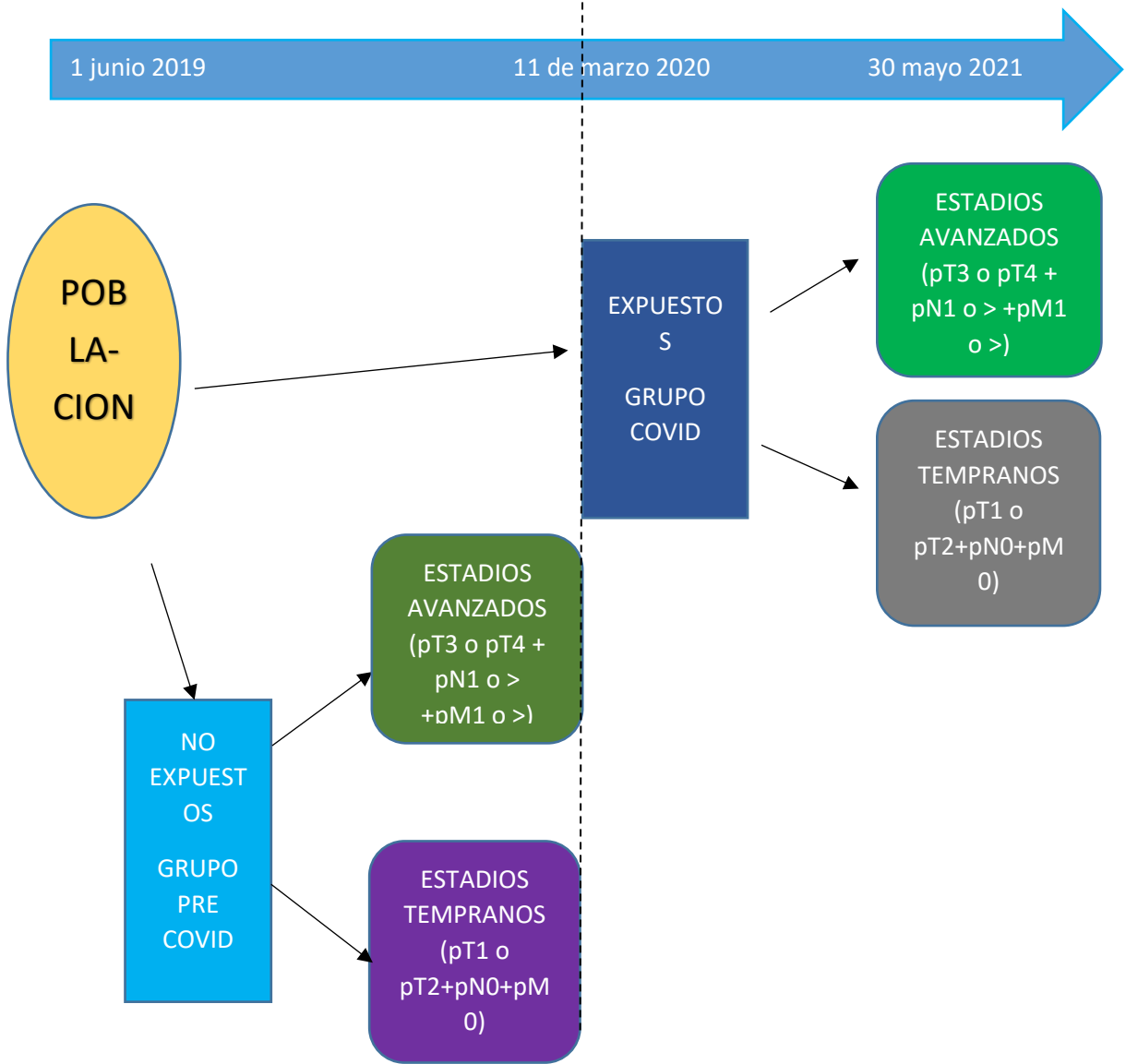
7. HIPÓTESIS

El estadio TNM patológico avanzado de pacientes oncológicos está asociado con la presencia de la pandemia COVID 19.

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

8.1. Diseño del estudio

Tipo de estudio: El estudio es observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo, con diseño cohorte retrospectivo.



8.2. Población

Muestras oncológicas de pacientes operados en el Hospital Víctor Lazarte de ESSALUD Trujillo durante 01 junio del 2019 al 30 de mayo del 2021

Grupo expuesto: Pacientes oncológicos operados entre el 11 marzo del 2020 al 30 de mayo del 2021

Grupo no expuesto: Pacientes oncológicos operados entre el 01 junio del 2019 al 10 de marzo del 2020.

8.2.1. Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer por biopsia previa.
- Pacientes sin radioterapia o neoadyuvancia previa a la operación.
- Pacientes mayores de 20 años
- Pacientes con historia clínica en el sistema SSGS de ESSALUD

Criterios de exclusión:

- Pacientes con COVID severo
- Pacientes con VIH
- Pacientes con enfermedades crónicas mal controladas
- Pacientes con muestras procesadas en otra institución.

8.2.2 Muestra

- **Unidad de análisis:**

Estará constituido por pacientes oncológicos que fueron operados en el H.V.L.E durante junio 2019– junio 2021, que deben cumplir los criterios anteriormente mencionados.

- **Unidad de muestreo:**

Representado por cada informe Anatómico patológico del sistema ANAPAT de ESSALUD de los pacientes oncológicos que fueron atendidos en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital

Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo junio 2019 – junio 2020, y que cumplan con los criterios de selección.

- **Tamaño muestral:**

El tamaño de muestra fue determinado empleando la fórmula de tamaño de muestra para estudios de cohortes:

$$n = \frac{\left[z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

$$P = \frac{P_1 + c * P_2}{c + 1} = \text{promedio ponderado de } P_1 \text{ y } P_2$$

Donde:

n:	Número de expuestos
m:	Número de no expuestos
c= 1	Número de no expuestos por expuestos
Z _{1-α/2} = 1.96	Valor normal con 5% de error tipo I
Z _{1-β} = 0.842	Valor normal con 20% de error tipo II
p ₁ = 0.536	Mortalidad de estadios tumorales avanzados (a,b) en los expuestos ⁶
p ₂ = 0.283	Mortalidad de estadios tumorales avanzados (a,b) en los no expuestos ⁶

Reemplazando se tiene:

$$n_1 = \frac{\left(1.96 \sqrt{(1+1) * 0.409 * 0.591} + 0.842 \sqrt{0.536(0.464) + 0.283(0.717)} \right)^2}{(0.536 - 0.283)^2}$$

n=59 expuestos

m=59 no expuestos

a) Tumores de laringe

b) Tumores de cavidad oral

8.3. definición operacional de variables

<u>VARIABLES</u>	<u>TIPO</u>	<u>ESCALA</u>	<u>CATEGORIAS</u>	<u>INDICADOR</u>	<u>ÍNDICES</u>
DEPENDIENTE Estadio patológico TNM:	Cualitativa	ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • T: Tamaño o extensión tumoral patológico • N: Metástasis ganglionar patológico • M metástasis a otros órganos patológico 	ES Estudio anatomopatológico	Estadio avanzado: T: - pT3 o mayor N: - pN1 o mayor M: - pM1 o mayor estadio temprano: T: -pT1 o pT2, N: -pN0 M -pM0

INDEPENDIENTE: Pandemia COVID 19:	Cualitativa	Nominal	- Expuesto - No expuesto	Periodo de pandemia	- Periodo desde 01 junio 2019 hasta 11 marzo 2020 - Periodo desde el 11 de marzo 2020 hasta 30 de mayo 2021

Definición de variables:

Estadio patológico TNM:

La clasificación de estadio patológico está basada en la información del estadio clínico suplementada/ modificada por hallazgos operativos y evaluación patológica de los especímenes resecados. Esta clasificación

es aplicable cuando la cirugía es realizada antes del inicio de radiación o terapia adyuvante (18).

Pandemia COVID 19:

El Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el doctor Tedros Adhanom Ghebreyesus, anunció el 11 de marzo de 2020 que la nueva enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) puede caracterizarse como una pandemia. La caracterización de pandemia significa que la epidemia se ha extendido por varios países, continentes o todo el mundo, y que afecta a un gran número de personas (19).

8.4. Procedimientos y técnicas

Se solicitará la autorización en la unidad de Apoyo a la docencia e Investigación Académico del hospital. Luego ingresaran al estudio los pacientes oncológicos atendidos en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante el periodo 1 de junio 2019 al 30 de mayo del 2021, y que cumplan con los criterios de selección. Toda la base de datos que se utilizará será extraída del sistema ANAPAT y SSGS de ESSALUD. Finalmente se colocará la información en las hojas de datos (Ver anexo 1).

8.5. Plan de análisis de datos

Los registros serán ingresados y procesados usando el paquete EPIDAT versión 4.1.

los datos obtenidos de distribución de variables cualitativas serán presentados en las tablas y cuadros correspondientes. Se mostrará también el riesgo relativo, riesgo de expuestos, riesgo de no expuestos, fracción atribuible en expuestos y fracción atribuible poblacional para un intervalo de confianza del 95%

Finalmente se hará uso de la prueba Chi cuadrado (X^2) para sus respectivas variables; serán consideradas significativas sus asociaciones si la posibilidad de equivocarse es < al 5% ($p < 0.05$).

8.6. Aspectos éticos:

Contará con la autorización del comité de investigación y ética de la Universidad Privada Antenor Orrego y del H.V.L.E, debido a que es un estudio de cohortes retrospectivo; el proyecto seguirá los aspectos éticos de la declaración de Helsinki II en conjunto con la ley de salud (D.S. 006-2007 – SA y 2006-SA y DS 017-2006-SA).

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividades	Responsable	Periodo de tiempo											
		PERIODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR MES											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Planificar y elaborar el proyecto	INVESTIGADOR	+	+										
Presentar y aprobar el proyecto	INVESTIGADOR			+	+								
Recolectar datos	INVESTIGADOR					+	+	+	+	+			
Procesar y analizar	INVESTIGADOR										+	+	
Elaborar informe	INVESTIGADOR												+
2019- 2021													

10. PRESUPUESTO:**NATURALEZA DE GASTOS:**

Descripción	Cantidad	Valor (unidad)	Valor Total
MATERIALES			S/
Hojas bond 4A	2000	0.02	20
Bolígrafos	6	2.50	15
Marcadores	04	3.00	12
Borradores	03	3.00	9
Folder	12	3.00	36
Perforador	1	7.00	7
Fuster	14	4.00	4
OTROS			
Internet	12	90.00	1080
Transporte	250	1.50	375
Empastados	8	10	80
Impresiones	300	0.10	30
Estadista	2	250	500.00
		TOTAL	2168.00

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Yehong Tian, Xiaowei Qiu, Chengxiang Wang, Jianxin Zhao, Xin Jiang. Cancer associates with risk and severe events of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer*. 2021; 148(363–374).
2. Vanessa Fuchs-Tarlovsky, Erika Areli Rosas-González, Mónica Bejarano-Rosales. COVID-19 en pacientes con cáncer. *Med Int Méx*. 2020; 36 (Supl 4)(S43-S45).
3. Indini A. and cols. Management of patients with cancer during the COVID-19 pandemic: The Italian perspective on the second wave. *European Journal of Cancer*. 2021; 148(112e116).
4. Sistiaga J. and cols. Cáncer de cabeza y cuello en tiempos de COVID-19: Medicina basada. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2021; 72(1-2).
5. Shinkwin M. et al. COVID-19 and the emergency presentation of colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2021; 00(1-6).
6. Tevetoğlu F KSACYRYH. Delayed presentation of head and neck cancer patients during COVID-19 pandemic. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 6(1-5).
7. Vela j. RWyDICJ. DESAFÍOS EN LA ATENCIÓN DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DURANTE LA PANDEMIA COVID-19. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020; 37(3)(580-1).
8. MINSA. Cdn.gob.pe. [Online].; 2020. Acceso 28 de Marzo de 2021. Disponible en: HYPERLINK
"https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/693957/RM_262-2020-MINSA.PDF"
https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/693957/RM_262-2020-MINSA.PDF .
9. Changzheng He, et al. ¿Cómo deberían practicar los cirujanos colorrectales durante la epidemia de COVID-19? Un análisis retrospectivo de un solo centro basado en datos del mundo real de China. *ANZ J Surg*. 2020; 90(7-8).
10. Mando D, et al. Effect of the COVID-19 Pandemic on Surgical Breast Cancer Care in the Netherlands: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Clinical Breast Cancer*. 2020; 20(6, 454-61).
11. Eijkelboom A. et al. Impacto de la pandemia de COVID-19 en el diagnóstico, el estadio y el tratamiento inicial del cáncer de mama en los Países Bajos: un estudio poblacional. *J Hematol Oncol*. 2021; 14(64).

12. Kiong K. et al. El impacto de COVID -19 en el diagnóstico del cáncer de cabeza y cuello y la extensión de la enfermedad. *Head & Neck*. 2021; 1–8.
13. A. SRaC. LA COVID-19 Y LA PATOLOGÍA: ¿QUÉ SABEMOS? *anales RAMN*. 2020; 137(2)(133-139).
14. Tsatsakis A, et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: An integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food and Chemical Toxicology* 146 (2020) 111769. 2020; 146(111769).
15. Anup S, et al. COVID-19 and Cancer Comorbidity: Therapeutic Opportunities and Challenges. *Theranostics*. 2021; 11(2).
16. Amin M, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 ; 67(2)(93-99).
17. TRUJILLO A. CASOS ONCOLOGICOS. REPORTE ESTADISTICO. TRUJILLO: ESSALUD, anatomia patalogico.
18. Mahul B. et al. *AJCC Cancer Staging Manual. Eighth Edition* ed. Chicago: Springer International Publishing AG; 2018.
19. OPS. paho.org. [Online]; 2020. Acceso 18 de abril de 2021. Disponible en: HYPERLINK "<https://www.paho.org/es/enfermedad-por-coronavirus-covid-19#:~:text=La%20caracterizaci%C3%B3n%20de%20pandemia%20significa,un%20gran%20n%C3%BAmero%20de%20personas.>"
20. Patrick Heuveline MT. Beyond deaths per capita: comparative COVID-19 mortality indicators. *BMJ*. 2021; 11(e042934).
21. Vela J., Ramos W. y De La Cruz J. DESAFÍOS EN LA ATENCIÓN DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DURANTE LA PANDEMIA COVID-19. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020; 37(580-1).

12. ANEXOS

ANEXO: 1

FICHA PARA RECOLECTAR INFORMACIÓN

Día..... Orden número.....

I. INFORMACIÓN GENERAL:

N° H.C: _____

Procedencia: _____

Sexo: _____

Edad: _____

II. DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE:

Pandemia COVID19: Presente () Ausente ()

III. DATOS DE LA VARIABLE DEPENDIENTE:

TNM patológico avanzado: presente () ausente ()