

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**SOBREVIDA EN CÁNCER DE CERVIX SEGÚN TIPO HISTOLOGICO:
ADENOCARCINOMA, CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS.**

AUTOR: VILLOSLADA TERRONES, JORGE ENRIQUE

ASESOR: LOZADA CACEDA, JORGE

Trujillo – Perú

2020

MIEMBROS DEL JURADO

DR: JAVIER VÁSQUEZ ALVARADO
PRESIDENTE

DR: ORLANDO SALAZAR CRUZADO
SECRETARIO

DR: CHRISTIAN ALARCÓN GUTIÉRREZ
VOCAL

DR: LOZADA CACEDA, JORGE
ASESOR

DEDICATORIA

A mis padres Enrique y Edisa a mis
Hermanos Shen, Vladimir, Triolet gracias
Por su comprensión, confianza, sacrificio
Y amor infinito, porque sin su apoyo no
Hubiera sido posible todo esto, gracias
Por creer en mí, gracias por acompañarme
En cada fracaso, así como en cada logro
Decirles que el objetivo logrado también
Es de ustedes.
Con amor Kike.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitir tener una familia

Maravillosa, a Vladi por su paciencia en el

Apoyo de este proyecto, a Shen por su apoyo incondicional durante toda la carrera, Tula

Gracias por creer en mí de manera incondicional

Ustedes Son la razón de sentirme tan orgulloso.

Al Dr. Lozada mi asesor gracias por todo su apoyo, a todos los trabajadores de archivo del INEN que hicieron posible este la elaboración de la presente investigación.

A todos mis amigos quienes siempre

Estuvieron a mi lado sin esperar Nada

A cambio, a los que compartieron alegrías y

Tristezas Durante la carrera, y a todos

Quienes estuvieron durante todos estos años

Apoyándome

ÍNDICE

	<i>Página</i>
RESUMEN.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
I.-INTRODUCCION.....	9
1.1 Enunciado del problema	14
1.2 Objetivos.....	15
1.3 Hipótesis.....	15
II.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
2.1 Diseño de estudio	16
2.2 Población.....	16
2.3 Criterios de selección.....	17
2.4 Muestra	18
2.5 Operación de variables.....	20
2.6 Procedimientos y técnicas.....	23
2.7 Plan de análisis de datos.....	24
2.8 aspectos éticos.....	26
2.8 Limitaciones-.....	26
III.-RESULTADOS.....	27
IV.-DISCUSIÓN.....	32
V.-CONCLUSIONES.....	35
VI.-RECOMENDACIONES.....	36

VII.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
VIII.ANEXOS.....	41
IX.- Tablas y gráficos	44

Resumen

OBJETIVO. Comparar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con cáncer de cérvix según el tipo histológico: adenocarcinoma comparado con el carcinoma de células escamosas a 5 años

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, longitudinal analítico con datos de pacientes con cáncer de cérvix en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas desde el 2010 al 2014 con seguimiento hasta enero del 2020. Se realizó análisis de sobrevida con Kaplan-Meier para comparar ambos tipos histológicos y regresión de cox para evaluar los factores pronósticos.

Resultados: Se enroló 558 pacientes con cáncer de cérvix, de los cuales 75.27% corresponden al CCE y el 24.73 % al AC. La supervivencia libre de enfermedad no fue estadísticamente significativa al comparar ambos tipos histológicos CCE vs AC (65 % vs 66 %, $p=0.819$). La supervivencia global fue estadísticamente significativa entre el CCE y AC (65 % vs 78 %, $p= 0.002$). Los factores pronósticos en el análisis multivariado para sobrevida global fueron tipo histológico $p=0.04$, Estadio clínico $p<0.01$, respuesta al tratamiento $p<0.001$. **Conclusión:** El tipo histológico adenocarcinoma tiene mejor sobrevida global respecto al carcinoma de células escamosas ($HR=0.64$), no existe diferencias en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad en ambos tipos histológicos.

Palabras Clave: sobrevida, cáncer de cérvix, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma.

ABSTRACT

OBJECTIVE. To compare global survival and disease-free survival in patients with cervical cancer according to histological type: adenocarcinoma compared to 5-year squamous cell carcinoma

MATERIAL AND METHODS. A retrospective, analytical longitudinal cohort study was conducted with data from patients with cervical cancer, of the medical records at the National Institute of Neoplastic Diseases from 2010 to 2014 with follow-up until January 2020. Survival analysis was performed with Kaplan-Meier to compare both types histological and cox regression to assess prognostic factors.

Results: 558 patients with cervical cancer were enrolled, of which 75.27% correspond to the CCE and 24.73% to the AC. Disease free survival was not statistically significant when comparing both histological types CCE vs AC (65% vs. 66%, $p = 0.819$). The overall survival was statistically significant between the CCE and AC (65% vs. 78%, $p = 0.002$). The prognostic factors in the multivariate analysis for overall survival were histological type $p = 0.04$, Clinical stage $p < 0.01$, response to treatment $p < 0.001$.

Conclusion: The histological type adenocarcinoma has a better overall survival compared to squamous cell carcinoma (HR = 0.64), there is no difference in terms of disease-free survival in both histological types.

Keywords: survival, cervical cancer, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma

I. INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la organización Mundial de la Salud (**OMS**), las Enfermedades crónicas son responsables de la mayor mortalidad en el mundo ocasionando 41 millones de defunciones cada año aproximadamente; dicha cifra equivale un 71% del total de las defunciones que se producen en el mundo. Además de liderar la mortalidad, se ha descrito que las dos terceras partes de dichas defunciones se producen en países de medianos y bajos recursos. Es primordial recalcar que dentro de estas enfermedades crónicas la que lidera está lista son las cardiovasculares y en segundo lugar el cáncer. Sin embargo, se espera que en los próximos años el cáncer pase a liderar dicho ranking. (1) (2) (3)

El cáncer es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo según la OMS, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Es considerado como la primera o segunda causa de mortalidad en 91 países de los 172 y es la tercera o cuarta causa de mortalidad en los 22 países restantes. La incidencia y mortalidad por cáncer en general se ha ido incrementando rápidamente en los últimos años, las razones para poder explicar estas tendencias son sumamente complejas, pero quizá sea un reflejo del envejecimiento y del crecimiento de la población. La incidencia en general en el 2018 es de 18 millones aproximadamente y la mortalidad es de 9,6 millones en ambos sexos, en las mujeres la incidencia es de 8,6 millones y la mortalidad es de 4,2 millones. Actualmente el cáncer de cuello uterino se ubica en cuarto lugar tanto en incidencia como en mortalidad de los diferentes tipos de cáncer en todo el mundo, sin embargo, en países de bajos recursos, ocupa el primer o segundo lugar tanto en incidencia como en mortalidad conjuntamente con el cáncer de mama; es fundamental recalcar que es la principal causa de muerte en 42 países y es el cáncer más diagnosticado en 28 países, se ha estimado que 527,600 casos de cáncer de cérvix y 265,700 muertes ocurrieron en 2018 en todo el mundo (4) (5). En Latino América y el Caribe se diagnosticaron 56,187 nuevos casos de cáncer de cérvix y fallecieron 28,318 pacientes, ocupando el tercer y cuarto lugar en incidencia y mortalidad respectivamente por cáncer en la población femenina, en el Perú se diagnosticaron

4,103 nuevos casos de cáncer de cérvix y fallecieron 1,836 en el 2018 ocupando el segundo y tercer lugar en incidencia y mortalidad respectivamente por cáncer en la población femenina de nuestro país. (5)

En cuanto a la histología del cáncer de cérvix, según La OMS, las variantes histológicas más importantes de cáncer de cuello uterino son de estirpe epitelial; dentro de los sub tipos histológicos epiteliales, el carcinoma de células escamosas es más frecuente representando aproximadamente el 75% de todos los casos de cáncer de cérvix comparado con el adenocarcinoma. Sin embargo, en las últimas décadas la tasa de incidencia relativa de adenocarcinoma, se ha incrementado poco a poco llegando hasta un 10-25% de todos los cánceres de cérvix, la cual es significativamente alto confrontado con un 5 a 10% reportado en la década del 70. Sin embargo, algunos estudios han reportado que la tasa de incidencia tanto absoluta como relativa ha disminuido de carcinoma de células escamosas en países desarrollados; en contraparte, las tasas de incidencia absoluta y relativa del adenocarcinoma han ido incrementándose en las últimas décadas. (6-7). En 13 países de Europa se realizó un estudio, el cual mostró que hay un aumento significativo de las tasas de incidencia de adenocarcinoma de un 2% por año aproximadamente. Las razones para este incremento de la incidencia son poco claras, presentándose especialmente en mujeres jóvenes. Algunos factores de riesgo tienen un rol fundamental en el incremento de dicha incidencia, uno de los principales es el subtipo de VPH, existen otros entre ellos el uso de anticonceptivos orales, diabetes, nuliparidad, etc. los cuales son controversiales. (8) (9) Los factores de riesgo para el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma de cérvix son similares, dentro de la literatura se reportan: la infección por Virus del Papiloma Humano, número de parejas sexuales, edad temprana del inicio de relaciones sexuales, nivel socio económico bajo, fumar, VIH positivo, uso prolongado de anticonceptivos orales, obesidad. (10)

Nuestro conocimiento para el adecuado manejo de cáncer de cérvix generalmente se basa en estudios de pacientes con diagnóstico de carcinoma de células escamosas; dichos resultados se han extrapolado, recibiendo el mismo tipo

de tratamiento para ambos tipos de cáncer de cérvix a pesar de ser histologías distintas. (21) Desafortunadamente existe muy pocos estudios de preferencia prospectivos que se hayan centrado en el adenocarcinoma específicamente, como consecuencia de esto, podríamos inferir que nuestro conocimiento de la historia natural y del manejo óptimo es muy limitada. (11)

El comportamiento de los tipos histológicos adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas en cáncer de cérvix son diferentes, esto se ha visto reportado en distintos tópicos como epidemiología, etiología, patrones de falla, respuesta a tratamiento y sobrevida (11).

Respecto a la etiología, el cáncer de cérvix se encuentra relacionado con la presencia y persistencia del virus de papiloma humano de alto riesgo; el ADN del virus del papiloma de alto riesgo se detecta en aproximadamente en un 100% de los carcinomas de células escamosas, mientras que en el adenocarcinoma la prevalencia es mucho menor, la cual oscila desde el 62% a un 100% dependiendo de la región geográfica y subtipo de tumor; es fundamental recalcar que las copias del ADN del virus de papiloma humano en los adenocarcinomas son bajos comparado con el carcinoma de células escamosas; al usar técnicas moleculares más sensibles (reacción en cadena de polimerasa) se demostró que la presencia del virus de papiloma humano está presente en un 80% a 100% en los sub tipos: endocervical usual, endometroide e intestinal; en los sub tipos no mucinosos como el adenocarcinoma de células claras, serosas y mesonéfrica el ADN del virus del papiloma humano solo se detecta muy raramente; pero por otro lado en el tipo gástrico que incluye un adenocarcinoma de desviación mínima en este caso particular no sé relacionada con la infección por el virus papiloma humano. (12)(13)(14) (15)

Respecto a las lesiones precursoras dichas lesiones premalignas del carcinoma de células escamosas se originan en la zona de transición, definida como la unión anatómica entre las células escamosas del ectocérvix y las células columnares del endocérvix, en contraparte el adenocarcinoma se origina en las células endocervicales; por lo que la detección por papanicolaou en el

adenocarcinoma es mucho más difícil. Las lesiones de estirpe escamosa se diseminan frecuentemente por contigüidad o extensión directa a diferencia de las lesiones glandulares como adenocarcinoma lo hace por “saltos”; otra de las diferencias entre los tipos histológicos se hacen evidentes en la sintomatología generalmente el adenocarcinoma es asintomático, presencia de flujo blanquecino acuoso sin mal olor o hemorragia uterina anormal leve; todo lo contrario con el carcinoma de células escamosas cuya hemorragia uterina es en mayor volumen y el flujo vaginal es algo mal oliente. (7-11).

En cuanto a la edad de presentación se han descrito que el adenocarcinoma se presenta con mayor predisposición en pacientes más jóvenes (16) (17). Los patrones de metástasis son diferentes en ambos tipos histológicos, se han publicado estudios donde evidencian que los adenocarcinomas son considerados más agresivos y las metástasis a distancia son mucho más prevalentes comparado con el carcinoma de células escamosas. Además, hay estudios que reportan que el adenocarcinoma tiene más tasa de metástasis ovárica; por lo que, la preservación ovárica en pacientes jóvenes es discutida en especial en cáncer de cérvix en estadios tempranos (18); se ha descrito en la literatura revisada que las tasas de metástasis ganglionar es mucho mayor en adenocarcinoma (20). Es vital recalcar que el compromiso ganglionar por metástasis es de peor pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix (22) hasta hace algunos años no se consideraban el compromiso ganglionar para el estadiaje. Actualmente la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) considera el estatus ganglionar para el estadiaje en cáncer de cérvix, estadio IIIC1 y IIIC2 en pacientes con compromiso ganglionar pélvico y paraaórtico respectivamente. (19).

Del mismo modo como hay diferente comportamiento en los patrones de metástasis, hay estudios que reportan que las tasas de respuesta son mucho menores en adenocarcinoma. Por lo que, existe mayor probabilidad de persistencia de enfermedad, debido a que el adenocarcinoma es más radio resistente. (21) Es trascendental mencionar que las tasas de recurrencia son mucho mayor en adenocarcinoma, la sobrevida libre de enfermedad como la sobrevida global es peor

en adenocarcinoma reportando una diferencia del 10% a un 20% de sobrevida global en 5 años cuando se comparan ambos tipos histológicos. Dentro de los principales factores pronósticos o de riesgo asociados con la pobre sobrevida en el cáncer de cérvix tenemos el tipo histológico, grado tumoral, tamaño del tumor, compromiso ganglionar, permeación linfo-vascular en etapas tempranas, compromiso parametrial, entre otros. (14,18, 21, 23, 24, 26)

Con respecto al tratamiento las guías internacionales consideran para cáncer cervical existen tres pilares fundaméntales: cirugía, radioterapia y quimioterapia. En estadios tempranos (IA1 IA2, IB1, IB2, IIA1), el manejo quirúrgico es el Gold estándar, sin embargo en pacientes con comorbilidades la radioterapia es una opción. En los estadios clínicos localmente avanzados (IB2, IIB, III y IVA) el tratamiento concurrente con Quimioterapia-Radioterapia es el gold estándar. En estadio IVB el tratamiento es a título paliativo con radioterapia y quimioterapia según el estado general de las pacientes, cuyo objetivo primordial en este estadio es mejorar la calidad de vida y aliviar la sintomatología (11,16 ,25)

ERIKO YOKOI *et al* 2016, publica una investigación de pacientes con cáncer de cérvix en estadios localmente avanzados, donde compara el tratamiento en pacientes con carcinoma de células escamosas con el adenocarcinoma/adenoescomoso; atendidos en el Hospital Universitario de Osaka desde 1993 hasta el 2014. En dicho artículo se reporta un 9.6 % de pacientes con histología de adenocarcinoma/adenoescomoso comparado con un 90.4 % con histología de carcinoma de células escamosas. La tasa de respuesta completa es de 88.9 % en el carcinoma de células escamosas comparado con el 66.7 % del adenocarcinoma/adenoescomoso. Respecto al análisis de sobrevivencia encuentra que la sobrevida en le adenocarcinoma/adenoescomoso es mucho menor comparado con el carcinoma de células escamosas, tanto en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global; la tasa de sobrevida global en 5 años es de 26.7 % para el adenocarcinoma/adenoescomoso y del 58.6 % en el carcinoma de células escamosas. El tipo de tratamiento, respuesta incompleta y el tipo histológico son factores independientes de pronóstico negativo para la sobrevida libre de

enfermedad. El HR en el tipo histológico es de 1.94, IC 95% (1.07 a 3.35), $p = 0.031$; lo que nos indica que el adenocarcinoma tiene 94% más probabilidad de fallecer comparado con el carcinoma de células escamosas. (26)

PETER G ROSE *et al* 2014 En este estudio se analizaron 5 ensayos clínicos del GOG (**GINECOLOGY ONCOLOGY GROUP**) de forma retrospectiva, en donde se compara el tratamiento entre adenocarcinoma/adenoescomoso con el carcinoma de células escamosas en pacientes con estadios localmente avanzados. En la población estudiada se encontró que el 89.1 % de pacientes tenían histología de carcinoma de células escamosas y el 10.9 % tenían histología de adenocarcinoma/adenoescomoso. Las tasas de supervivencia global son menores en el adenocarcinoma/adenoescomoso comparado con el carcinoma de células escamosas siendo estadísticamente significativas ($p= 0.04$) en aquellos pacientes que son tratados con Radioterapia solo. Sin embargo, en el tratamiento concurrente con quimioterapia más radioterapia estas diferencias no son significativas ($p=0.45$). (27)

1.1 Enunciado del problema:

¿Cuál es la sobrevida de pacientes con cáncer de cérvix según el tipo histológico: adenocarcinoma comparado con el carcinoma de células escamosas?

1.2 Objetivos:

1.2.1 General:

Comparar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con cáncer de cérvix según el tipo histológico: adenocarcinoma comparado con el carcinoma de células escamosas.

1.2.2 Específicos:

- Determinar la sobrevida global en pacientes con adenocarcinoma.
- Determinar la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con adenocarcinoma.
- Determinar la sobrevida global en pacientes con carcinoma de células escamosas.
- Determinar la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con carcinoma de células escamosas.

1.3 Hipótesis:

1.3.1 Hipótesis Nula

H0: El adenocarcinoma tiene igual sobrevivencia comparado con el carcinoma de células escamosas en pacientes con cáncer de cérvix

1.3.2 Hipótesis alternativa

H1: El adenocarcinoma tiene menor sobrevivencia comparado con el carcinoma de células escamosas en pacientes con cáncer de cérvix.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, longitudinal analítico cuyos datos fueron obtenidos de los registros de Historias clínicas del Instituto Nacional de Neoplásicas Lima (INEN) durante el periodo 2010 – al 2014 con seguimiento hasta enero del 2020, de las pacientes que se atendieron en el consultorio externo de Ginecología con diagnóstico de cáncer de cérvix tipo histológico: adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas. Además, se verificó que tengan estudio histológico de la institución (INEN).

2.2 Población, Muestra y muestreo

2.2.1 Población universo

La población universo son todas las historias clínicas del departamento de cirugía ginecológica del INEN, con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de cérvix con tipo histológico: adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas. Con estudio histológico de la institución (INEN).

2.2.3 Población de estudio

Historias clínicas de las pacientes atendidas en el consultorio externo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - Lima durante el periodo 2010 – enero 2020 con diagnóstico de cáncer de cérvix con tipo histológico de adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas. Con histología de la institución.

2.3 Criterios de selección

2.3.1 Criterios de inclusión

- ✓ Historia clínica completa.
- ✓ Informe de patología de INEN: adenocarcinoma primario de cérvix uterino.
- ✓ Informe de patología de INEN: carcinoma de células escamosas primario de cérvix uterino.
- ✓ Recibió tratamiento completo en el INEN.
- ✓ Periodo de seguimiento mínimo de 6 meses.

2.3.2 Criterios de exclusión

- ✓ Cualquier histología diferente a adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas primario de cérvix uterino.
- ✓ Antecede de cáncer ginecológico.
- ✓ Antecedente de radiación en la zona pélvica.
- ✓ Pacientes Histerectomizadas.

2.4 Muestra y Muestreo

2.4.1 Unidad de Análisis:

Estuvo constituido por cada Historia clínica de las pacientes con histología cervical de adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas del servicio de ginecología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – Lima durante el periodo 2010 – al 2014

2.4.2 Unidad de Muestreo:

Estuvo constituido por cada Historia clínica de las pacientes con histología cervical de adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas del servicio de ginecología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – Lima durante el periodo 2010 – al 2014, que cumplan con los criterios de selección.

2.4.3 Técnica de muestreo:

El muestreo fue probabilístico de tipo aleatorio simple sin reemplazo escogiendo un número al azar para el año desde el 2010 hasta 2014. Se escogió un año al azar (2010), se procedió a ubicar las Historias Clínicas de las pacientes con histología cervical informadas como adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas. Iniciando el primer día del mes de enero del año seleccionado al azar (2010). Se revisaron todas las historias clínicas sin excepción consecutivamente hasta completar la muestra, se verificó que cumplan los criterios de inclusión y exclusión hasta completar el número de muestra requerido.

2.4 Tamaño de muestra

2.4.1 Cálculo del tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la siguiente formula:

$$n = \frac{(CTR + 1)^2(K)}{C(TR - 1)^2}$$

En donde:

n= Número de pacientes en ambos grupos.

K = $(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2$ con un α al 95% y β al 80%.

TR= Tasa de riesgo medio o Hazard Ratio (1.4).

C= Relación de casos en cada grupo (4:1).

Reemplazando tendremos:

$$n = \frac{(4(1.4) + 1)^2((1.96 + 0.842)^2)}{4(1.4 - 1)^2}$$

n= 558

138 con histología de adenocarcinoma.

420 con histología de carcinoma de células escamosas.

2.4.2 Consideraciones operativas para alcanzar el tamaño de muestra a analizar

En estudios previos la tasa de riesgo es de 1.2 a 1.6 en sobrevida de adenocarcinoma comparado con el carcinoma de células escamosas, por lo que en el presente trabajo nos planteamos encontrar un 1.4 de riesgo, con un nivel de confianza de 95% y un poder del 80% además la relación de carcinoma de células escamosas con adenocarcinoma de 4 a 1

2.5 Definición operacional de las variables dependiente y covariable principal.

2.5.1 Variable dependiente:

Sobrevida global y supervivencia libre de enfermedad (tiempo hasta el evento de interés). La supervivencia global (SG), el tiempo de seguimiento se calculó desde la fecha del tratamiento (el cual fue definido desde la fecha de inicio de tratamiento) hasta la fecha de muerte (evento de interés) o fecha de último control si el paciente no presentó el evento de interés. La supervivencia libre de enfermedad (SLE), el seguimiento se calculó desde la fecha inicio de tratamiento hasta la fecha recurrencia (evento de interés), fue definido como una biopsia o citología positiva para cáncer adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas y/o evidencia radiológica de progresión).

2.5.2 Covariable principal.

Tipo histológico de cáncer de cérvix: adenocarcinoma es un tumor que muestra patrones de invasión y diferenciación glandular; carcinoma de células escamosas es un tumor epitelial con patrones de invasión compuesto por células escamosas.

2.5.3 Otras covariables relevantes.

Variable	Dimensión de variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Criterios de medición	Tipo de Variable
Edad	Numérica	Qué edad tiene al momento de ingreso al INEN	cuántos años tiene al momento de ingresar al INEN	Edad en años	Cuantitativa continua
Lugar Procedencia	1 2	Donde vive actualmente	Donde radica al momento de	Lima (1) Provincia (2)	Categórica dicotómica

			ingresar al INEN		
Paridad	1 2	Si la paciente ha tenido hijos	Reporte de la paciente si ha tenido hijos	Nulípara (1) Multípara (2)	Categórica dicotómica
Menarquía	Numérica	Edad de la primera menstruación	A qué edad empezó a menstruar	Edad en años	Cuantitativa continua
Inicio de relaciones Sexuales	Numérica	Edad de inicio de las relaciones sexuales	A qué edad inicio las relaciones sexuales	Edad en años	Cuantitativa continua
Número de parejas sexuales	Numérica	Cuántas parejas sexuales a tenido en toda su vida	Cuántas parejas sexuales a tenido	Numero	Cuantitativa discreta
Tipo histológico	1 2	Presencia de células anormales en biopsia de la muestra de cérvix	Reporte del patólogo	Carcinoma de células escamosas. Adenocarcinoma.	Categórica Dicotómica
Estadio clínico FIGO	1 2 3 4	Identificar en qué etapa clínica está ubicado el cáncer.	Que estadio presenta al ingreso al INEN	FIGO I (1) FIGO II (2) FIGO III (3) FIGO IV (4)	Categórica cualitativa Politómica
Grado de diferenciación	Grado 1 Grado 2	Como se ven las células	Qué grado presenta en	Bien diferenciado	Categórica cualitativa

	Grado 3 Indiferenciado	tumorales al microscopio.	el informe patológico	Moderadamente diferenciado. Pobremente diferenciado. Indiferenciado	Politómica
Tamaño tumoral	Numérica.	Longitud mayor del tumor de cervix en cm.	Que tamaño presenta la lesión en cervix uterino	Medida del tumor en cm.	Cuantitativa continua
Metástasis Ganglionar	1 2	Presencia de células tumorales en los ganglios linfáticos	Si hay adenopatías para aorticas o pélvicas al momento del diagnóstico.	No (1) Si (2)	Categorica Dicotómica
Tratamiento realizado	1 2 3 4 5	Cuál es el tratamiento inicial para los pacientes	Que tratamiento se administró al paciente	Cirugía (1) Cirugía + RT (2) Cirugía +QT-RT (3 QT-RT (4) RT (5)	Categorica cualitativa Politómica
Respuesta al tratamiento	1 2	Resultado del examen al finalizar el tratamiento	Si hay evidencia de enfermedad o no al examen físico después del tratamiento.	Respuesta completa Persistencia de enfermedad.	Categorica Dicotómica

Recurrencia	1 2	Biopsia citología o imagen radiológica positiva.	Evidencia de enfermedad después de 6 meses libres de enfermedad	No recurrió (1) Si recurrió (2)	Categórica Dicotómica
Lugar de la recurrencia	1 2 3 4	Donde se realizó la biopsia citología o en imágenes	Donde se ubica la recurrencia.	Ninguna (1) Central (2) Distancia (3) Mixta (4)	Categórica cualitativa Politómica
Número de recurrencias	1 2 3	Numero de recurrencias observadas en cada paciente	Cuantas recurrencias se evidencian	Ninguna (1) Única (2) Múltiple (3)	Categórica Dicotómica

2.6 Procedimientos y técnicas:

1. Se realizó una solicitud para la obtención y revisión de las historias clínicas necesarias de consultorio en el Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas - LIMA, para seleccionar a los pacientes en base a un protocolo de investigación observacional
2. La recolección de datos transcurrió desde el 01 de agosto del 2019 hasta el 31 de enero del 2020
3. Para los con histología de carcinoma de células escamosas , se obtuvieron los números de historias clínicas de la base de datos del servicio de ginecología de dicho hospital y una vez obtenido el permiso del hospital se proporcionó dichos datos al personal archivos para que realice una lista autorizada para la revisión de dichas historias.

4. Para los casos con histología de adenocarcinoma se copia el número de historia y se entregó al personal de archivos para que realice una lista autorizada para la revisión de dichas historias.
5. Luego se procedió a la revisión de historias clínicas de los pacientes con ambas histologías, y se seleccionó a las que contaban con los criterios de inclusión antes mencionada, hasta recolectar la muestra necesaria; los datos fueron anotados en la hoja de recolección de datos (ANEXO 1).
6. La recolección de los datos se realizó de acuerdo con las variables establecidas, dichas variables se codificaron con números, así mismo a las categorías de cada variable se le codificó con números, el registro de las variables y sus categorías se recolectó en una hoja Excel, finalmente se realizó el análisis respectivo en el software R.

2.7 Plan de análisis de datos:

Para el análisis de datos se hizo uso del paquete estadístico software R versión 3.5.1

2.7.1 Estadística descriptiva

Se utilizó las medidas descritas en el resumen reportando la media o mediana para las continuas y las frecuencias o porcentajes para las variables categóricas

2.7.1 Estadística Analítica:

Para el análisis, se utilizó el software estadístico R versión 3.5.1; se reportaron estadísticas descriptivas de las variables; reportando la media o mediana para las continuas y las frecuencias o porcentajes para las variables categóricas. Se realizó un análisis bivariado comparando los grupos de pacientes con histología de adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas. En las variables cuantitativas se utilizó t-student en aquellas que tuvieron distribución normal (para evaluar normalidad se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk), en las que no cumplieron el supuesto de normalidad se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. En las variables

categorías se utilizó el estadístico de Chi-cuadrado siempre y cuando cumplan los supuestos caso contrario se utilizó el test exacto de Fisher.

Antes de realizar el análisis de supervivencia se evaluó el porcentaje de valores perdidos por cada variable, para posteriormente imputar dichos valores con la media o mediana en las cuantitativas y con la moda en las categóricas. En aquellas variables que la tasa de valores perdidos fue mayor a 20 % no se consideró en nuestro análisis (Forma de presentación del tumor).

Finalmente, se estimó la supervivencia global (SG), el tiempo de seguimiento se calculó desde la fecha del tratamiento (el cual fue definido desde la fecha de inicio de tratamiento) hasta la fecha de muerte (evento de interés) o fecha de último control si el paciente no ha presentado el evento de interés. Para la estimación de la supervivencia libre de enfermedad (SLE), el seguimiento se calculó desde la fecha inicio de tratamiento hasta la fecha recurrencia (evento de interés, fue definido como una biopsia o citología positiva para cáncer adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas y/o evidencia radiológica de progresión) o la fecha de muerte o la fecha de último control. Se considera censura aquellos pacientes que no presentaron el evento de interés.

Para estimar las curvas de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y diferencias entre ambos grupos de adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas se evaluaron con la prueba log-rank. Todas las variables estadísticamente significativas se incluyeron para el análisis de múltiples variables. En el análisis multivariado se utilizó el método de riesgos proporcionales de Cox previa evaluación de los supuestos, posteriormente se construyó un modelo donde se incluyeron a todas las aquellas variables que sean estadísticamente significativas en el análisis bivariado. Para la adecuada selección de las variables y poder obtener nuestro mejor modelo se utilizó el procedimiento paso a paso (Stepwise). Se consideró estadísticamente significativo si el $p < 0.05$.

2.8 Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de enfermedades Neoplásicas con carta n° 476-2019-CIEI/INEN. Además, los autores del estudio madre dan la autorización para poder utilizar la base de datos con carta n° 009-2020-DG-DCIR/INEN. Cuenta también con carta de aprobación de Bioética de la universidad Privada Antenor Orrego con n°124-2020-UPAO.

2.9 Justificación y Limitaciones

2.9.1 Justificación

Debido a la existencia de poca literatura acerca del comportamiento del adenocarcinoma, especialmente en ensayos clínicos que comparen con el carcinoma de células escamosas, creemos que las grandes series retrospectivas nos ayudarán a entender el comportamiento de cada uno de estos tipos histológicos y de esa manera estandarizar un manejo adecuado según tipo histológico. Se han publicado múltiples factores pronósticos, tanto para recurrencia como sobrevida y siempre se ha debatido cual es el más importante; por lo que nuestro objetivo es evaluar cuál es el impacto del tipo histológico en sobrevida de pacientes con cáncer de cérvix además comparar los factores pronósticos más importantes en la recurrencia y muerte de cáncer de cérvix por tipo histológico (adenocarcinoma y carcinoma)

2.9.2 Limitaciones

Nuestra principal limitación es que se trata de un estudio retrospectivo, sin embargo, considerando que nuestro estudio es longitudinal y con un tamaño de muestra adecuado para evaluar sobrevida podremos establecer algunos factores de mal pronóstico para la sobrevida, del mismo modo se utilizaron pruebas estadísticas con todos los supuestos para encontrar el mejor modelo y de esta manera las conclusiones se aproximan a la realidad.

III RESULTADOS

Las características clínico patológicas de la población en estudio se muestran en la **tabla 1**. Del total de 558 pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix el 75,27% corresponden al tipo histológico carcinoma de células escamosas (CCE) y el 24,73% a adenocarcinoma (AC). Al comparar ambos tipos histológicos encontramos que la edad, paridad, edad de inicio de relaciones sexuales, el estadio clínico según FIGO, Grado histológico, tamaño tumoral, metástasis ganglionar, tratamiento realizado y respuesta al tratamiento son estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

La media de edad de las pacientes fue 50 años (con un rango de edad que varía de 20 a 87 años); con 52 años de edad promedio para carcinoma de células escamosas y 47 años para adenocarcinoma. En el estadio clínico FIGO los más frecuentes fueron los estadios localmente avanzados (II – III) con un 79.9 % mientras que el estadio temprano (I) se presenta en un 18.46 %. El estadio II es más frecuentes tanto en el CCE como en el AC con 56.9 % y un 52.17 % respectivamente.

El grado histológico medianamente diferenciado (G2) se encontró en un 59.14 % del total de pacientes seguido del indiferenciado con un 18.64 %, esto también se replica por tipo histológico siendo el G2 con un 63.57 % en al CCE y un 45.65 % en el AC.

La radioterapia (RT) fue el principal tratamiento encontrándose un 40.68 %, en segundo lugar, el tratamiento concurrente con quimioterapia - radioterapia (QT +RT) con un 36.38 % del total. En la respuesta al tratamiento los pacientes con respuesta completa representan el 62.67 % comparado con un 33.33 % que presentan persistencia de la enfermedad, dicha persistencia se evidencia en un 36.19 % en los pacientes con CCE comparado con un 24.64 % del AC.

La mayor proporción de pacientes son multíparas encontrando un 98.75 % del total, las pacientes de provincia representan el 80.02 % siendo un 87.14% del tipo CCE y con un 82.61 % del AC. Se encontró que la edad promedio de inicio de relaciones sexuales es de 17 años (con un rango entre 11-39); En cuanto al tamaño tumoral fue promedio de 4cm (con un rango entre 1 a – 4cm). El 26.7% de los

pacientes presentaron metástasis ganglionar, encontrándose que en el CCE se presenta en un 29.4 % comparado con un 19.85 % en el AC.

Encontramos algunas variables que no presentaron significancia estadística como: edad de menarquia con un promedio de 13 años (9 – 21), número de parejas sexuales con promedio de 2 (1 – 10). En la forma de presentación del tumor al examen clínico la más frecuente fue exofítico con un 52.87 %, cabe recalcar que por la alta tasa de no registros (27.78 %) dicha variable no lo hemos considerado para el análisis como factor predictor de sobrevida libre de enfermedad ni sobrevida global. Referente al lugar de la recurrencia la mayor proporción presenta recurrencia a distancia con un 18.46 %, seguido de la mixta (central más distancia) con un 11.83 %. El 24.55 % presentaron una única recurrencia y el 12.71 % múltiples recurrencias.

En la **tabla 2** observamos la probabilidad de supervivencia a libre de enfermedad por tipo histológico, observando que a partir de los 12 meses disminuye gradualmente por año de manera similar en ambos tipos histológicos (CCE y AC) dicha probabilidad de sobrevida libre de enfermedad no es estadísticamente significativo con un $p = 0.819$. Mientras que, la probabilidad de sobrevida global mostrada en la **tabla 3** es estadísticamente significativo con un $p = 0.002$, dicha diferencia en ambos tipos histológicos se observa desde los 12 primeros meses de seguimiento siendo más marcada dicha diferencia a los 60 meses con un 65 % para el CCE comparado con un 78 % para el AC.

Al analizar la sobrevida global gráficamente mediante el estimador de Kaplan-Meier vemos que es constante los 12 primeros meses, para luego iniciar una caída creciente gradual hasta los 60 meses, encontrando que la sobrevida global de los pacientes con cáncer de cérvix en el presente trabajo es aproximadamente de 70 % (**grafico 1**). Al comparar la sobrevida global por tipo histológicos se evidencia que hay diferencias estadísticamente significativas con un $p = 0.002$, visualizándose que las pacientes con carcinoma de células escamosas tienen menor sobrevida global comparado con el adenocarcinoma, sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas en la sobrevida libre de enfermedad con un $p = 0.819$. (**Grafico 2**).

Para visualizar el riesgo acumulado de morir utilizamos el estimador de Nelson-Aalen (**Grafico 3**), encontrando que hay mayor probabilidad de morir en pacientes con CCE comparado con el AC, dichos hallazgos guardan relación con el grafico previo. Así mismo, se visualiza que no hay diferencias en el riesgo de recurrencia en la sobrevida libre de enfermedad.

Se observa que en estadio clínico FIGO (**Grafico 4**) si hay diferencias en la sobrevida Global con un $p = < 0.001$, mientras que en el grado histológico no se encontró diferencias con un $p = 0.683$. Así como en los pacientes con metástasis ganglionar (**Grafico 5**) hay una franca diferencia en la sobrevida global en los pacientes con metástasis comparado con los que no tuvieron metástasis al momento del diagnóstico con un $p = < 0.001$.

En el tratamiento realizado (**Grafico 6**) en pacientes hay diferencias estadísticamente significativas con un $p = < 0.001$ siendo las pacientes que tienen tratamiento concurrente con quimioterapia más radioterapia las que tienen peor sobrevida y aquellas que se les realizó cirugía como único tratamiento tienen mejor sobrevida. También aquellas pacientes que tienen persistencia de enfermedad la sobrevida global es muy pobre comparado con las que tienen una respuesta clínica completa con un $p = < 0.001$.

En el **grafico 7** se compara la sobrevida global en los pacientes de acuerdo al lugar de recurrencia observando que los que tienen recurrencia a distancia tienen sobrevida, del mismo modo, aquellas pacientes con recurrencia múltiples la sobrevida global es menor. En ambos casos son estadísticamente significativos con un $p < 0.001$.

El análisis univariado de los factores pronósticos en sobrevida libre de enfermedad **Tabla 4** se observa que edad de menarquia, edad de inicio de relaciones sexuales, estadio clínico, tamaño tumoral, metástasis ganglionar, tipo de tratamiento realizado, respuesta al tratamiento, lugar de recurrencia y número de recurrencias son estadísticamente significativas. En cuanto al estadio clínico se observa que las pacientes que se encontraron en el estadio clínico FIGO: IV, III y II tienen 18.19, 9.07 y 3.11 veces mayor riesgo de recurrencia respectivamente comparado con el estadio clínico I. Respecto al tamaño tumoral conforme aumenta en 1 cm la medida del tumor

la probabilidad de recurrencia aumenta en un 72%. Aquellas pacientes que presentaron metástasis ganglionar el riesgo de recurrencia es de 9.73 veces comprado con los pacientes que no presentaron metástasis ganglionar.

En el tipo de tratamiento las pacientes que recibieron tratamiento con QT-RT, Cirugía + QT-RT, RT y Cirugía + RT tienen 25.8, 21.82, 9.28 y 8.89 veces más riesgo de recurrir comparado con aquellas pacientes que solamente se les realizó cirugía como tratamiento. Los que presentaron recurrencia mixta, central y a distancia tienen 474.74, 343.89 y 218.72 veces más riesgo de recurrencia comparado con aquellas pacientes que no presentaron recurrencia.

Llama la atención que el tipo histológico no es estadísticamente significativo para la sobrevida libre de enfermedad $p=0.825$, teniendo igual riesgo de recurrencia en ambos tipos histológicos.

En el análisis multivariado **Tabla 5** los resultados con respecto a la sobrevida libre de enfermedad muestran que lugar de recurrencia muestra significancia estadística. La edad de la menarquia, tipo histológico y estadio clínico FIGO III muestran una significancia marginal que se deberá tener en cuenta para la interpretación.

El análisis univariado para los factores pronósticos en la sobrevida global se muestran en la **Tabla 6** la edad y el inicio de relaciones sexuales, tipo histológico, estadio clínico, tamaño tumoral, metástasis ganglionar, tratamiento realizado, respuesta al tratamiento, lugar de procedencia y número de recurrencias mostraron significancia estadística. Se encontró que los pacientes con AC presentan mayor sobrevida global comparado con el CCE, un paciente con AC tiene 47 % menos probabilidad de morir comparado con el CCE. En el estadio clínico FIGO IV, III, y II tienen 26.30, 15.47 y 5,06 veces más riesgo de morir comparado con los pacientes los pacientes en estadio clínico FIGO I. Respecto al tamaño tumoral conforme aumenta en 1 cm la medida del tumor la probabilidad de morir aumenta en un 94 %. Aquellas pacientes que presentaron metástasis ganglionar el riesgo de fallecimiento es de 5.78 veces comprado con los pacientes que no presentaron metástasis ganglionar. En el tipo de tratamiento las pacientes que recibieron tratamiento con QT-RT, RT, Cirugía + RT y Cirugía + QT-RT tienen 13.08, 7.83, 4.29 y 2.83 veces

más riesgo de morir comparado con aquellas pacientes que solamente se les realizó cirugía como tratamiento primario. Las pacientes que presentan persistencia de enfermedad después de culminar el tratamiento tienen 2.73 veces más riesgo de fallecer comparado con las que presentan respuesta completa. Aquellas pacientes con recurrencia mixta (central + distancia), a distancia y central tienen 17.43, 10.95 y 9.22 veces más riesgo de fallecer comparado con aquellas pacientes que no han presentado recurrencia, además aquellas pacientes con recurrencia múltiple y única tienen 17.20 y 9.99 veces más riesgo de fallecer comparado con las que no tienen ninguna recurrencia.

Al realizar el análisis multivariado **Tabla 7** encontramos que tanto inicio de relaciones sexuales, tipo histológico, estadio clínico FIGO y respuesta al tratamiento son estadísticamente significativas. Las variables lugar de recurrencia como número de recurrencias si bien son escogidas en el modelo ya no muestran significancia estadística.

El tipo histológico AC tiene un 36 % menor riesgo de fallecer comparado con el CCE ajustado por las covariables, el estadio clínico FIGO IV, III y II tienen un 4.27, 3.54 y 2.45 veces más riesgo de fallecer comparado con el estadio clínico FIGO I. Así mismo, la persistencia al finalizar el tratamiento tiene un 7.97 riesgo de fallecer comparado con las pacientes que muestran respuesta completa.

IV DISCUSION

En el presente estudio de pacientes con cáncer de cérvix encontramos que el tipo histológico adenocarcinoma tiene mejor tasa de sobrevida global en 5 años comparado con el carcinoma de células escamosas, dicha sobrevida global es de 78 % comparado con el 65 % respectivamente siendo estadísticamente significativo ($p=0.002$). Además, en el análisis multivariado en sobrevida global se encuentra como factor pronóstico independiente el tipo histológico encontrando un 36 % menor riesgo de fallecer en AC comparado con el CCE ($p= 0.04$). Al realizar el análisis multivariado en sobrevida libre de enfermedad no hubo diferencias estadísticamente significativas por un escaso margen. Sin embargo, se podría considerar como significancia estadística marginal ($p= 0.08$).

Los hallazgos previos concuerdan con un estudio realizado donde evalúan 11839 pacientes con cáncer de cérvix, de los cuales 66.9 % tienen histología de CCE y 33.1 % histología de AC, encontrando que el tipo histológico es un factor pronostico independiente para la sobrevida libre de enfermedad como la sobrevida global. El AC tiene 8 % menos riesgo de recurrencia comparado con el CCE, aunque no fue estadísticamente significativo; mientras que, en la sobrevida global encuentran que el AC tiene un 17 % menor riesgo de fallecimiento comparado con el CCE siendo esta diferencia estadísticamente significativa ⁽²²⁾.

Otro autor evalúa 11951 pacientes con cáncer de cérvix de los cuales el 69 % corresponden a CCE y 20% al AC, no encuentra diferencias significativas en la sobrevida global a los 5 años en el tipo histológico AC comparado con el tipo histológico CCE con un 65 % vs 64 % respectivamente ⁽²⁸⁾. En otro estudio se evalúa el tratamiento adyuvante en pacientes con AC/ASC comparado con el CCE, donde evalúan 135 pacientes en estadios IB IIB a quienes se les realizó cirugía y posteriormente se les indico tratamiento adyuvante, no encuentra diferencias significativas en la sobrevida global comparando el CCE con el AC ($p= 0.159$) en el grupo tratado con QT – RT concurrente. ⁽²⁹⁾

Sin embargo, existe publicaciones donde evalúan el pronóstico del tipo histológico en cáncer de cérvix y encuentran que el CCE tiene mejor sobrevida comparado con el AC, entre ellos un estudio evalúa una base de datos de Korea con un total de 80766 pacientes de los cuales el 79.9 % eran de histología CCE, el 9 % del tipo histológico AC, en dicho estudio encuentran diferencias significativas en la sobrevida global y el AC tiene peor pronóstico comparado con el CCE ⁽³⁰⁾. En otro estudio evalúan a 815 pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado donde comparan los diferentes tratamientos en cada tipo histológico. Encontrando peor sobrevida global en los pacientes con AC en los 3 años y los 5 años de seguimiento comprado con el CCE ⁽¹⁶⁾. En otro trabajo se revisó 1197 historias de pacientes con cáncer de cérvix a quienes se les realizo histerectomía radical tipo III mas linfadenectomía pélvica bilateral de los cales el 87 % son CCCE y el 12.9 % son AC encuentra diferencias en sobrevida global. Reportando que el AC tiene peor sobrevida comparado con el CCE, dicha sobrevida al estratificar por estadio clínico encuentra que hay diferencias en los estadios II más no en estadios IB. ⁽¹⁸⁾

Las diferencias encontradas en nuestro trabajo quizá se podrían explicar considerando que en nuestro análisis solamente incluimos solamente al tipo histológico adenocarcinoma, estos hallazgos se corroboran en los trabajos mencionados previamente que no encuentran diferencias en ambos tipos histológicos o caso contrario hay mejor sobrevida en AC. A diferencia de aquellos los trabajos que encuentran diferencias a favor de CCE al analizar los datos comparan el CCE con el AC/ASQ (adenocarcinoma/ adenoescamoso). ^(26,27)

Otra posible explicación de nuestros hallazgos donde el AC tiene mejor pronóstico en sobrevida global, podría deberse a que en el presente estudio los estadios avanzados III - IV se encuentran en mayor proporción en los pacientes con tipo histológico CCE comparado con el AC (30 % vs 13 %); Esto debido a que el estadio clínico es un factor predictor independiente de la sobrevida en pacientes con cáncer de cérvix ⁽⁸⁾. El tamaño tumoral se relaciona directamente con el estadio clínico y a mayor tamaño peor pronóstico, encontrando que en los pacientes con

CCE el tamaño tumoral es mayor comparado con el AC (3.4 cm vs 3 cm) lo que hace posible explicar el mejor pronóstico en el AC en nuestro estudio.

Como es conocido la presencia de metástasis en ganglios es un predictor de la sobrevida en pacientes con cáncer de cérvix (20). Esto explicaría porque en nuestro trabajo encontramos mejor sobrevivencia en las pacientes con AC debido a la menor tasa de metástasis ganglionar comparado con el CCE (29 % vs 19 %). Nuestros hallazgos no concuerdan con los otros estudios donde encuentran mayor tasa de metástasis ganglionar en el adenocarcinoma y esto llevaría a una peor sobrevida (22).

También la tasa de persistencia al finalizar el tratamiento es un factor predictor para la sobrevida, se ha tratado de explicar que los pacientes con AC tienen menor tasa de respuesta esto debido a su quimio - radio resistencia (21). Sin embargo, en nuestro trabajo encontramos que los pacientes con tipo histológico de CCE tienen mayor tasa de persistencia comparado con el AC (36 % vs 24 %) esto explicaría que la sobrevida sea menor en pacientes con CCE.

V CONCLUSIONES

En el presente estudio existe evidencia de:

- ✓ Existe diferencia en cuanto a la sobrevida global, encontrándose mejor sobrevivencia global en pacientes con AC comparado con el CCE

- ✓ No existe diferencia en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad al comparar ambos tipos histológicos CCE vs AC.

VI RECOMENDACIONES

- ✓ Nuestro trabajo es un estudio retrospectivo dicho diseño en el cual se pueden generar sesgos de información debido a la recopilación de datos incompletos; por eso es necesario realizar trabajos de forma de forma prospectiva.
- ✓ De manera global la mayor parte de los casos de cáncer de cérvix en este estudio son en estadios avanzados II, III; por lo que es importante la capacitación del personal de salud para en detección en estadios tempranos para no afectar la supervivencia global de estos pacientes
- ✓ Es importante la promoción primaria de la salud con respecto al cáncer de cérvix y concientizar que el principal factor de riesgo es el masculino, al igual que la prevención secundaria promoviendo la detección oportuna y seguimiento en caso de algún hallazgo para un tratamiento optimo y así reducir la mortalidad

VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data: | NCD mortality and morbidity [Internet]. WHO. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/
2. Piñeros M, Znaor A, Mery L, Bray F. A Global Cancer Surveillance Framework Within Noncommunicable Disease Surveillance: Making the Case for Population-Based Cancer Registries. *Epidemiol Rev.* 1 de enero de 2017;39(1):161-9.
3. Grau Abalo JA. Enfermedades crónicas no transmisibles: Un abordaje desde los factores psicosociales. *Salud Soc.* agosto de 2016;7(2):138-66.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin.* 2018; 68:394-424.
5. GLOBOCAN 2018, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: International Agency for Research on Cancer; 2018. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 15/03/2019
6. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition - WHO - OMS - [Internet]. [citado 15 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4006#>
7. Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol.* marzo de 2019;135:103-14.
8. Glaze S, Duan Q, Sar A, Lee S, Köbel M, Park E, et al. FIGO Stage Is the Strongest Prognostic Factor in Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 19 de abril de 2019 [citado 15 de agosto de 2019];0(0). Disponible en: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(19\)30084-2/abstract](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(19)30084-2/abstract)

9. Williams NL, Werner TL, Jarboe EA, Gaffney DK. Adenocarcinoma of the Cervix: Should We Treat It Differently? *Curr Oncol Rep.* abril de 2015;17(4):17.
10. Stolnicu S, Hoang L, Soslow RA. Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix. *Virchows Arch [Internet]*. 17 de junio de 2019 [citado 15 de agosto de 2019]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00428-019-02601-0>
11. Wu S-Y, Huang E-Y, Lin H. Optimal treatments for cervical adenocarcinoma. *Am J Cancer Res* 2019;9(6):1224-1234.
12. Rodríguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen RD, Torné A, Martínez S, Fusté P, Pahisa J, Marimon L, Ordi J, del Pino M. HPV negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG.* 2015; 122:119–127.
13. on behalf of the RIS HPV TT study group, Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, et al. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol.* diciembre de 2014;27(12):1559-67.
14. Holl K, Nowakowski AM, Powell N, McCluggage WG, Pirog EC, Collas De Souza S, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study: HPV in cervical glandular neoplasias. *Int J Cancer.* 15 de diciembre de 2015;137(12):2858-68.
15. Hodgson A, Park KJ, Djordjevic B, Howitt BE, Nucci MR, Oliva E, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification: Validation and Interobserver Reproducibility. *Am J Surg Pathol.* enero de 2019;43(1):75-83.
16. Hu K, Wang W, Liu X, Meng Q, Zhang F. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix after definitive radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy. *Radiat Oncol.* diciembre de 2018;13(1):249.

17. Zhou J, Wu S-G, Sun J-Y, Li F-Y, Lin H-X, Chen Q-H, et al. Comparison of clinical outcomes of squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix after definitive radiotherapy: a population-based analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. enero de 2017;143(1):115-22.
18. Jung EJ, Byun JM, Kim YN, Lee KB, Sung MS, Kim KT, et al. Cervical Adenocarcinoma Has a Poorer Prognosis and a Higher Propensity for Distant Recurrence Than Squamous Cell Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. julio de 2017;27(6):1228-36.
19. Jiao X-B, Hu J, Zhu L-R. The Safety of Ovarian Preservation in Early-Stage Adenocarcinoma Compared With Squamous Cell Carcinoma of Uterine Cervix: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Gynecol Cancer*. octubre
20. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. octubre de 2018;143:22-36.
21. Fujiwara H, Yokota H, Monk B, Treilleux I, Devouassoux-Shisheboran M, Davis A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Cervical Adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. noviembre de 2014;24(Supp 3):S96-101.
22. Zhou J, Zhang W-W, Wu S-G, He Z-Y, Sun J-Y, Wang Y, et al. The impact of examined lymph node count on survival in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer Manag Res*. julio de 2017;Volume 9:315-22.
23. Lee J-Y, Kim YT, Kim S, Lee B, Lim MC, Kim J-W, et al. Prognosis of Cervical Cancer in the Era of Concurrent Chemoradiation from National Database in Korea: A Comparison between Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma. Trevino JG, editor. *PLOS ONE*. 14 de diciembre de 2015;10(12):e0144887.
24. Marchetti C, Fagotti A, Tombolini V, Scambia G, De Felice F. Survival and toxicity in neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus definitive chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. febrero de 2020;83:101945.

25. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. enero de 2019;17(1):64-84.
26. Yokoi E, Mabuchi S, Takahashi R, Matsumoto Y, Kuroda H, Kozasa K, et al. Impact of histological subtype on survival in patients with locally advanced cervical cancer that were treated with definitive radiotherapy: adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma versus squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2017 [citado 20 de diciembre de 2019];28(2). Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3802/jgo.2017.28.e19>
27. Rose PG, Java JJ, Whitney CW, Stehman FB, Lanciano R, Thomas GM. Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in Gynecologic Oncology Group trials of cisplatin-based chemoradiation. *Gynecol Oncol*. noviembre de 2014;135(2):208-12.
- 28.- Emmett M, Gildea C, Nordin A, Hirschowitz L, Poole J. Cervical cancer – does the morphological subtype affect survival rates? *J Obstet Gynaecol*. 19 de mayo de 2018;38(4):548-55
- 29.- Seki T, Tanabe H, Nagata C, Suzuki J, Suzuki K, Takano H, et al. Adjuvant therapy after radical surgery for stage IB–IIB cervical adenocarcinoma with risk factors. *Jpn J Clin Oncol*. enero de 2017;47(1):32-8.
- 30.- Lee J-Y, Kim YT, Kim S, Lee B, Lim MC, Kim J-W, et al. Prognosis of Cervical Cancer in the Era of Concurrent Chemoradiation from National Database in Korea: A Comparison between Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma. Trevino JG, editor. *PLOS ONE*. 14 de diciembre de 2015;10(12):e0144887.

VIII ANEXOS

Anexo 1: Instrumento(s) de recolección de los datos

Edad: Numérico

1. Lugar de procedencia

1. Lima

2. Provincias

2. Paridad

1. Nulípara

2. Multípara

3. Menarquia: numérico

4 Inicio de relaciones sexuales numérico

5 Número de parejas sexuales numérico

6. Forma de presentación del tumor

1. no registra

2. Exofítico

3. Endofítico

3. Mixto

7 Tipo histológico

1. carcinoma de células escamosas

2. adenocarcinoma

8. Estadío clínico FIGO

1. I

2. II

3. III

4. IV

9. Grado de diferenciación

1. Bien diferenciado

2. Moderadamente diferenciado

3. Pobremente diferenciado

4. Indiferenciado

10. Tamaño tumoral: Numérica.

11. Metástasis ganglionar

1. No

2. Si

12. Tratamiento realizado

1. Cirugía

2. Cirugía +RT

3. Cirugía + QT +RT

4. QT +RT

5. RT

13. Respuesta al tratamiento

1. Respuesta completa

2. Persistencia de enfermedad.

14. Recurrencia

1. No recurrió

2. Recurrió

15. Lugar de Recurrencia

1. Ninguna

2 Central

3. Distancia

4. Mixta

16. Numero de Recurrencia

1. Ninguna

2. Única

3. múltiple

17. Fecha de ingreso al INEN

18. Fecha de inicio de tratamiento

19. Fecha de recurrencia

20. Fecha de último control

21. Estado al último control

1. Vivo.

2. Muerto.

IX Cuadros y tablas

tabla 1 Características clinicopatológicas de los pacientes con AC y CCE				
		No de pacientes (%)		
	Total 558 (%)	CCE 420 (75.27%)	AC 138 (24.73%)	P
Edad (media / rango)	50 (20-87)	52 ()	47 ()	< 0.001*
Paridad				0.01**
Nulípara	7 (1.25)	2 (0.48)	5 (3.62)	
Múltipara	551 (98.75)	418 (99.52)	133 (96.38)	
Lugar de procedencia				0.23**
Lima	78 (13.96)	54 (12.86)	24 (17.39)	
Provincia	480 (86.02)	366 (87.14)	114 (82.61)	
Edad de Menarquia (media / rango)	13 (9-21)	13.66 ()	13.44 ()	0.2*
Edad de inicio de relaciones sexuales (media / rango)	17 (11-39)	17.6 ()	18.7 ()	0.01*
Número de parejas sexuales (media / rango)	2(1-10)	1.83 ()	1.83 ()	0.76***
Estadio Clínico según FIGO				< 0.001****
I	103 (18.46)	54 (12.86)	49 (1.43)	

II	311 (55.73)	239 (56.9)	72 (52.17)	
III	135 (24.19)	121 (28.81)	14 (10.14)	
IV	9 (1.61)	6 (1.43)	3 (2.17)	
Forma de presentación				0.49**
Exofítico	295 (52.87)	228 (54.29)	67 (48.55)	
Endofítico	47 (8.42)	35 (8.33)	12 (8.7)	
Exo-endofítico	28 (5.02)	23 (5.48)	5 (3.62)	
Microscópico	33 (5.91)	22 (5.24)	11 (7.97)	
NR	155 (27.78)	112 (26.67)	43 (31.16)	
Grado histológico				< 0.001**
G1	47 (8.42)	12 (2.86)	35 (25.36)	
G2	330 (59.14)	267 (63.57)	63 (45.65)	
G3	77 (13.8)	65 (15.48)	12 (8.7)	
Indiferenciado	104 (18.64)	76 (18.1)	28 (20.29)	
Tamaño tumoral en cm. (media / rango)	4(1-4)	3.41 ()	3.09 ()	0.001***
Metastasis ganglionar				0.04**
No	402 (72.4)	293 (70.6)	109 (80.15)	
Si	149 (26.7)	122 (29.4)	27 (19.85)	
Tratamiento realizado				< 0.001**
Cirugía	66 (11.83)	34 (8.1)	32 (25)	
Cirugía + RT	22 (3.94)	17 (4.05)	5 (3.91)	

Cirugía + QT-RT	40 (7.17)	14 (3.33)	26 (20.31)	
QT-RT	203 (36.38)	152 (36.19)	51 (39.84)	
RT	227 (40.68)	203 (48.33)	24 (18.75)	
Respuesta al tratamiento				0.02**
Respuesta completa	372 (66.67)	268 (63.81)	104 (75.36)	
Persistencia	186 (33.33)	152 (36.19)	34 (24.64)	
Lugar de recurrencia				0.16**
Ninguna	352 (63.08)	261 (66.44)	91 (65.94)	
Central	35 (6.27)	22 (5.26)	13 (9.42)	
Distancia	103 (18.46)	83 (19.86)	20 (14.49)	
Mixta	66 (11.83)	52 (12.44)	14 (10.14)	
Número de recurrencias				0.56**
Ninguna	350 (62.72)	260 (61.9)	90 (65.22)	
Única	137 (24.55)	103 (24.52)	34 (24.64)	
Múltiple	71 (12.72)	57 (13.57)	14 (10.14)	

CCE (carcinoma de células escamosas), AC (adenocarcinoma), RT (radioterapia), QT-RT (quimioterapia + radioterapia concurrente), G (grado histológico)

t-student, ** chi-cuadrado, *** U de Mann-Whitney, * Test Fisher**

Tabla 2 Probabilidad de Sobrevida Libre de Enfermedad por tipo Histológico en meses

Meses	SLE				p- valor
	CCE		AC		
	SLE %	95% IC	SLE %	95% IC	
12	86%	0.827-0.893	86%	0.798-0.916	0.819
24	77%	0.734-0.814	76%	0.691-0.835	
36	73%	0.685-0.771	72%	0.650-0.801	
48	68%	0.633-0.724	69%	0.617-0.773	
60	65%	0.602-0.694	66%	0.583-0.744	

Tabla 3 Probabilidad de Sobrevida Global por tipo Histológico en meses

Meses	SG				p- valor
	CCE		AC		
	SG %	95% IC	SG %	95% IC	
12	97%	0.962-0.991	98%	0.966-1.000	0.002
24	87%	0.842-0.906	91%	0.858-0.956	
36	79%	0.749-0.828	88%	0.832-0.939	
48	72%	0.684-0.769	81%	0.757-0.886	
60	65%	0.607-0.698	78%	0.733-0.867	

CCE (carcinoma de células escamosas), AC (adenocarcinoma), SLE (sobrevida libre de enfermedad), SG (sobrevida global) IC (intervalo de confianza)

Tabla 4 análisis univariado de los factores pronósticos en sobrevida libre de enfermedad

	Análisis univariado de SLE	
Características	HR	p-valor
Edad	1.01	0.33
Paridad		
Nulípara	1	0.25
Multípara	2.65	
Lugar de procedencia		
Lima	1	0.86
Provincia	1.04	
Edad de Menarquia	0.92	0.06
Edad de inicio de relaciones sexuales	1.04	0.05
Número de parejas sexuales	0.99	0.96
Tipo Histológico		
CCE	1	0.825
AC	0.96	
Estadio Clínico según FIGO		
I	1	< 0.001
II	3.11	
III	9.07	
IV	18.19	
Grado histológico		
G1	1	0.4173
G2	1.04	
G3	1.27	
Indiferenciado	1.38	
Tamaño tumoral en cm.	1.72	< 0.001
Metastasis ganglionar		
No	1	< 0.001
Si	9.73	
Tratamiento realizado		
Cirugía	1	< 0.001

Cirugía + RT	8.89	
Cirugía + QT-RT	21.82	
QT-RT	25.80	
RT	9.28	
Respuesta al tratamiento		
Respuesta completa	1	< 0.001
Persistencia	34.77	
Lugar de recurrencia		
Ninguna	1	< 0.001
central	343.89	
Distancia	218.72	
Mixta	474.74	
Número de recurrencias		
Ninguna	1	0.04
Única	0.68	
Múltiple	1.18	

CCE (carcinoma de células escamosas), AC (adenocarcinoma), RT (radioterapia), QT-RT (quimioterapia + radioterapia concurrente), G (grado histológico) HR (Hazard Ratio)

**Tabla 5 análisis multivariado de los factores pronósticos en
sobrevida libre de enfermedad**

Características	HR	p-valor
Edad de Menarquia	0.91	0.06
Tipo Histológico		
CCE	1	
AC	1.44	0.08
Estadio Clínico según FIGO		
I	1	
II	1.07	0.85
III	2.07	0.06
IV	1.69	0.28
Tratamiento realizado		
Cirugía	1	
Cirugía + RT	2.83	0.26
Cirugía + QT-RT	2.12	0.34
QT-RT	2.75	0.21
RT	1.72	0.51
Lugar de recurrencia		
Ninguna	1	
Central	271.37	< 0.001
Distancia	185.21	< 0.001
Mixta	333.44	< 0.001

CCE (carcinoma de células escamosas), AC (adenocarcinoma), RT (radioterapia), QT-RT (quimioterapia + radioterapia concurrente).

HR (Hazard Ratio)

Tabla 6 análisis univariado de los factores pronósticos en sobrevida Global

Características	Análisis univariado de SG	
	HR	p-valor
Edad	1.02	0.01
Paridad		
Nulípara	1	0.30
Multípara	2.42	
Lugar de procedencia		
Lima	1.00	0.99
Provincia	1.00	
Edad de Menarquia	0.98	0.67
Edad de inicio de relaciones sexuales	1.06	0.01
Número de parejas sexuales	0.95	0.52
Tipo Histológico		
CCE	1	< 0.001
AC	0.53	
Estadio Clínico según FIGO		
I	1	< 0.001
II	5.06	
III	15.47	
IV	26.30	
Grado histológico		
G1	1	0.66
G2	1.38	
G3	1.35	
Indiferenciado	1.52	

Tamaño tumoral en cm.	1.94	< 0.001
Metástasis ganglionar		
No	1	< 0.001
Si	5.78	
Tratamiento realizado		
Cirugía	1	< 0.001
Cirugía + RT	4.29	
Cirugía + QT-RT	2.83	
QT-RT	13.08	
RT	7.83	
Respuesta al tratamiento		
Respuesta completa	1	< 0.001
Persistencia	2.73	
Lugar de recurrencia		
Ninguna	1	< 0.001
central	9.22	
Distancia	10.95	
Mixta	17.43	
Número de recurrencias		
Ninguna	1	< 0.001
Única	9.99	
Múltiple	17.20	

CCE (carcinoma de células escamosas), AC (adenocarcinoma),
RT (radioterapia), QT-RT (quimioterapia + radioterapia concurrente).
HR (Hazard Ratio)

Tabla 7 análisis multivariado de los factores pronósticos en sobrevida Global

Características	HR	p-valor
Inicio de Relaciones Sexuales	1.04	0.06
Tipo Histológico		
CCE	1	
AC	0.64	0.04
Estadio Clínico según FIGO		
I	1	
II	2.45	0.04
III	3.54	0.00
IV	4.27	0.01
Respuesta al tratamiento		
Respuesta complete	1	
Persistencia	7.97	< 0.001
Lugar de recurrencia		
Ninguna	1	
Central	2.33E+07	0.99
Distancia	1.57E+07	0.99
Mixta	1.01E+07	0.99
Número de recurrencias		
Ninguna	1	
Única	8.28E-08	0.99
Múltiple	1.84E-07	0.99

CCE (carcinoma de células escamosas), AC

(adenocarcinoma

HR (Hazard Ratio)

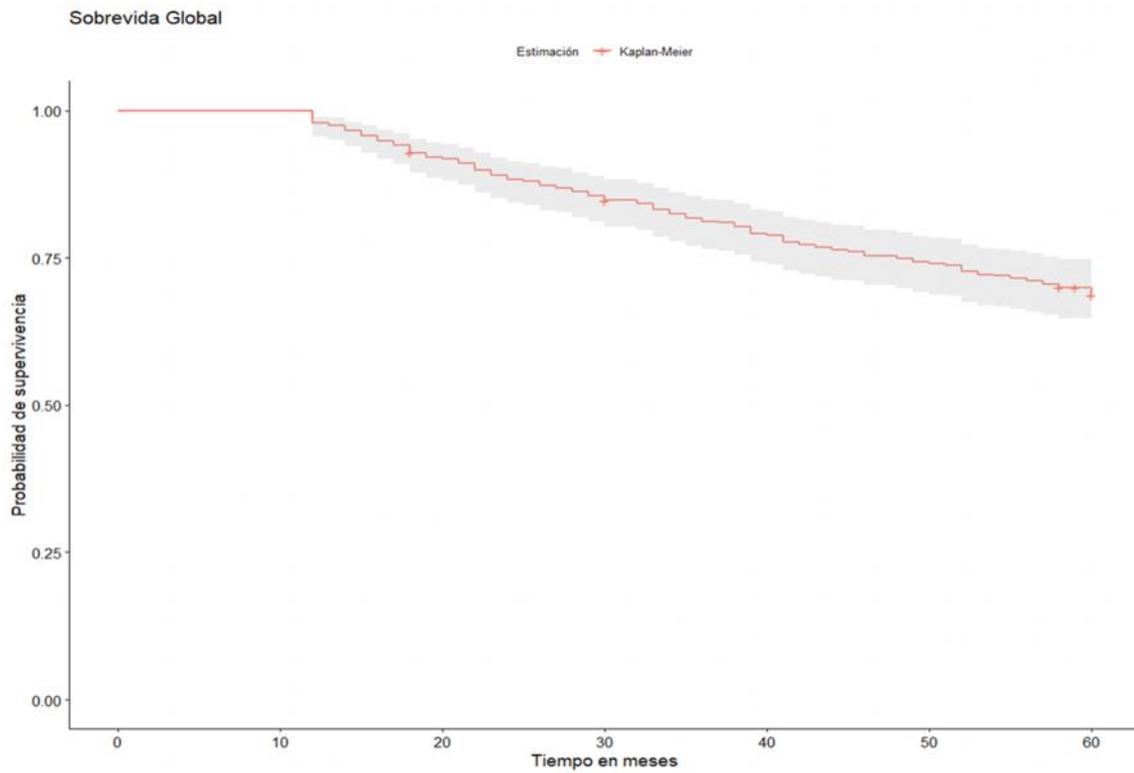


Gráfico 1 sobrevida global en pacientes con cáncer de cérvix

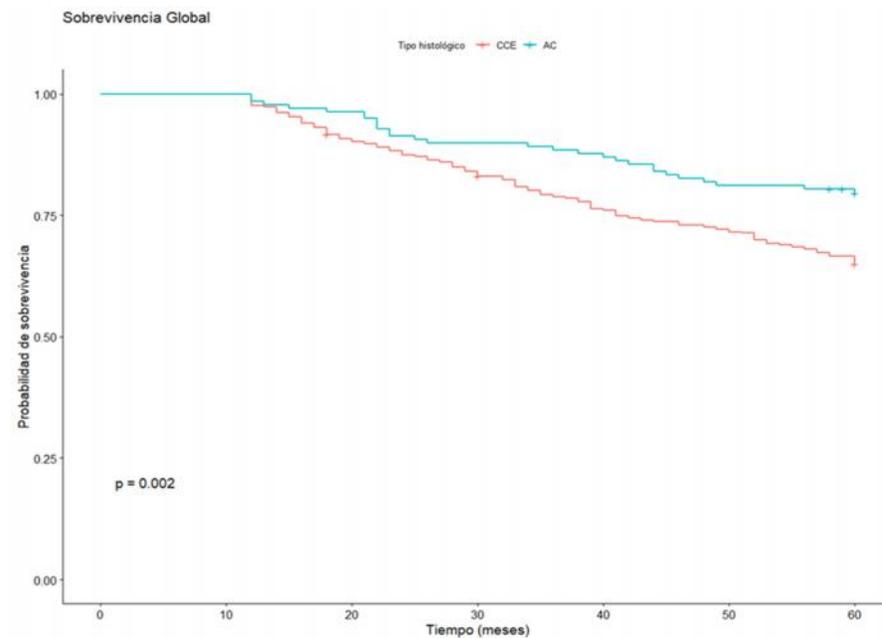
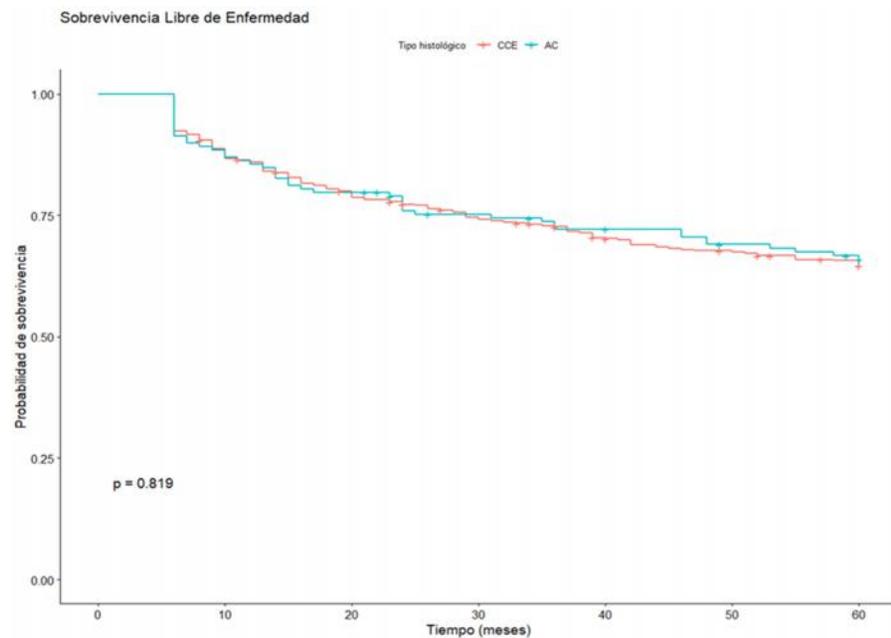


Gráfico 2: Sobrevida por tipo histológico

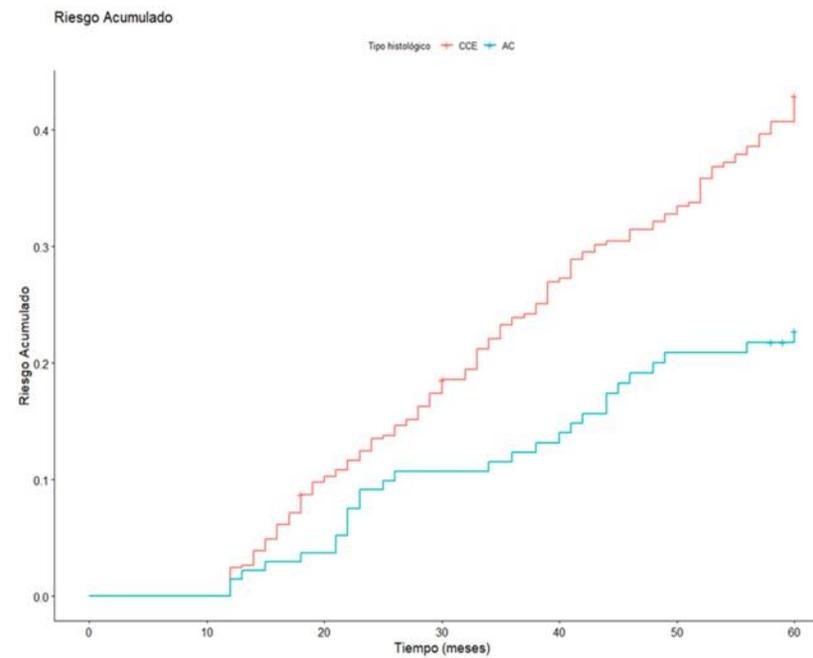
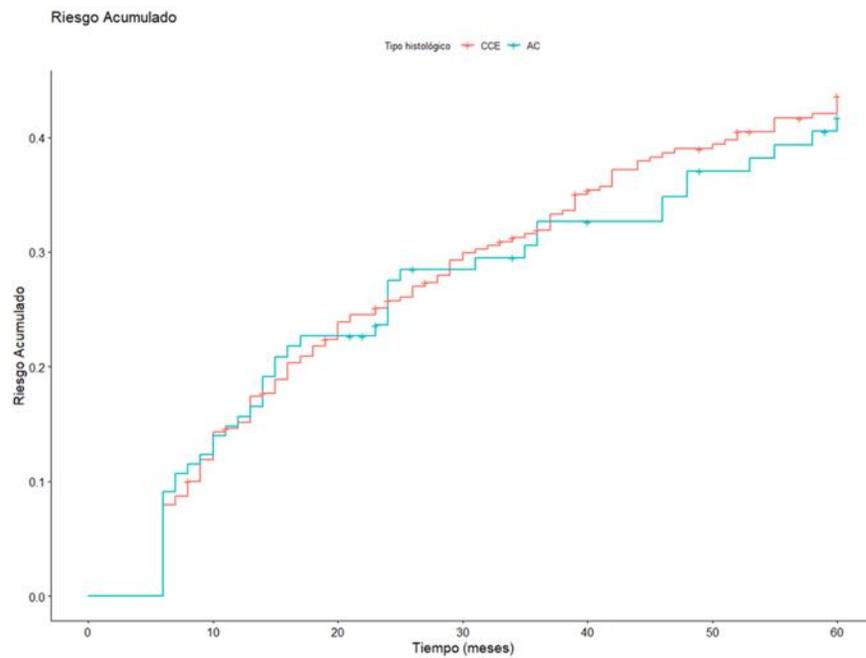


Gráfico 3: Riesgo acumulado de recurrencia y mortalidad por tipo histológico

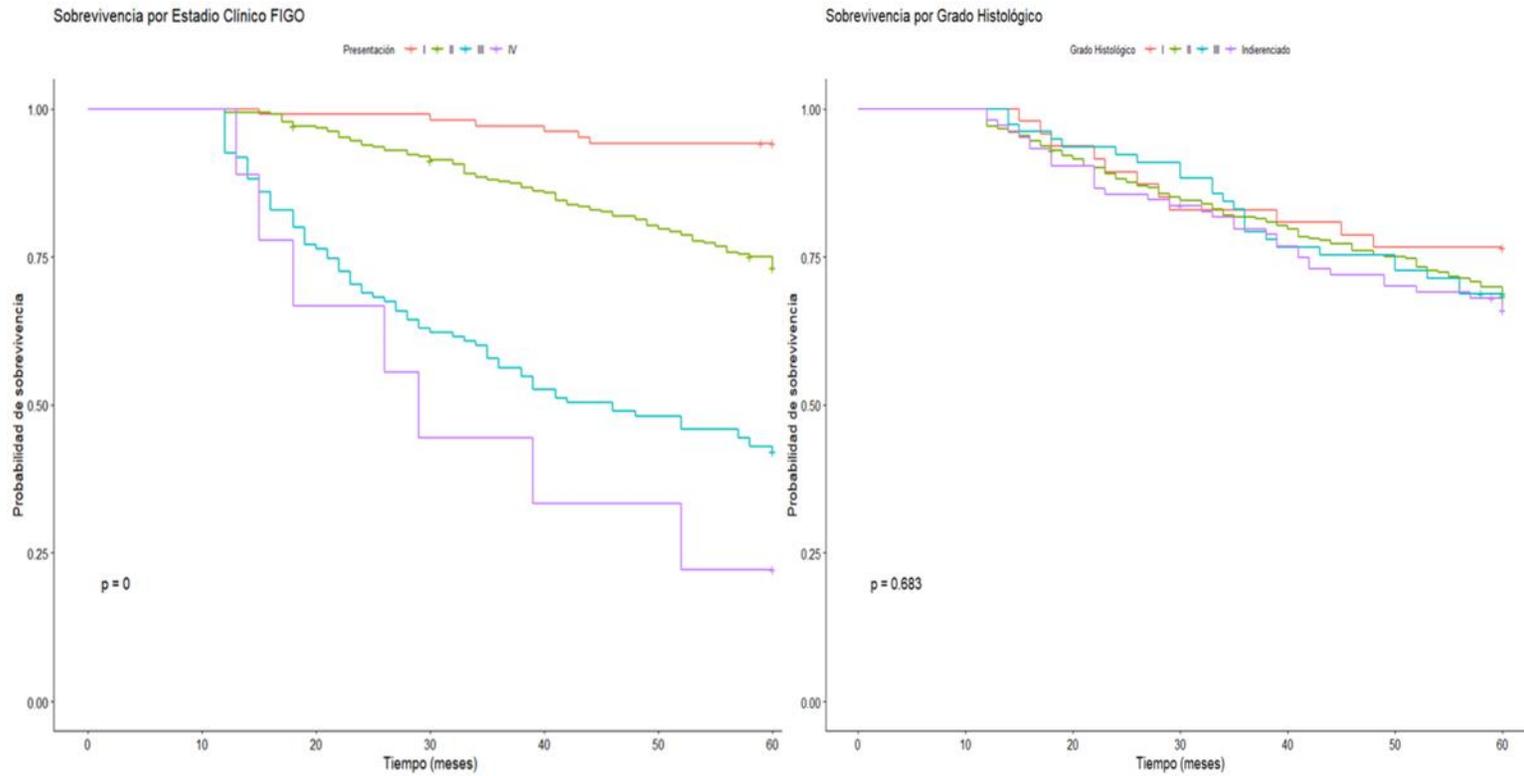


Gráfico 4: Sobrevivencia global por estadio clínico FIGO y grado histológico

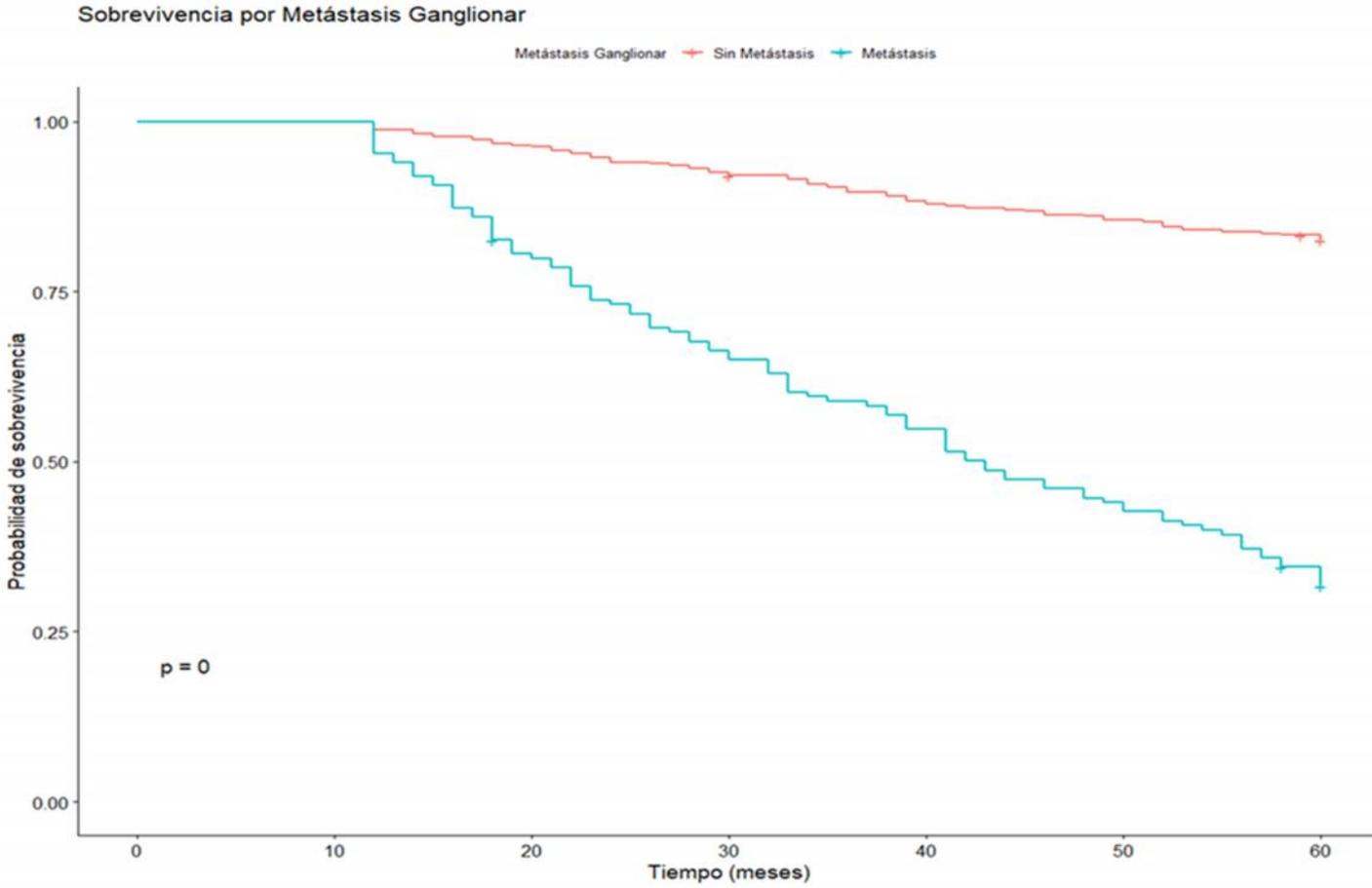


Gráfico 5: Sobrevivencia global por metástasis ganglionar

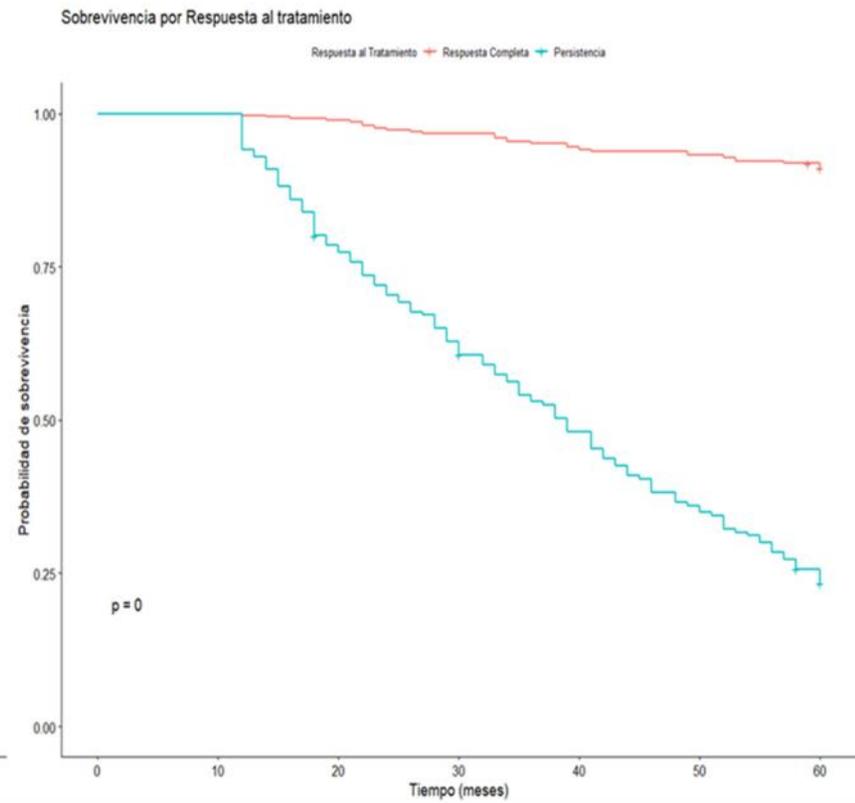
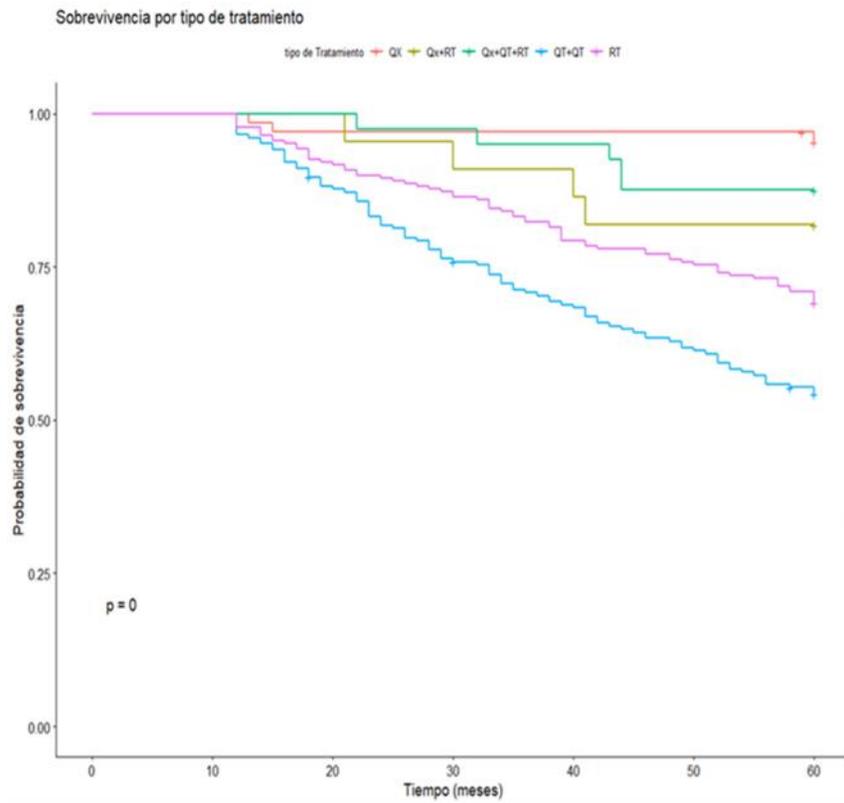


Grafico 6: sobrevida global por tipo de tratamiento y respuesta al tratamiento

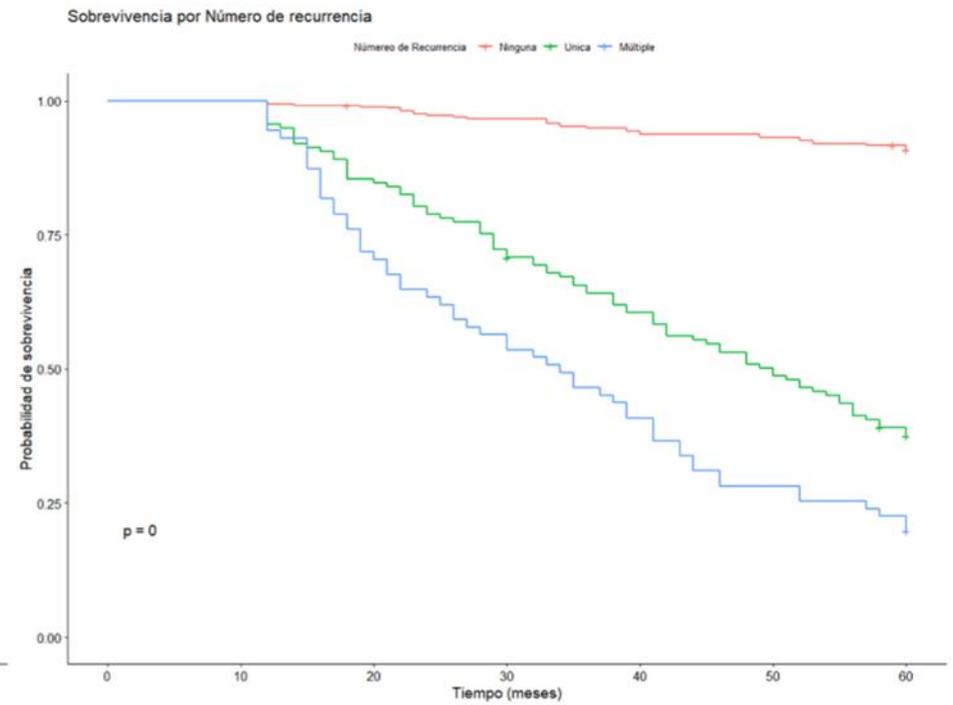
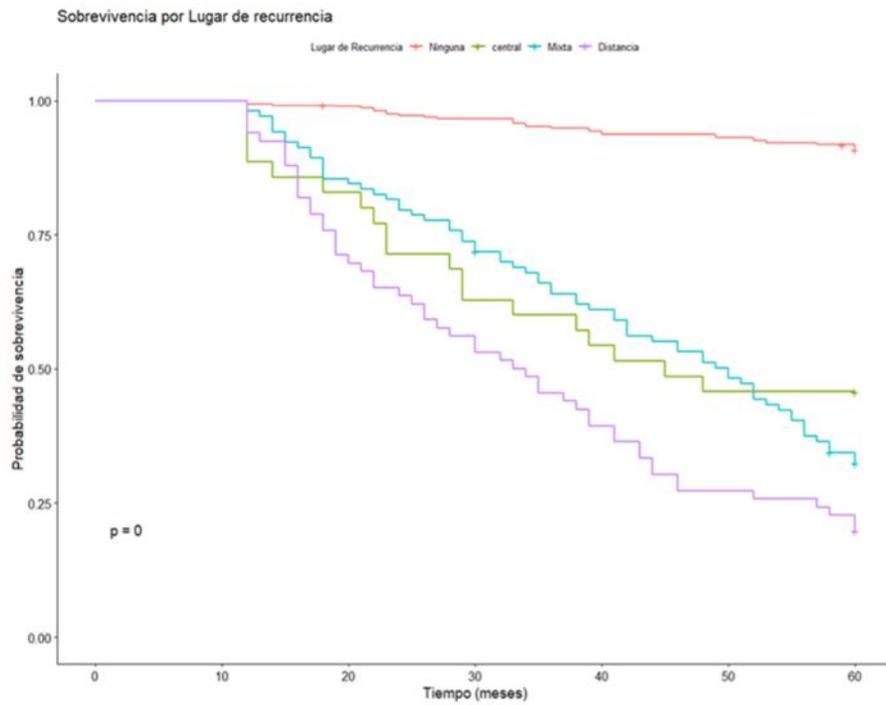


Gráfico 7: Sobrevivencia global por lugar de recurrencia y número de recurrencia