

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



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Valor del hemograma automatizado pretratamiento como predictor de sobrevida a 3 años en cáncer de cuello uterino estadio clínico IIB-IVA”

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autora:

Br. Luna Abanto, Luciana Isabel

Jurado Evaluador:

Presidente: Lozada Caceda, Jorge Antonio

Secretario: Chaman Castillo, José Carlos

Vocal: Valderrama Díaz, Cesar Antonio

Asesor:

Yan Quiroz, Edgar Fermín

Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9128-4760>

Trujillo – Perú

2020

Fecha de Sustentación: 2020/10/16

INDICE

CONTENIDO	Pág.
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCION.....	8
MATERIAL Y METODO.....	17
RESULTADOS.....	27
DISCUSION.....	32
CONCLUSIONES.....	37
RECOMENDACIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	39
ANEXOS.....	42

MIEMBROS DEL JURADO:

PRESIDENTE

Dr. Jorge Lozada Caceda

SECRETARIO

Dr. José Chaman Castillo

VOCAL

Dr. Cesar Valderrama Diaz

DEDICATORIA

Dedicada a Dios, por permitirme concluir mi carrera.

A mis padres y hermanos, por ser los pilares en mi formación, a mi amor Ítalo y mi querida hija Briana.

A mi maestro Dr. Edgar Yan Quiroz.

A todos los que formaron parte
de mi vida universitaria.

AGRADECIMIENTOS

Los tiempos de Dios son perfectos...
Gracias Dios por guiarme en cada paso de mi
vida y permitirme llegar hasta este momento.

A mis padres, Jorge y Dora, por su esfuerzo, amor,
dedicación y apoyo para poder lograr mis sueños,
espero me alcance la vida para recompensárselos.

A mis hermanos mayores, Jorge y Francisco,
por su amor y palabras de aliento;
son mi ejemplo a seguir.

Al compañero de mi vida Ítalo
por su apoyo incondicional.

A mi amada hija Briana, gracias por llegar a mi vida
e iluminar cada día, todo mi esfuerzo es por ti.

Al Dr. Edgar Yan Quiroz por ser un gran
maestro, por su apoyo y enseñanzas.

RESUMEN

OBJETIVO: Identificar el valor del hemograma automatizado pretratamiento como predictor de sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio clínico IIB-IVA.

MATERIAL Y MÉTODOS: El presente estudio es un análisis de sobrevida, observacional, retrospectivo y longitudinal evaluando 48 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de cuello uterino estadio clínico IIB-IVA tratadas con quimiorradioterapia atendidas en el servicio de Oncología Médica en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017 con un seguimiento mínimo de 1 año y máximo de 3 años para evaluar mediante la técnica de Kaplan-Meier y LogRank.

RESULTADOS: La edad media de las pacientes fue $51,78 \pm 12,06$ años (Rango: 32-77 años). El tamaño tumoral promedio fue de $5,55 \pm 1,33$ cm (Rango: 3 – 9 cm). En cuanto al estadio clínico según la clasificación FIGO se encontró que el 77,7% fue catalogada como estadio IIB, 20,8% como IIIB y el 2,1% tuvo diagnóstico de cáncer de cérvix estadio IVA. En el análisis univariado se encontró que la anemia, leucocitosis, trombocitosis, índice neutrófilo/linfocito, neutrofilia e índice plaquetas/linfocitos alto no son predictores de sobrevida actuarial a 3 años ($p > 0.05$), en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad a 3 años se encontró que la anemia, leucocitosis e índice neutrófilo/linfocito pretratamiento presentaron una tendencia a la significancia ($p = 0.05-0.1$) y la neutrofilia pretratamiento es un predictor de sobrevida libre de enfermedad a 3 años siendo estadísticamente significativo (0% vs 38,9%, $p = 0,026$).

CONCLUSIÓN: La neutrofilia pretratamiento ($>7500 \mu\text{L}$) es un factor pronóstico de sobrevida libre de enfermedad a 3 años en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio clínico IIB-IVA sometidas a quimiorradioterapia.

Palabras clave: *Sobrevida. Neoplasias del Cuello Uterino. Pronósticos. Quimiorradioterapia.*

ABSTRACT

OBJECTIVE: To identify the value of the automated pretreatment blood count as a predictor of actuarial survival and 3-year disease-free actuarial survival in patients with clinical stage IIB-IVA cervical cancer.

MATERIAL AND METHODS: The present study is an analysis of survival, observational, ambispective and longitudinal evaluating 48 patients with pathologic diagnosis of clinical stage IIB-IVA cervical cancer treated with chemoradiotherapy treated at the Medical Oncology service at the Virgen de la Puerta High Complexity Hospital during the period 2015-2017 with a minimum follow-up of 1 year and a maximum of 3 years to evaluate using the Kaplan-Meier and LogRank technique.

RESULTS: The mean age of the patients was 51.78 ± 12.06 years (Range: 32-77 years). The average tumor size was 5.55 ± 1.33 cm (Range: 3 - 9 cm). Regarding the clinical stage according to the FIGO classification, it was found that 77.7% was classified as stage IIB, 20.8% as IIIB and 2.1% had a diagnosis of stage IVA cervical cancer. Univariate analysis found that anemia, leukocytosis, thrombocytosis, neutrophil / lymphocyte index, neutrophilia, and high platelet / lymphocyte index are not predictors of 3-year actuarial survival ($p > 0.05$), in terms of disease-free survival at 3 years it was found that anemia, leukocytosis and pretreatment neutrophil / lymphocyte index showed a trend towards significance ($p = 0.05-0.1$) and pretreatment neutrophilia is a predictor of 3-year disease-free survival, being statistically significant (0% vs 38.9%, $p = 0.026$).

CONCLUSION: Pretreatment neutrophilia ($> 7,500 \mu\text{L}$) is a prognostic factor for 3-year disease-free survival in patients with clinical stage IIB-IVA cervical cancer undergoing chemoradiotherapy.

Keywords: *Survival. Uterine Cervical Neoplasms. Prognostic. Chemoradiotherapy*

I.- INTRODUCCION:

Actualmente el cáncer sigue siendo la más alta problemática sanitaria mundial (1). Según el Observatorio Global del cáncer, en la población femenina se encuentra la neoplasia maligna del cuello uterino en segundo lugar después de la neoplasia maligna de mama, con 569 847 nuevos casos por año y con una mortalidad de 311 365 por año (2). En el mundo cada dos minutos muere una mujer con cáncer de cuello uterino, afectando sobre todo a la población en edad temprana lo que se traduce en muchos años de vida potencialmente perdidos (3). En el Perú de acuerdo con la estadística de la enfermedad en el Registro de Cáncer Lima Metropolitana 2010-2012 la neoplasia maligna de cuello uterino se estadifico en segundo más frecuente luego del cáncer de mama, con 21.1 nuevos casos y 8 muertes por cada 100 000 mujeres (4). Sin embargo en La Libertad durante los años 2007 al 2016 la neoplasia maligna de cuello uterino se encuentra como la de más frecuencia todos los años con un total de 2 233, identificando al carcinoma epidermoide como el tipo histológico con mayor porcentaje (95.3%), y la edad comprendida entre 40-49 años, al momento del diagnóstico se mostró una mayor frecuencia de los estadios II (41.8%) y III (39.7%), a diferencia del I (10.5%) y el IV (8%) (5). Además en Trujillo Metropolitano murieron 50 mujeres con neoplasia maligna de cuello uterino por año entre el 2003 al 2010 (6).

El factor causal identificado necesario para el desarrollo de la neoplasia maligna de cuello uterino es la infección por el Virus Papiloma Humano (VPH), perteneciente a la familia *papillomaviridae* es considerado dentro de los 11 agentes infecciosos capaces de producir cáncer. EL VPH posee la oncoproteína E6 que conduce al p53 hacia la degradación provocando crecimiento celular no controlado por supresión de la apoptosis, y la oncoproteína E7 a su vez se une e inactiva a la proteína pRB manteniendo el ciclo celular en fase S (7). Si bien la infección por el VPH es un factor necesario, no es suficiente debido a que 90% de las infecciones remiten espontáneamente y solo una pequeña proporción progresan a lesiones premalignas de alto grado, a carcinoma insitu y carcinoma invasor por lo que se necesitan de factores adicionales como el serotipo de VPH, persistencia de infección, coinfección con otros serotipos, carga viral, consumo de tabaco, uso prolongado de

anticonceptivos orales, multiparidad, infección de VIH, inmunodepresión, factores genéticos, embarazo, deficiencias vitamínicas, falta de acceso a cribado con prueba de Papanicolau (8,9). De todos los serotipos de VPH el 16 y 18 causan más del 70% de los cánceres (10).

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia define al Estadio I que está limitado al cuello uterino dentro de este se encuentra el IA1 con invasión estromal <3mm de profundidad y el IA2 con una profundidad entre 3 y <5 mm, IB1 con una profundidad ≥ 5 mm de profundidad y <2 cm en su mayor dimensión, IB2 ≥ 2 cm y <4 cm en su dimensión mayor y IB3 ≥ 4 cm en su mayor dimensión; el Estadio II se extiende más allá del útero dentro de este se encuentra IIA cuando no ha invadido a los parametrios, IIA1 se puede visualizar sin un microscopio y tamaño menor de 4 cm, IIA2 mayor de 4 cm y el IIB cuando se ha diseminado a los parametrios; en el Estadio III, el IIIA cuando se extiende hacia el tercio inferior de la vagina sin extensión a la pared pélvica y el IIIB cuando se extiende a la pared de la pelvis y/o causa hidronefosis; y el Estadio IV, el IVA cuando se ha diseminado a órganos adyacentes y el IVB a órganos a distancia (11). En cuanto al tratamiento se tienen en cuenta los deseos de preservar la fertilidad, para el estadio IA1 la histerectomía simple o la conización, para el IA2, IB, o IIA histerectomía radical con linfadenectomía bilateral; para el IIB, III, o IVA el tratamiento inicial es la quimioradioterapia en lugar de la cirugía y en el IVB tratamiento paliativo (12).

En las enfermas con neoplasia maligna de cuello uterino localmente avanzado la cirugía no es el tratamiento de elección debido a la alta probabilidad de necesitar posteriormente quimioradioterapia; la quimioterapia mediante sustancias que viajan por la circulación actúan inhibiendo la síntesis y la replicación del ADN conduciendo a la apoptosis de las células, y la radioterapia por medio de rayos x actúa causando daño irreversible a las hebras de ADN no pudiendo ser reparadas y llevándolas a la apoptosis; el fin de utilizar ambos de manera concurrente es que la quimioterapia haga más susceptibles a las células malignas al efecto de la radiación, generando conjuntamente mayor muerte de estas células (13). Las pacientes luego del tratamiento tienen una mejor calidad de vida, con menor fatiga, dolor, insomnio y pérdida de apetito

(14). Además las mujeres que recibieron quimiorradioterapia tenían más probabilidades de estar vivas y libres de enfermedad a los 5 años contrario a las que fueron tratadas con quimioterapia seguida de cirugía (15).

En el Perú el 55.7% de mujeres con neoplasia maligna de cuello uterino menores de 35 años cursan con anemia, siendo este un factor de peor sobrevida, calidad de vida, y control locoregional (16). A nivel tumoral se hayan zonas de hipoxemia lo que se traduce en resistencia a la radioterapia, con menor producción de radicales libres, menor daño y menor muerte de las células tumorales (17). Además en cáncer avanzado se relaciona con tumores más agresivos que invaden cuerpo y con compromiso ganglionar (18).

La leucocitosis se relaciona con una menor sobrevida y con resistencia al tratamiento con radioterapia, debido a que se acompaña con un aumento significativo del Factor estimulante de colonias de granulocitos que incrementan las células mieloides supresoras disminuyendo la actividad de los linfocitos citotóxicos contra las células tumorales favoreciendo el crecimiento tumoral y metástasis, además estimulando la formación de nuevos vasos sanguíneos (19,20).

La neutrofilia se puede asociar a una menor sobrevida y mayor tasa de recurrencia en pacientes con cáncer, debido a que también se encuentra una mayor concentración células mieloides intratumorales que facilitan la progresión y la resistencia a la radioterapia (21).

La trombocitosis se ha relacionado con una menor sobrevida en las pacientes, debido a que las células malignas del tumor producen IL6 que estimula la síntesis de Trombopoyetina hepática generando trombocitosis (22). Además las plaquetas activadas producen Factor de crecimiento endotelial vascular que estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos a nivel tumoral, además estimulan la invasión y metástasis de las células malignas debido a que las protege contra la detección del sistema inmune (23,24).

La linfopenia se relaciona con un peor pronóstico porque que los linfocitos son los encargados de identificar y destruir las células tumorales, además esta condición refleja el pobre estado general del paciente (25).

Bishop et al realizaron un análisis de sobrevida en el 2014 con 2454 pacientes con cáncer de cuello uterino estadio FIGO IA-III en Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas, encontraron que la anemia ($<10\text{g/dL}$) durante el tratamiento con quimioradioterapia tenían una menor sobrevida a 5 años (54 vs 71% $p<0.001$) (26).

Shin et al realizaron un estudio de sobrevida en el 2014 con 805 pacientes cáncer cuello uterino estadio IB-IIA tratadas con histerectomía radical en el Centro Médico Samsung en Corea, encontrando que la hemoglobina pretratamiento ($\geq 11.2\text{ g/dL}$) fue un factor pronóstico de mejor sobrevida libre de enfermedad [HR:0.88, IC 95%: 0.078-0.99 $p = 0.039$](18).

Mabuchi et al ejecutaron una investigación de sobrevida en el 2014 con 258 pacientes con cáncer de cuello uterino estadio FIGO IA2-IVB tratadas con radioterapia definitiva en el Hospital de Universidad de Osaka en Japón, encontrando que leucocitosis ($\geq 10,000/\mu\text{L}$) medida al momento del diagnóstico inicial y la neutrofilia ($\geq 7,500/\mu\text{L}$) presentaron menor sobrevida global a 5 años ($p<0.001$, $p<0.001$)(19).

Cho et al realizaron un análisis de sobrevida en el 2016 con 2456 pacientes con cáncer de cuello uterino estadio FIGO IA-IVA tratadas con radioterapia definitiva con o sin quimioterapia en Yonsei Cancer Center en Corea del Sur, encontrando que la leucocitosis asociada al tumor ($>9,000/\mu\text{L}$) en el 16% de las pacientes tuvieron una menor sobrevida libre de falla locoregional a 10 años (69% vs 87%, $p<0.001$) y menor sobrevida global a 10 años (63 vs 81% $p<0.001$) y el índice Neutrófilo/Linfocito alto (>2.5) se relación a peor sobrevida global a 10 años.(20).

Escande et al realizaron una cohorte prospectiva con 113 pacientes con neoplasia maligna de cuello uterino estadio IB2-IVB tratadas con

quimioradioterapia en el Instituto Gustave Roussy en Francia, encontrando que la anemia (<12 mg/dl) es un factor pronóstico adverso de sobrevida global [HR:3.05, $p = 0.026$], neutrofilia ($>7,500/ \mu\text{L}$) y leucocitosis ($>10,000/ \mu\text{L}$) pretratamiento es un factor pronóstico adversos de sobrevida libre de recurrencia local [HR:4.5, $p = 0.002$ y HR:2.54, $p=0.047$] (21).

Kozasa et al realizaron un estudio de sobrevida en el 2017 con 684 pacientes con neoplasia maligna de cuello uterino estadio FIGO IA-IVA tratadas en el Hospital de Universidad de Osaka en Japón, encontrando que la trombocitosis ($\geq 350,000 / \mu\text{L}$) pretratamiento se asoció a una menor sobrevida libre de progresión ($p < 0,001$) y sobrevida global a 5 años ($p < 0,001$) y el Índice Plaquetas/Linfocitos alto (≥ 131.44 para sobrevida global y ≥ 125.23 sobrevida libre de progresión) pretratamiento se correlaciono a una menor sobrevida libre de progresión ($p = 0,0045$) y sobrevida global a 5 años ($p = 0,0022$) (22).

Kawano et al realizaron un estudio de sobrevida en el 2015 con 286 pacientes con neoplasia maligna de cuello uterino estadio FIGO IB1-IVA tratadas con radioterapia definitiva con o sin quimioterapia en el Hospital de Universidad de Osaka en Japón, encontrando que las pacientes con trombocitosis ($\geq 350,000 / \mu\text{L}$) presentaron una menor sobrevida sobrevida global a 5 años ($p < 0.0001$) (23).

Prabawa et al ejecutaron una investigación de sobrevida con 282 pacientes con neoplasia maligna de cuello uterino estadio I-IV en el Hospital General de Sanglah, Indonesia; encontrando que el índice Neutrófilo/Linfocito alto (≥ 3.38) y el índice Plaqueta/Linfocito alto (≥ 172.050) fueron predictores de estadio avanzado (III-IV) [OR ajustado: 9.02, IC 95%: 2.42-33.64, $p = 0.001$ y OR ajustado: 2.47, IC 95%: 1.45-4.85, $p = 0.032$](27).

Mizunuma et al realizaron un estudio de sobrevida con 56 mujeres con neoplasia maligna de cuello uterino estadio FIGO IB1-IV tratadas con radioterapia con o sin quimioterapia en el Hospital de Universidad de Hirosaki en Japón, se encontró que el índice Neutrófilo/Linfocito alto (≥ 2.5) después del

tratamiento se asoció a una menor sobrevida libre de progresión y sobrevida global a 5 años ($p < 0.05$, $p < 0.01$ respectivamente) (28).

Cho et al realizaron un estudio de sobrevida con 124 pacientes con neoplasia maligna de cuello uterino estadio FIGO I-III tratadas con quimioradioterapia y braquiterapia en el Hospital de Universidad de Ajou, Corea del Sur, encontrando que la linfopenia grado 4 ($< 200 / \mu\text{L}$) medido durante el tratamiento es un factor pronostico adverso en la sobrevida especifica de enfermedad en 5 años y de sobrevida libre de progresión en 3 años a diferencia de linfopenia grado 2 o 3 (50,5% vs 84,8%, $p < 0.001$; 50% vs 80,7%, $p = 0.002$) (29).

Cho et al realizaron una investigación de sobrevida con 152 pacientes con neoplasia maligna de cuello uterino estadio FIGO IB-III tratadas con quimioradioterapia en el Hospital de Universidad de Ajou, Corea del Sur; encontrando que anemia ($\leq 11 \text{ g/dL}$) y linfopenia ($\leq 639 \text{ cel/uL}$) simultánea en la segunda semana de tratamiento presentaban menor sobrevida global a 5 años (71,7% vs 91,4%, $p < 0.001$) y menor sobrevida libre de progresión a 3 años (66,5% vs 90,7%, $p < 0.001$)(30).

Koulis et al en el año 2017 ejecutaron una cohorte retrospectiva con la base de datos de Centro de Cáncer Tom Baker con 257 se encontró que anemia pretratamiento (≤ 11.5) se asoció a menor sobrevida libre de progresión a 5 años (60% vs 34%, $p < 0,0001$) y menor sobrevida global a 5 años (68% vs 41% $p < 0,0001$); la leucocitosis pretratamiento ($> 10\ 000$) tuvieron una menor sobrevida global a 5 años (53% vs 63% $p = 0,050$); las que presentaban Índice neutrófilo linfocito alto (> 5) presentaron menor sobrevida libre de progresión y sobrevida global a 5 años (36% vs 58% $p = 0,008$ y 45% vs 64% $p = 0,020$) y la trombocitosis pretratamiento se asoció peor sobrevida global y sobrevida libre de progresión a 5 años (46% vs 66% $p = 0,001$ y 43% vs 57% $p = 0,008$) (31).

En La Libertad la neoplasia maligna de cuello uterino es un problema sanitario debido a que se encuentra como la primera causa en incidencia y mortalidad, siendo diagnosticadas en estadios avanzados por lo que son tratadas con quimioradioterapia, he aquí la importancia de estudiar factores que nos

pronostican la respuesta al tratamiento. Si bien la anemia es un factor pronóstico ya estudiado se están evaluando otros parámetros hematológicos en la supervivencia de este grupo de pacientes, sin embargo no hay estudio que incluya todos los nuevos parámetros investigados; por lo que se esboza el subsiguiente proyecto de investigación con el fin de determinar la significancia pronóstica de siete parámetros hematológicos en la supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad a 3 años, debido a que estos factores nos permitirán identificar a las mujeres con alto riesgo de resistencia al tratamiento y recurrencia de la enfermedad, y a partir de los resultados del presente estudio puedan servir de base para investigaciones sobre nuevas medidas potencialmente terapéuticas para optimizar estos valores y así aumentar si la supervivencia de dichas pacientes.

ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Es el hemograma automatizado pretratamiento predictor de supervivencia a 3 años en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio clínico IIB-IVA tratadas con Quimiorradioterapia atendidas en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017?

HIPÓTESIS

1.- Hipótesis Nula:

El hemograma automatizado pretratamiento no es predictor de supervivencia a 3 años en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio clínico IIB-IVA tratadas con Quimiorradioterapia atendidas en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017.

2.- Hipótesis Alternativa:

El hemograma automatizado pretratamiento es predictor de supervivencia a 3 años en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio clínico IIB-IVA tratadas con Quimiorradioterapia atendidas en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017.

OBJETIVOS

1.- Objetivo General:

- ✓ Identificar el valor del hemograma automatizado pretratamiento como predictor de sobrevida a 3 años de las pacientes con cáncer de cuello uterino estadio IIB-IVA tratadas con Quimioradioterapia atendidas en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017

2.- Objetivos Específicos:

- ✓ Comparar la tasa de sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años de las pacientes con cáncer de cuello uterino sometidas a quimioradioterapia con valores de hemoglobina pretratamiento ≤ 11.5 g/dl y > 11.5 g/dl atendidas en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017
- ✓ Comparar la tasa de sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años de las pacientes con cáncer de cuello uterino sometidas a quimioradioterapia con valores de leucocitos pretratamiento $\geq 9\ 000$ μL y $< 9\ 000$ μL atendidas en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017
- ✓ Comparar la tasa de sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años de las pacientes con cáncer de cuello uterino sometidas a quimioradioterapia con valores de Plaquetas pretratamiento $\geq 350\ 000$ μL y $< 350\ 000$ μL atendidas en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017
- ✓ Comparar la tasa de sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años de las pacientes con cáncer de cuello uterino sometidas a quimioradioterapia con Índice Neutrófilos/Linfocitos pretratamiento ≥ 2.5 y < 2.5 atendidas en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017
- ✓ Comparar la tasa de sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años de las pacientes con cáncer de cuello uterino sometidas a quimioradioterapia con Neutrófilos

pretratamiento $>7\ 500\ /\mu\text{L}$ y $\leq 7\ 500\ /\mu\text{L}$ atendidas en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017

- ✓ Comparar la tasa de supervivencia actuarial y supervivencia actuarial libre de enfermedad a 3 años de las pacientes con cáncer de cuello uterino sometidas a quimiorradioterapia con Recuento absoluto de Linfocitos pretratamiento $\leq 639\ /\mu\text{L}$ y $>639\ /\mu\text{L}$ atendidas en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017
- ✓ Comparar la tasa de supervivencia actuarial y supervivencia actuarial libre de enfermedad a 3 años de las pacientes con cáncer de cuello uterino sometidas a quimiorradioterapia con Índice Plaqueta/Linfocito alto $\geq 172.050\ /\mu\text{L}$ y $<172.050\ /\mu\text{L}$ atendidas en el Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017

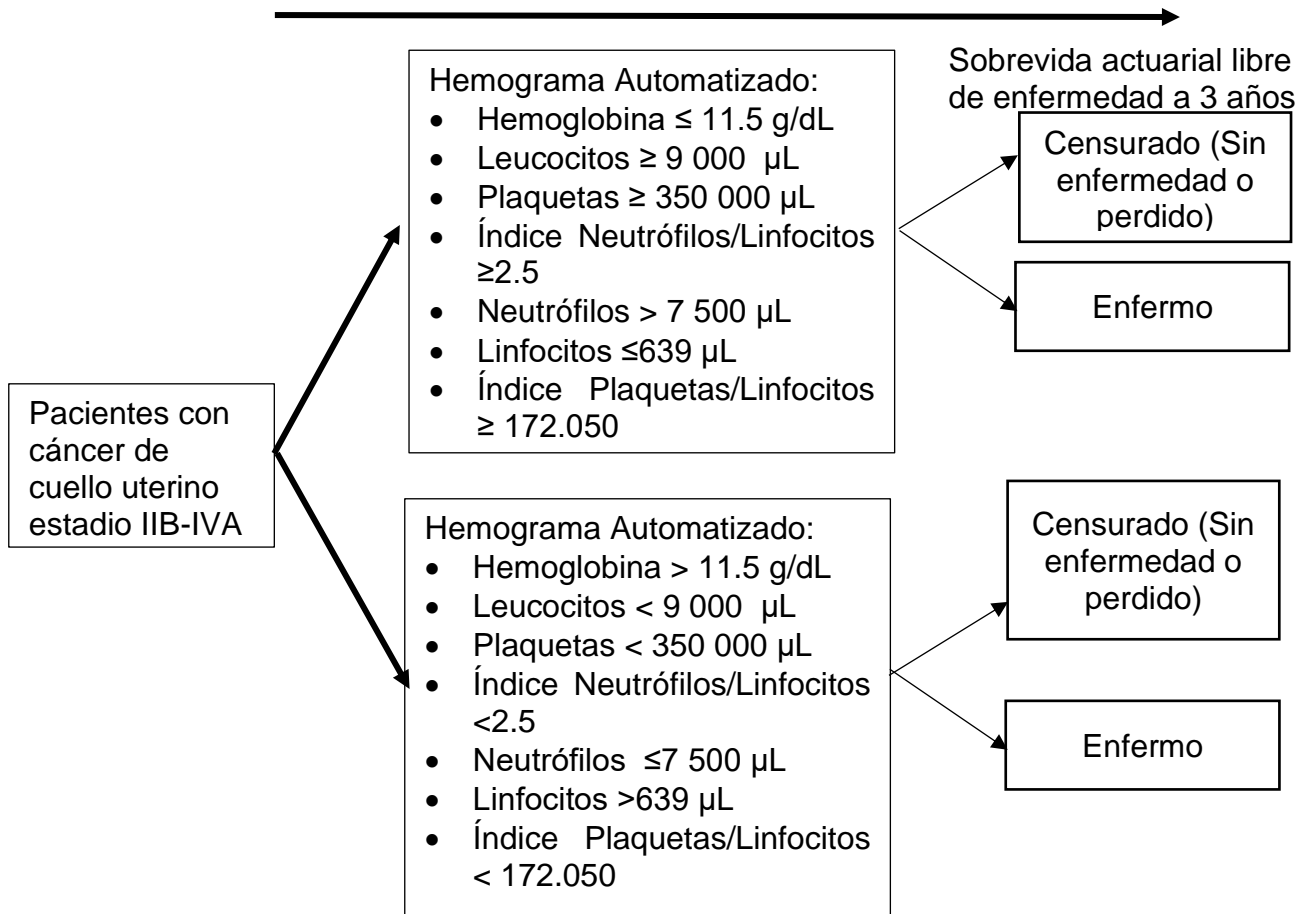
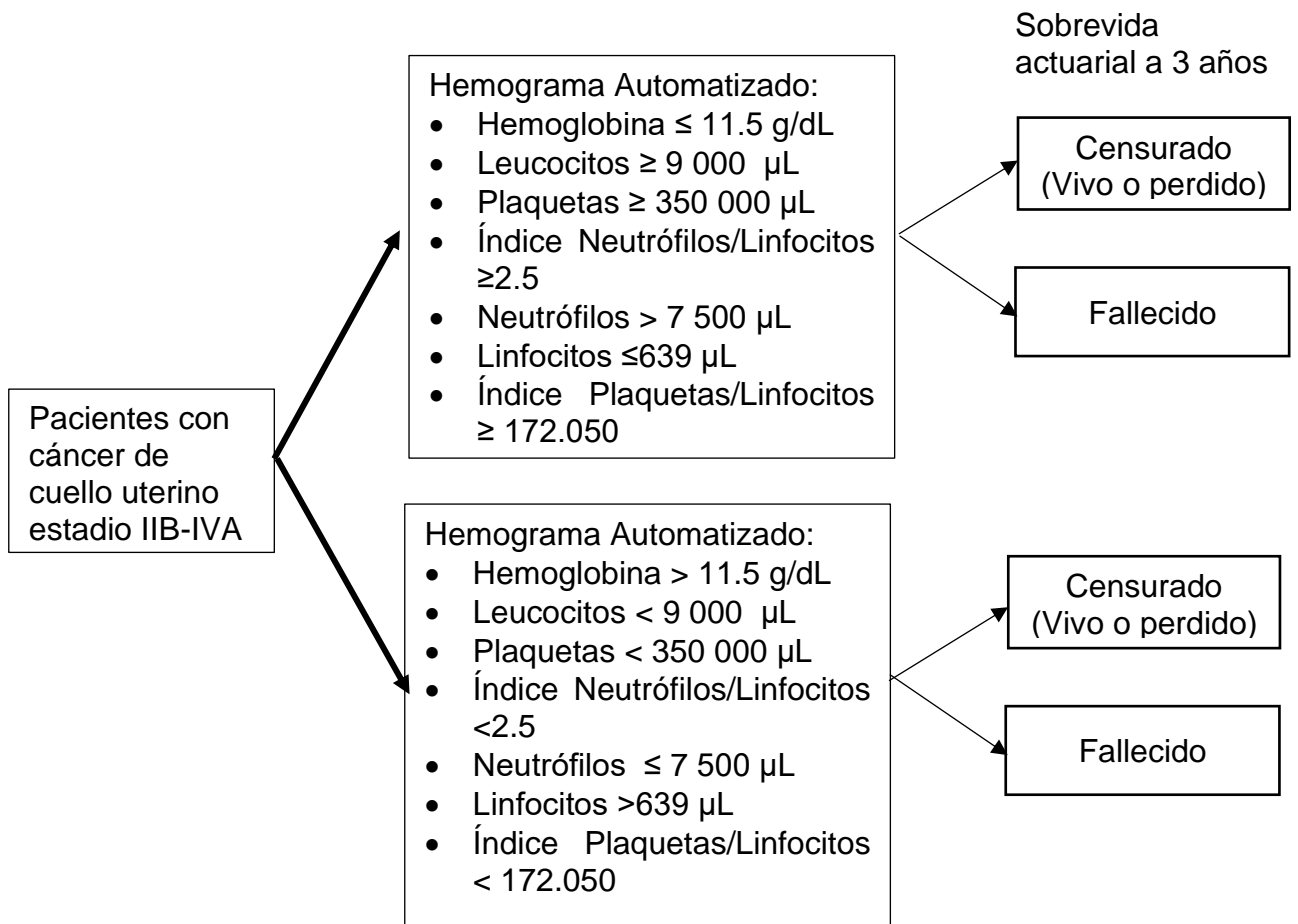
II.- MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

1.- TIPO DE ESTUDIO:

Análisis de sobrevivencia, observacional, ambispectivo y longitudinal.

2.- DISEÑO ESPECÍFICO:



POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

1. POBLACIÓN DIANA:

Pacientes con cáncer de cuello uterino

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Pacientes con cáncer de cuello uterino atendidas en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017 que cumplan los siguientes criterios de selección.

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.1. Criterios de Inclusión:

Para el presente análisis de sobrevida se tomarán en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Edad \geq 18 años.
- ✓ Diagnóstico clínico y anatomopatológico de carcinoma epidermoide de cuello uterino en estadio IIB a IVA.

3.2. Criterios de Exclusión:

- ✓ Presencia neoplasia sincrónica o metacrónica

TAMAÑO DE LA MUESTRA

1. UNIDAD DE ANÁLISIS:

Pacientes con cáncer de cuello uterino del Servicio de Oncología Médica tratadas con Quimioradioterapia del Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017

2. UNIDAD DE MUESTREO:

Pacientes que cumplan los criterios de selección.

3. TAMAÑO MUESTRAL:

Dada la naturaleza del estudio se trabajará con todas las pacientes que cumplan los criterios de selección durante el periodo de estudio mencionado. (Censo muestra)

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DIMENSION	INDICADORES	CRITERIO OBSERVABLE	
HEMOGRAMA AUTOMATIZADO PRETRATAMIENTO Variable Independiente: Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Concentración de Hemoglobina (31) 			
	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Anemia 	> 11.5 g/dL ≤ 11.5 g/dL	SI SI	NO NO
	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento absoluto de Leucocitos (20) 			
	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Leucocitosis 	< 9 000 µL ≥ 9 000 µL	SI SI	NO NO
	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento absoluto de Plaquetas (22) 			
	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Trombocitosis 	< 350 000 µL ≥ 350 000 µL	SI SI	NO NO
	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento absoluto de Neutrófilos (21) 			
	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Neutrofilia 	≤ 7 500 µL > 7 500 µL	SI SI	NO NO
	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento absoluto de linfocitos (30) 			
	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Linfopenia 	> 639 µL ≤ 639 µL	SI SI	NO NO
	<ul style="list-style-type: none"> • Índice Neutrófilo/Linfocito (28) 			
	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Elevado 	< 2.5 ≥ 2.5	SI SI	NO NO
	<ul style="list-style-type: none"> • Índice Plaquetas/Linfocito (27) 			
<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Elevado 	< 172.050 ≥ 172.050	SI SI	NO NO	

ESTADO NUTRICIONAL Variable Interviniente: Cualitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Delgadez • Normal • Sobrepeso • Obesidad Grado 1 • Obesidad grado 2 • Obesidad grado 3 	IMC < 18.5 IMC 18.5-24.9 IMC 25.0-29.9 IMC 30.0 - 34.9 IMC 35.0 - 39.9 IMC ≥40.0	SI NO SI NO SI NO SI NO SI NO
NIVEL SOCIOECONOMICO Variable Interviniente: Cualitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Profesión <ul style="list-style-type: none"> ○ Profesionales con título universitario ○ Técnico superior ○ Trabajadores manuales u operarios no especializados • Instrucción <ul style="list-style-type: none"> ○ Primaria incompleta ○ Primaria completa ○ Secundaria incompleta ○ Secundaria completa ○ Superior no universitario incompleto 	“ ” “ ” “ ” “ ” “ ” “ ” “ ”	SI NO SI NO SI NO SI NO SI NO SI NO

	<input type="radio"/> Superior no universitario completo	“ ”	SI	NO
	<input type="radio"/> Superior universitario incompleto	“ ”	SI	NO
	<input type="radio"/> Superior universitario completo	“ ”	SI	NO

SOBREVIDA ACTUARIAL A 3 AÑOS:

Es la probabilidad, expresada en porcentaje, de que un paciente permanezca vivo luego de 3 años de ser expuesto a un evento. Se calculo en función del tiempo transcurrido entre el momento del 1er hemograma luego del diagnóstico anatomopatológico de cáncer de cuello uterino antes del tratamiento hasta la muerte del paciente y/o registro de última consulta u hospitalización del mismo en las historias clínicas o verificación en el sistema RENIEC, teniendo en cuenta un seguimiento mínimo de 1 año máximo de 3 años. Se utilizó un método de cálculo estadístico de Kaplan Meier usado para obtener probabilidad de supervivencia observada.

Índice: Censurado / Fallecido

SOBREVIDA ACTUARIAL LIBRE DE ENFERMEDAD A 3 AÑOS:

Es la probabilidad, expresada en porcentaje, de que un paciente permanezca libre de enfermedad luego de 3 años de ser expuesto a un evento. Se calculo en función del tiempo transcurrido entre el momento del 1er hemograma luego del diagnóstico anatomopatológico de cáncer de cuello uterino antes del tratamiento hasta la fecha de evidencia física o radiológica de reaparición de la enfermedad registrada en la historia clínica y/o registro de ultima consulta o hospitalización, teniendo en cuenta un seguimiento mínimo de 1 año máximo de 3 años. Se utilizó un método de cálculo estadístico de Kaplan Meier usado para obtener probabilidad de supervivencia observada.

Índice: Censurado / Enfermo

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Una vez aprobado el proyecto de investigación por el Comité de Investigación y Ética de la Red Asistencial La Libertad – ESSALUD se procedió:

- 1.- Seleccionar a las pacientes por el diagnóstico CIE 10: C53 durante el periodo 2015-2017.
- 2.- Se revisaron las historias clínicas, seleccionando a las pacientes que cumplían los criterios de selección en dicho periodo que fueron tratadas con quimiorradioterapia.
- 3.- Se recabó información de las pacientes en la hoja de recolección de datos tanto mediante la revisión de la historia clínica en físico como en el del sistema, tomando como fecha de ingreso al estudio el primer hemograma luego del diagnóstico anatomopatológico de carcinoma epidermoide, además se registró el número de teléfono, dirección, DNI de las pacientes y la fecha de fallecimiento.
- 4.- Se verificaron las fechas de fallecimiento en el sistema de RENIEC mediante el número de DNI a las pacientes que fueran necesarios.
- 5.- Se llamaron a las pacientes que fueran necesarias para verificar su estado actual de salud y/o enfermedad.

5.5. Plan de Análisis de datos:

Para el registro de los datos se utilizó el programa Microsoft Excel 2019.

Para el análisis estadístico se usó el paquete estadístico IBM SPSS STATISTICS 25.

5.5.1. Estadística Descriptiva: Se usarán media y desviación estándar para la descripción de las variables cuantitativas, y porcentajes para las variables cualitativas.

5.5.2. Estadística Analítica: Para predecir la supervivencia actuarial y supervivencia actuarial libre de enfermedad a 3 años de las pacientes se usará el método de Kaplan Meier con un tiempo de seguimiento mínimo de 1 año y máximo de 3 años, y prueba de Log Rank para comparar ambas curvas de supervivencia actuarial y supervivencia actuarial libre de enfermedad. La significancia estadística será del 5% ($p < 0,05$).

5.5.3. Aspectos éticos: Se cumplirán con los principios básicos éticos; Justicia, no maleficencia, y beneficencia. Se respetará los datos registrados en las historias clínicas sin adulterar o modificar su contenido respetando el artículo 93, se solicitará además al hospital la autorización para utilización de las historias clínicas respetando el artículo 94, y se mantendrá el anonimato del paciente respetando el artículo 95 del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú.

III.- RESULTADOS

Población basal de estudio.

En el periodo 2015-2017, 64 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. 10 pacientes fueron excluidas por datos incompletos en el registro de historia clínica, 2 por no ser tributarias al tratamiento por comorbilidades, 2 por no desear el tratamiento y 2 por presentar toxicidad durante el tratamiento.

La edad media de las pacientes fue $51,78 \pm 12,06$ años (Rango: 32-77 años), el 56,3% fueron >50 años. El tamaño tumoral promedio fue de $5,52 \pm 1,337$ cm (Rango: 3 – 9 cm). En cuanto al estadio clínico según la clasificación FIGO se encontró que el 77,1% fue catalogada como estadio IIB, 20,8% como IIIB y el 2,1% tuvo diagnóstico de cáncer de cérvix estadio IVA. El 60,4 % de las pacientes no presentaba ganglios en los estudios radiológicos. Con respecto al estado nutricional el 2,1% presentaba un estado de delgadez, 27,1% normal, 47,9% sobrepeso, 16,7% obesidad grado I, 4,2% obesidad grado II y el 2,1% obesidad grado III. Además, no se encontraron registros del nivel socioeconómico de las pacientes. **(Tabla 1)**

El 39,6% presento una hemoglobina pretratamiento ≤ 11.5 g/dL. El 33,3% presento leucocitos pretratamiento ≥ 9000 μ L. El 35,4% presento un nivel de plaquetas $\geq 350\ 000$ μ L. El 47,9% presento un Índice Neutrófilos/Linfocitos ≥ 2 . El 12,5% presento neutrófilos pretratamiento $>7\ 500$ μ L. El 100% de las pacientes presento linfocitos >639 μ L. El 41,7% de las pacientes presentaron Índice Plaquetas/Linfocitos ≥ 172.050 .

Sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años en pacientes con cáncer de cuello uterino IIB-IVA durante el periodo 2015-2017. La sobrevida actuarial a 3 años en la población global de pacientes fue de 54.5%, mientras que su sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años fue de 34,6% **(Tabla 2).**

Factores predictores del hemograma automatizado en la sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años en pacientes con cáncer de cuello uterino IIB-IVA durante el periodo 2015-2017. (Tabla 3 y 4)

- **Hemoglobina pretratamiento:** Se dividió a las pacientes con hemoglobina pretratamiento >11.5 g/dL y ≤ 11.5 gr/dL alcanzando una tasa de sobrevida actuarial a 3 años de 54,5% y 52,4% respectivamente

($p=0.575$) y una tasa de sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años de 45,2% y 20,8% respectivamente ($p=0.083$).

- **Leucocitos pretratamiento:** Según los niveles de leucocitos pretratamiento $<9000 \mu\text{L}$ y $\geq 9000 \mu\text{L}$ presentaron una tasa de sobrevida actuarial a 3 años de 61,6% y 40,6% respectivamente ($p=0.188$), y una sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años de 44,6% y 13,3% respectivamente ($p=0,064$).
- **Plaquetas pretratamiento:** Según el nivel de plaquetas pretratamiento $<350000 \mu\text{L}$ y $\geq 350000 \mu\text{L}$ tuvieron una sobrevida actuarial a 3 años de 64,8% y 36,8% respectivamente ($p=0.125$), y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años de 38,7% y 30,3% respectivamente ($p=0,228$).
- **Índice Neutrófilos/linfocitos pretratamiento:** Las pacientes que presentaban índice Neutrófilos/linfocitos <2.5 y ≥ 2.5 presentaron una sobrevida actuarial a 3 años de 58,9% y de 48,4% respectivamente ($p=0,140$), y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años de 35,8% y 29,5% ($p=0,079$).
- **Neutrófilos pretratamiento:** Las pacientes presentaban neutrófilos pretratamiento $\leq 7500 \mu\text{L}$ y $>7500 \mu\text{L}$ tuvieron una sobrevida actuarial a 3 años de 54,4% y 66,7% respectivamente ($p=0,554$), y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años de 38,9% de 0% (**$p=0,026$**) siendo estadísticamente significativo.
- **Índice de Plaquetas/Linfocitos pretratamiento:** Las pacientes tenían un índice de Plaquetas/Linfocitos <172.050 y ≥ 172.050 tuvieron una tasa de sobrevida actuarial a 3 años de 60,7% y 47,8% respectivamente ($p=0,422$), sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años de 25,7% y 40,1% respectivamente ($p=0,851$).

Tabla Nº 1: Características de la Población basal de estudio

	Media	Desv. Estándar	Rango
Edad (años)	51,78	±12,06	32-77
Tamaño tumoral (cm)	5,55	±1,33	3-9
N (%)			
Estadio clínico FIGO			
IIB	37 (77,7)		
IIIB	10 (20,8)		
IVA	1 (2,1)		
Compromiso ganglios linfáticos pélvicos			
Si	19 (39,6)		
No	29 (60,4)		
Estado nutricional			
Delgadez	1(2,1)		
Normal	13(27,1)		
Sobrepeso	23(47,9)		
Obesidad grado I	8(16,7)		
Obesidad grado II	2(4,2)		
Obesidad grado III	1(2,1)		

Tabla Nº 2: Sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años en pacientes con cáncer de cuello uterino IIB-IVA durante el periodo 2015-2017

	1 año	2 años	3 años
Sobrevida actuarial* (%)	87,5	70,7	54,5
Sobrevida actuarial libre de enfermedad* (%)	78,6	54,7	34,6

(*) Test de Kaplan Meier

Tabla Nº 3: Hemograma Automatizado pretratamiento como predictor de sobrevida actuarial a 3 años

Hemograma Automatizado pretratamiento	N (%)	Sobrevida actuarial* (%)			Valor p**
		1 año	2 años	3 años	
Concentración de hemoglobina					0.575
Normal	29 (60,4)	93,1	69,2	54,5	
Anemia	19 (39,6)	78,9	73,3	52,4	
Recuento absoluto de Leucocitos					0.188
Normal	32 (66,7)	90,6	73	61,6	
Leucocitosis	16 (33,3)	81,3	67,7	40,6	
Recuento absoluto de plaquetas					0.125
Normal	31 (64,6)	90,3	71,3	64,8	
Trombocitosis	17 (35,4)	82,4	68,6	36,8	
Índice Neutrófilo/Linfocito					0,140
Normal	25 (52,1)	96	81	58,9	
Elevado	23 (47,9)	78,3	58,1	48,4	
Recuento absoluto de Neutrófilos					0,554
Normal	42 (87,5)	90,5	71,9	54,4	
Neutrofilia	6 (12,5)	66,7	66,7	66,7	
Recuento absoluto de linfocitos					
Normal	48 (100)				
Linfopenia					
Índice Plaqueta/Linfocitos					
Normal	28 (58,3)	89,3	77,1	60,7	
Elevado	20 (41,7)	85	63,8	47,8	0,422

(*) Test de Kaplan Meier

(**) Test de log Rank. Valor p < 0.05 como estadísticamente significativo

Tabla Nº 4: Hemograma Automatizado pretratamiento como predictor de sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años

Hemograma Automatizado pretratamiento	N (%)	Sobrevida actuarial libre de enfermedad* (%)			Valor p**
		1 año	2 años	3 años	
Concentración de hemoglobina					0,083
Normal	29 (60,4)	86,2	63,2	45,2	
Anemia	19 (39,6)	66,7	41,7	20,8	
Recuento absoluto de Leucocitos					0,064
Normal	32 (66,7)	87,5	61,1	44,6	
Leucocitosis	16 (33,3)	60	40	13,3	
Recuento absoluto de plaquetas					0,228
Normal	31 (64,6)	83,2	64,4	38,7	
Trombocitosis	17 (35,4)	70,6	40,3	30,3	
Índice Neutrófilo/Linfocito					0,079
Normal	25 (52,1)	92	66,8	35,8	
Elevado	23 (47,9)	63,6	39,3	29,5	
Recuento absoluto de Neutrófilos					0,026
Normal	42 (87,5)	83,3	56,7	38,9	
Neutrofilia	6 (12,5)	40	40	0	
Recuento absoluto de linfocitos					
Normal	48 (100)				
Linfopenia					
Índice Plaqueta/Linfocitos					0,851
Normal	28 (58,3)	78,4	57,9	25,7	
Elevado	20 (41,7)	78,9	48,1	40,1	

(*) Test de Kaplan Meier

(**) Test de log Rank. Valor p < 0.05 como estadísticamente significativo

IV.- DISCUSION

El cáncer de cuello uterino es la segunda neoplasia más frecuente a nivel mundial y nacional después del cáncer de mama, sin embargo, ocupa el primer lugar en La Libertad; traduciéndose esto en muchos años de vida potencialmente perdidos (2,3,4,5).

En cuanto a nuestra serie de 48 pacientes se mostró una mayor frecuencia de los estadios clínicos IIB (77,1%) y el IIIB (20,8%) que coincide con el registro hospitalario de cáncer IREN Norte que al momento del diagnóstico se mostraba mayor frecuencia en el estadio II y III a diferencia del I y el IV (5). En cuanto a la edad de las pacientes estuvo comprendida entre 32 a 77 años, siendo variada. Ambos hechos podrían reflejar que si bien hay métodos de prevención, detección y seguimiento; el tamizaje cervicouterino no llega a una cobertura optima la cual debería ser superior al 70%, en la región La Libertad para el año 2010 la cobertura fue solo del 9,0% y según Registro Hospitalario de Cáncer de ESSALUD a nivel nacional el diagnostico por tamizaje al 2019 fue de 29,8% y la cobertura de tamizaje por Papanicolau fue de 20%, por lo que la mayoría de los casos son detectados en estadios avanzados y en edades avanzadas (32,33). Debido a que la mayoría son diagnosticados en estadios avanzados, estas son tratadas con quimiorradioterapia, por lo cual recae la importancia en identificar a los factores predictores de sobrevida; para así identificar a las pacientes con alto riesgo.

La sobrevida actuarial a 3 años en la población global de esta serie fue 54,5%, mientras que la sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años fue de 34,6%. La anemia asociada confiere bajos niveles de oxígeno a nivel tumoral, generando zonas de hipoxemia lo que se traduce en una menor producción de radicales libres, menor daño y menor muerte de células tumorales durante la radioterapia (17, 18). En nuestro estudio las pacientes con anemia antes del tratamiento presentaron una menor sobrevida actuarial a 3 años (52,4% vs 54,5%), y menor sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años (20,8% vs 45,2%) sin embargo no fueron estadísticamente significativos ($p=0.083$, $p=0.575$ respectivamente). Si bien algunos estudios como de Koulis et al de 257 pacientes tratadas con quimiorradioterapia encontraron que tanto la anemia pretratamiento como

durante el tratamiento se asociaron significativamente con un peor pronóstico a 5 años de sobrevida global y sobrevida libre de progresión (31). Otro estudio con mayor tamaño poblacional realizado por Bishop et al de 2454 pacientes encuentran que la hemoglobina pretratamiento no se correlaciono con el resultado final de la sobrevida específica de enfermedad, supervivencia libre de recurrencia central y aquella libre de metástasis a distancia luego de la quimiorradioterapia, debido a que las pacientes presentaban niveles de hemoglobina más bajos durante el tratamiento que antes del tratamiento; mientras que los niveles bajos durante el tratamiento se correlacionaba con un pronóstico adverso en la sobrevida (26).

La leucocitosis es una respuesta inflamatoria sistémica, si bien su mecanismo no está aclarado, se cree que los niveles elevados de citocinas inflamatorias y factores de crecimiento crean un microambiente que promueven la carcinogénesis y la progresión tumoral, además las células supresoras derivadas de mieloides disminuyen la actividad de los linfocitos citotóxicos (20). En nuestra serie, en relación a las pacientes con leucocitosis pretratamiento, si bien presentaron una menor sobrevida actuarial a 3 años (40,6% vs 61,6%) y una menor sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años (13,3% vs 44,6%), no fueron significativamente estadísticos como factor predictor ($p=0,188$, $p=0,064$ respectivamente). A diferencia de los estudios como en el de Mabuchi et al quienes estudiaron 258 pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con radioterapia, encuentran que la leucocitosis asociada al tumor se presentó en el 14,3% de las pacientes siendo un factor independiente de sobrevida (19), y Cho et al encontraron que la leucocitosis relacionada al tumor definida como 2 o más valores de leucocitosis antes o durante el tratamiento de 2456 pacientes se encontraba solo en el 16%, y se relacionó a una menor sobrevida global y menor sobrevida libre de falla locoregional, revelando la naturaleza agresiva de los cánceres de cuello uterino que presentan leucocitosis asociada al tumor (20) y Escande et al analizan a 113 pacientes con quimiorradioterapia concomitante IB2-IVB mostrando que es un factor independiente de peor sobrevida libre de recurrencia local (21).

Las células tumorales producen interleucina 6 (IL 6) estimulan la síntesis de trombopoyetina hepática generando trombocitosis, las plaquetas activas estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos a nivel tumoral además de la invasión y metástasis debido a que las protege contra la detección del sistema inmune (22,23,24). En el presente trabajo, observamos que las pacientes con trombocitosis pretratamiento presentan una menor tasa de sobrevida actuarial a 3 años (36,8% vs 64,8%) y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años (30,3% vs 38,7%); sin embargo, ambos no fueron estadísticamente significativos ($p=0.125$, $p=0,228$). A diferencia de nuestros resultados, Kozasa et al evalúan a 684 pacientes de las cuales el 12,7% presentaba trombocitosis y estas se relacionaban con una menor sobrevida libre de progresión y sobrevida global, encontrando que eran factores pronósticos independientes (22). Además, Kawano et al encontró que el 14% (39) presentaban trombocitosis pretratamiento se asociaba a una menor sobrevida global (23) y Koulis et al reporto que de 257 pacientes el 24,5% de las pacientes presentaban trombocitosis pretratamiento que fueron tratadas con quimioradioterapia radical y que se asoció menores tasas de sobrevida y sobrevida libre de progresión a 5 años (31).

En la neutrofilia también se encuentra una mayor concentración de células mieloides intratumorales que facilitan la progresión y resistencia a la radioterapia (21). Además, la linfopenia se relaciona con un peor pronóstico debido a que estos son los responsables de identificar y destruir las células tumorales, además de demostrar el pobre estado general de la paciente (25). Las pacientes que presentaban Índice Neutrófilos/Linfocitos alto pretratamiento presentaron una menor sobrevida actuarial a 3 años (48,4% vs 58,9%) y menor sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años (29,5% vs 35,8%), sin ser estadísticamente significativos ($p=0,140$, $p=0,079$ respectivamente). Por otro lado, los estudios como de Cho et encontraron que el índice Neutrófilo/Linfocito alto se asoció con peor pronóstico de sobrevida (20), Prabawa et al analizaron a 282 pacientes donde evidenciaron que el índice Neutrófilo/Linfocito fue predictor de estadio avanzado en cáncer de cérvix (27) y Mizunuma et al encontraron que 35 de 56 pacientes de cáncer de cuello uterino tratadas con quimioradioterapia concurrente presentaban un índice Neutrófilo/Linfocito alto demostrando que

este era un factor significativo como pronóstico de sobrevida global y sobrevida libre de progresión (28).

En cuanto a las que presentaban neutrofilia pretratamiento se observó una mayor tasa de sobrevida actuarial a 3 años (66,7% vs 54,4%) no siendo estadísticamente significativo ($p=0,554$), pero con una menor tasa de sobrevida actuarial libre de enfermedad a los 3 años (0% vs 38,9%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa (**$p=0,026$**) por lo tanto es un factor predictor de sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años. Este resultado concordaría con el estudio de Escande et al en el que encontró que la neutrofilia era un factor pronostico significativo de sobrevida libre de falla local pero no se relacionó con la sobrevida global (21).

Si bien todas nuestras pacientes presentaron niveles de linfocitos pretratamiento $> 639 \mu\text{L}$; hay estudios como el cohorte Coreano que evidencio que la linfopenia grado 4 medido durante el tratamiento era un factor pronóstico de sobrevida especifica de enfermedad a 5 años y sobrevida libre de progresión a 3 años (29), y en otro estudio por Cho et al concluyen que la linfopenia y anemia simultánea en la segunda semana de tratamiento es un factor pronóstico de sobrevida especifica de enfermedad y sobrevida libre de enfermedad (30).

Las pacientes con índice Plaquetas/Linfocitos altos pretratamiento ≥ 172.050 tuvieron una menor tasa de sobrevida actuarial a 3 años (47,8% vs 60,7%) y una mayor sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años (40,1% vs 25,7%), sin embargo, ambos no fueron estadísticamente significativos. En el estudio de Kozasa et al que incluyo a un mayor número de pacientes, 684 con estadio clínico I al IVB, de tipo histológico carcinoma de células escamosas y no carcinoma de células escamosas, ya sea tratadas con cirugía, quimioradioterapia concurrente, radioterapia o quimioterapia; encontraron que un índice elevado de Plaquetas/linfocitos (obtenido mediante la curva ROC) fue un factor de riesgo independiente para sobrevida global y sobrevida libre de progresión (22). Por otro lado, Prabawa et al en un estudio de 282 pacientes tanto de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma, refieren que un índice

elevado de Plaquetas/Linfocitos pretratamiento se asoció como factor de riesgo para cáncer de cérvix invasivo (27).

En cuanto a los resultados en nuestro estudio podemos ver que la neutrofilia es un factor pronóstico de sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años. Si bien en las variables se evidencio una menor sobrevida, y dos una mayor sobrevida estas no fueron estadísticamente significativas.

Las principales limitaciones del estudio son que, al ser una recolección de datos retrospectiva, mediante la revisión de las historias clínicas en físico y virtuales algunas de las pacientes no tenían registro de sus hemogramas antes del tratamiento por lo cual no pudieron ser incluidas. Además del tamaño muestral y el tiempo de seguimiento.

V.- CONCLUSIONES

1. La neutrofilia ($>7\ 500\ /\mu\text{L}$) pretratamiento es un factor predictor adverso de sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio clínico IIB-IVA sometidas a Quimiorradioterapia.
2. La anemia ($\leq 11.5\ \text{g/dl}$), leucocitosis ($\geq 9\ 000\ \mu\text{L}$), trombocitosis ($\geq 350\ 000\ \mu\text{L}$), índice Neutrófilo/Linfocito elevado (≥ 2.5) e índice Plaqueta/Linfocito elevado ($\geq 172.050\ /\mu\text{L}$) pretratamiento no son factores predictores de sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 3 años; además la neutrofilia ($>7\ 500\ /\mu\text{L}$) pretratamiento no es un factor predictor de sobrevida actuarial a 3 años en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio clínico IIB-IVA sometidas a Quimiorradioterapia.
3. El hemograma automatizado no es predictor de sobrevida a 3 años de las pacientes con cáncer de cuello uterino estadio IIB-IVA tratadas con Quimiorradioterapia.

VI.- RECOMENDACIONES

1. Se debe utilizar la neutrofilia pretratamiento como predictor de sobrevida libre de enfermedad en las pacientes cáncer de cuello uterino IIB-IVA que serán sometidas a quimiorradioterapia para tener un control más estricto de las pacientes con alto riesgo de reaparición de enfermedad.
2. Se debe contar con un registro adecuado de los parámetros hematológicos de todas las pacientes antes, durante y después del tratamiento que sirva para posteriores estudios.
3. Realización de estudio con un mayor tamaño muestral o un multicéntrico y con un mayor tiempo de seguimiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2016; 66(1): 7-30.
2. International Agency for Research on Cancer. Cancer today [Internet]. [citado 7 de abril de 2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
3. Gaffney DK, Hashibe M, Kepka D, Maurer KA, Werner TL. Too many women are dying from cervix cancer: Problems and solutions. Gynecologic Oncology. 2018; 151(3): 547-54.
4. Payet E, Pérez P, Poquioma E, Diaz E. Registro de Cancer de Lima Metropolitana 2010-2012. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Vol 5: 1-173.
5. Yache E, Morales M. Registro Hospitalario IREN norte Informe 2017. 2017: 1-58.
6. Albújar-Baca P. Mortalidad por cáncer en Trujillo: 2003-2010. Acta Med Per. 2014; 31(3): 150-6.
7. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, editores. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 B, biological agents: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 24 February - 03 March 2009. Lyon: IARC; 2012. 475 p.
8. Núñez-Troconis J. Cigarrillo y cáncer de cuello uterino. Revista chilena de obstetricia y ginecología. 2017; 82(2): 144-52.
9. Cardonne TM, Cantillo KM, Barroso YF, Lora V, Llago SL. Prevención y control del cáncer de cuello uterino. Correo científico medico de Holgin. 2017; 1: 187-203.
10. Stumbar SE, Stevens M, Feld Z. Cervical Cancer and Its Precursors. Primary Care: Clinics in Office Practice. 2019; 46(1): 117-34.
11. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2018; 143: 22-36.
12. Cervical cancer NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. [citado 7 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf>
13. Smith S, Prewett S. Principles of chemotherapy and radiotherapy. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine. 2017; 27(7): 206-12.
14. Dahiya N, Acharya AS, Bachani D, Sharma D, Haresh K, Rath G. Quality of Life of Patients with Advanced Cervical Cancer before and after Chemo-radiotherapy. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2016; 17: 3095-9

15. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri (Chopra) S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(16): 1548-55.
16. Paitan V, Alcarraz C, Leornado A, Valencia G, Mantilla R, Morante Z, et al. Anemia como factor pronóstico en pacientes con cáncer. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2018; 35(2): 250-8.
17. Flores C, Rosales S. Anemia y radioterapia: papel de los agentes eritropoyeticos. *Archivos de medicina*. 2014; 10(1): 1-7.
18. Shin N-R, Lee Y-Y, Kim S-H, Choi CH, Kim T-J, Lee J-W, et al. Prognostic value of pretreatment hemoglobin level in patients with early cervical cancer. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2014; 57(1): 28-36.
19. Mabuchi S, Matsumoto Y, Kawano M, Minami K, Seo Y, Sasano T, et al. Uterine Cervical Cancer Displaying Tumor-Related Leukocytosis: A Distinct Clinical Entity With Radioresistant Feature. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2014; 106(7): 1-11.
20. Cho Y, Kim KH, Yoon HI, Kim GE, Kim YB. Tumor-related leukocytosis is associated with poor radiation response and clinical outcome in uterine cervical cancer patients. *Annals of Oncology*. 2016; 27(11): 2067-74.
21. Escande A, Haie-Meder C, Maroun P, Gouy S, Mazon R, Leroy T, et al. Neutrophilia in locally advanced cervical cancer: A novel biomarker for image-guided adaptive brachytherapy? *Oncotarget*. 2016; 7(46): 74886-94
22. Kozasa K, Mabuchi S, Komura N, Yokoi E, Hiromasa K, Sasano T, et al. Comparison of clinical utilities of the platelet count and platelet-lymphocyte ratio for predicting survival in patients with cervical cancer: a single institutional study and literature review. *Oncotarget*. 2017; 8(33): 55394-404.
23. Kawano M, Mabuchi S, Matsumoto Y, Sasano T, Takahashi R, Kuroda H, et al. Prognostic Significance of Pretreatment Thrombocytosis in Cervical Cancer Patients Treated With Definitive Radiotherapy. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2015; 25(9): 1656-62.
24. Sharma D, Singh G. Thrombocytosis in gynecological cancers. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2017; 13(2): 193-7.
25. Wu ES, Oduyebo T, Cobb LP, Cholakian D, Kong X, Fader AN, et al. Lymphopenia and its association with survival in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. 2016; 140(1): 76-82.
26. Bishop AJ, Allen PK, Klopp AH, Meyer LA, Eifel PJ. Relationship Between Low Hemoglobin Levels and Outcomes After Treatment With Radiation or Chemoradiation in Patients With Cervical Cancer: Has the Impact of Anemia Been Overstated? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2014; 91(1): 1-10.

27. Prabawa IPY, Bharghah A, Liwang F, Tandio DA, Tandio AL, Lestari AAW, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as a Predictive Value of Hematological Markers in Cervical Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019; 20(3): 863-68.
28. Mizunuma M, Yokoyama Y, Futagami M, Aoki M, Takai Y, Mizunuma H. The pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts therapeutic response to radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015 Oct: 1-8.
29. Cho O, Chun M, Oh Y-T, Noh OK. Prognostic Value of Severe Lymphopenia During Pelvic Concurrent Chemoradiotherapy in Cervical Cancer. *ANTICANCER RESEARCH*. 2016; 36: 3541-8.
30. Cho O, Chun M, Oh Y-T, Noh OK, Chang S-J, Ryu H-S, et al. Prognostic implication of simultaneous anemia and lymphopenia during concurrent chemoradiotherapy in cervical squamous cell carcinoma. *Tumor Biology*. 2017; 39(10): 1-9.
31. Koulis TA, Kornaga EN, Banerjee R, Phan T, Ghatage P, Magliocco AM, et al. Anemia, leukocytosis and thrombocytosis as prognostic factors in patients with cervical cancer treated with radical chemoradiotherapy: A retrospective cohort study. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2017; 4: 51-6.
32. Albújar-Baca P. El tamizaje citológico del cáncer cérvicouterino en la Región La Libertad, 2010. *Acta Med Per*. 2013; 30(1) : 10-3.
33. Medina KP-A, Román-Vargas H, Díaz-Vélez C. ¿Es óptima la cobertura de tamizaje de cáncer de cérvix en el seguro social del Perú? *Rev Venez Oncol*. 2020; 32 (3): 198 - 9.

VII.- ANEXOS
ANEXO N° 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:.....

Edad: **N° DNI:**..... **N° Telefónico:**.....

Dirección:.....

1.- Hemoglobina pretratamiento:

≤ 11.5 mg/dl

>11.5 mg/dl

2.- Leucocitos pretratamiento:

≥ 9000/μL

< 9000/μL

3.-Plaquetas pretratamiento:

≥ 350000/μL

< 350000/μL

4.- Índice Neutrófilos/Linfocitos pretratamiento:

≥2.5

<2.5

5.- Recuento absoluto de Neutrófilos pretratamiento:

> 7500 /μL

≤ 7500 /μL

6.- Recuento absoluto de Linfocitos pretratamiento:

≤639/μL

>639/μL

7.- Índice Plaquetas/Linfocitos pretratamiento:

< 172.050

≥ 172.050

8.- Sobrevida actuarial:

Vivo o perdido

Muerto

Fecha de Fallecimiento:.....

9.- Sobrevida libre de enfermedad:

Sin enfermedad o perdido

Enfermo

Fecha de Reparación de enfermedad:.....

Evidencia:.....

10.- Edad:

≤ 50 años

> 50 años

11.- Estadío FIGO:

IIB

IIIA

IIIB

IVA

12.- Tamaño del tumor:

≥ 5 cm

< 5 cm

13.- Compromiso de ganglios linfáticos pélvicos:

Si

No

14.- Estado Nutricional:

Delgadez IMC < 18.5

Normal IMC 18.5-24.9

Sobrepeso IMC 25.0-29.9

Obesidad grado 1 IMC 30.0 - 34.9

Obesidad grado 2 IMC 35.0 - 39.9

Obesidad grado 3 IMC ≥40.0

15.- Nivel socioeconómico:

PROFESION

Profesionales con título universitario

Técnico superior

Trabajadores manuales u operarios
no especializados

INSTRUCCION

Primaria incompleta

Primaria completa

Secundaria incompleta

Secundaria completa

Superior no universitario incompleto

Superior no universitario completo

Superior universitario incompleto

Superior universitario completo