

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
MANUEL HUAMÁN GUERRERO**



**“Impacto del índice neutrófilo linfocito en la sobrevida de  
pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital  
Daniel Alcides Carrión atendido en los años 2013 – 2016”**

**“PRESENTADO POR LA BACHILLER EN MEDICINA HUMANA”**

**Sherilyn Marianne Villegas Ferreñan**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICA CIRUJANA**

**Dr. Brady Ernesto Beltran Garate**

**ASESOR**

**LIMA – PERÚ**

**2020**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mis padres, Angel Miguel Villegas Calvo y María Ferreñan Alarcon, por el apoyo brindado a lo largo de esta carrera y el amor incondicional que me han hecho sentir.

A mis hermanos, Dilan Villegas Ferreñan y Diesthefano Gallegos Ferreñan, a mi tía, Pilar Ferreñan Alarcón, por su presencia y dedicación que han tenido conmigo estos años, por el aliento para seguir cuando he sentido que el cansancio es mayor.

A Barba Rios por su completa comprensión, apoyo y amor en estos días, gracias por ser parte de este trabajo.

A mi asesor y al Dr. Chanduvi, por sus pertinentes recomendaciones, a mis amigos, Alejandra, Fernando, Priscila y Victoria por su preocupación y apoyo hasta los últimos momentos de este trabajo, los quiero.

Finalmente agradecer a todos los que hicieron posible la culminación del presente trabajo.

## **DEDICATORIA**

*A mi familia, que se preocupa por mi crecimiento personal y que siempre me ha apoyado a lo largo de esta carrera. A mis amigos por su amistad y ánimos para culminar el presente trabajo.*

## RESUMEN

**Objetivos:** Determinar la asociación entre el índice neutrófilo linfocito (INL) y la sobrevida de pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión del 2013 – 2016.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio tipo observacional, analítico, retrospectivo, transversal donde se incluyó a las pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino estadio Ib2, II y III, las cuales se identificaron a partir de muestras patológicas realizadas en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Se excluye a los pacientes que no tienen diagnóstico de cáncer de cuello uterino en el hospital, pacientes con cáncer de cuello uterino que no continúan con el tratamiento en el hospital, a las pacientes que se encuentran en estadio IA1, IA2, IB1 y IV, pacientes con VIH, pacientes con infección en el momento, pacientes con enfermedades autoinmunes.

**Procesamiento y recolección de datos:** se lleva a cabo con el programa Excel y SPSS, para el análisis de la supervivencia con las curvas de Kaplan meier. La información recolectada fue mediante la revisión de historias clínicas

**Resultados:** la supervivencia media global a 5 años fue de 73 meses, se obtuvo resultados significativamente estadísticos para la supervivencia global y el INL, así como para el estadio TNM, y la edad del paciente. Se encontró que la quimiorradioterapia tuvo menor sobrevida que un solo tratamiento adyuvante.

**Conclusiones:** el INL es un marcador inflamatorio que puede predecir la supervivencia de los pacientes con cáncer de cuello uterino.

**Palabras clave:** cáncer de cuello uterino, índice neutrófilo linfocito (INL), sobrevida.

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To determine the association between the neutrophil lymphocyte index (INL) and the survival of patients with cervical cancer from Daniel Alcides Carrión Hospital from 2013 - 2016.

**Materials and methods:** An observational, analytical, retrospective, cross-sectional study was conducted, which included patients diagnosed with cervical cancer stage Ib2, II and III, which were identified from pathological samples performed at the National Hospital Daniel Alcides Carrión. Patients who have no diagnosis of cervical cancer in the hospital, patients with cervical cancer who do not continue treatment in the hospital, patients who are in stage IA1, IA2, IB1 and IV are excluded, patients with HIV, patients with infection at the time, patients with autoimmune diseases.

**Processing and data collection:** it is carried out with the Excel and SPSS program, for the analysis of survival with the Kaplan meier curves. The information collected was activated by the review of medical records. Results: the 5-year overall average survival was 73 months, statistical critical results were obtained for the overall survival and the INL, as well as for the TNM stage, and the patient's age. . It was found that chemoradiotherapy had less survival than a single adjuvant treatment.

**Conclusions:** INL is an inflammatory marker that can predict the survival of patients with cervical cancer.

**Keywords:** cervical cancer, neutrophil lymphocyte index (INL), survival.

# ÍNDICE

Agradecimientos .....	2
Dedicatoria.....	3
Resumen .....	4
Abstract.....	5
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	8
1.1 Información de la problemática actual .....	8
1.2 Formulación del problema .....	9
1.3 Justificación de la investigación .....	9
1.4 Delimitación del problema: Línea de investigación .....	10
1.5 Objetivos de la investigación .....	10
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	12
2.1 Antecedentes de la investigación.....	12
2.2 Bases teóricas .....	16
CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES .....	33
3.1 Hipotesis general, específicas .....	33
3.2 Variables principales de investigación .....	33
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA .....	35
4.1 Tipo y diseño de investigación .....	35
4.2 Población y muestra .....	35
4.3 Operacionalización de variables (Anexo) .....	36
4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	36
4.5 Aspectos éticos .....	37

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38
5.1 Resultados .....	38
5.2 Discusión de resultados.....	50
Conclusiones .....	52
Recomendaciones .....	53
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	54
ANEXOS.....	58

# CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

## 1.1 Información de la problemática actual

Las enfermedades no transmisibles son una causa fundamental de muerte prevenible y prematura en todo el mundo, siendo el cáncer una de las trascendentales. Se ha visto que la morbilidad y mortalidad ha aumentado por cáncer en los gobiernos y los sistemas que prestan atención a la salud en América Latina<sup>(1)</sup> es así que en el 2018 la OMS considera que han aumentado las tasas de mortalidad que llegan a ser tres veces más de los esperado en América Latina y el Caribe a comparación de Norteamérica, evidenciándose las diferencias grandes en la salud<sup>(2)</sup>. El cáncer de cuello uterino (CCU) es un importante problema público para la salud en las regiones menos desarrolladas y refleja disparidades en el acceso a la atención médica en todo el mundo<sup>(3)</sup>, Más de 72.000 feminas fueron diagnosticadas de CCU y aproximadamente 34.000 murieron debido a esta enfermedad en la Región de América<sup>(2)</sup>.

El proyecto de La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) y de la “Organización Mundial de Salud” (OMS) denominado GLOBOCAN, ha reunido datos para darnos una idea de los casos de cáncer y la mortalidad. En cuanto al Perú en relación a mujeres, los casos nuevos en el 2018 de CCU fue representado por el 11,4% (4 103 / 35 873) con una mortalidad de 5,1% (1 836 / 35 873), siendo el CCU el segundo en frecuencia de las mujeres peruanas de acuerdo con los datos publicados por GLOBOCAN 2018<sup>(4)</sup>.

Se estima que el cáncer de cuello inoperable continuará siendo altamente prevalente durante las próximas décadas, ya que los programas de detección y las campañas de vacunación aún no están al alcance de varios países y no son completamente efectivos. Actualmente, la enfermedad localmente avanzada se trata con quimioterapia y/o radioterapia y enfermedad metastásica con quimioterapia basada en platino (+/- bevacizumab)<sup>(3)</sup>.



Actualmente diversos estudios se inclinan a la búsqueda del diagnóstico precoz, el pronóstico de la enfermedad y la sobrevida de estas pacientes con CCU. El estudio de la respuesta inflamatoria del huésped al tumor cancerígeno está dentro de ellos, por lo que se torna interesante en el campo de la investigación clínica<sup>(5)</sup>, ya que numerosos trabajos han manifestado que el proceso de inflamación sistémica juega un rol importante y fundamental en la promoción, progresión y metástasis de varios tipos de cáncer. En la inflamación sistémica los mediadores inflamatorios generan un aumento de la permeabilidad vascular, favoreciendo que las células cancerígenas se infiltren a través de vasos sanguíneos y linfáticos, contribuyendo tanto a la adhesión endotelial de células cancerosas como a la invasión estromal en sitios metastásicos<sup>(6)</sup>.

El INL se ha identificado como un factor pronóstico independiente para el sistema operativo y la supervivencia libre de progresión en varios tipos de tumores sólidos.

Por lo que se considera importante conocer mejor la relación neutrófilo linfocito en los casos de CCU en el “Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión” y se plantea determinar la sobrevida de las mismas relacionado a este cociente permitiendo valorar un mejor pronóstico de la enfermedad.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Existe relación entre el INL y la sobrevida en los pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en el servicio de oncología en los años 2013 – 2016?

## **1.3 Justificación de la investigación**

Hay diversos estudios que están buscando identificar la variedad de biomarcadores que ayuden a prever manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el pronóstico y sobrevida de pacientes concologicos.

Entre estos biomarcadores tenemos al INL, en esta relación si los neutrófilos están elevados o los linfocitos disminuidos, es decir la relación neutrófilo linfocito esta aumentado, identifica a los pacientes con peor pronóstico de sobrevida por lo que nos puede ayudar a reconocer a pacientes con un pronóstico desfavorable o malo en la evolución de la enfermedad oncológica. Este índice es fácil de hallar, es de bajo costo y cuenta con alta eficiencia.

En la actualidad no existen estudios suficientes que hallan buscado la evaluación de la asociación que tiene el INL con la sobrevida de los pacientes oncológicos atendidos en los diversos hospitales de nuestra ciudad.

#### **1.4 Delimitación del problema: Línea de investigación**

El presente estudio está delimitado en la población estudiada, siendo esta la totalidad de pacientes con cáncer de cuello uterino diagnosticadas y tratadas en el Hospital Daniel Alcides Carrión, en los años 2013 – 2016.

#### **1.5 Objetivos de la investigación**

##### **Objetivo general**

- Establecer la asociación entre el INL y la sobrevida de pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en los años 2013 – 2016.

##### **Objetivos específicos**

- Establecer la sobrevida global de pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en los años 2013 – 2016.

- Establecer la relación del estadio clínico y la sobrevida en pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en los años 2013 – 2016.
- Establecer la relación entre la edad y la sobrevida de pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en los años 2013 – 2016.
- Establecer la relación entre el tratamiento y la sobrevida en pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en los años 2013 – 2016.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Antecedentes de la investigación**

#### **Antecedentes internacionales**

En el estudio con título “Pretreatment Neutrophil:Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in Cervical Carcinoma”<sup>(7)</sup> publicado en el año 2012 por Yoo-Young Lee y realizado en Korea. El objetivo fue investigar el valor pronóstico del INL en el cáncer cervical. En este estudio, observamos que el INL previa al tratamiento elevada se asoció con la etapa avanzada y sigue siendo un factor de supervivencia independiente en pacientes que padecen de cáncer cervical, incluso después del ajuste para los factores pronósticos conocidos, incluidos la edad y la etapa.

En el estudio titulado “Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio Before Platelet-Lymphocyte Ratio Predicts Clinical Outcome in Patients With Cervical Cancer Treated With Initial Radical Surgery”<sup>(8)</sup> publicado en el año 2014 por Yu Zhang y realizado en China. Este estudio tuvo como objetivo evaluar los valores clínico-patológicos y pronósticos del INL y PLR en pacientes que padecen de cáncer cervical que se someten a una histerectomía radical primaria con linfadenectomía pélvica. Se encontró que el INL y la PLR preoperatorias se correlacionaban con características histopatológicas desfavorables del cáncer cervical. El INL preoperatorio, pero no la PLR, puede usarse como un biomarcador potencial y fácil para el pronóstico de supervivencia en pacientes con CCU que reciben una histerectomía radical inicial con linfadenectomía pélvica.

En el estudio titulado “Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis”<sup>(9)</sup> publicado en el año 2014 por Arnoud J. Templeton y realizado en Canada donde se evaluó el impacto pronóstico del biomarcador INL y se evaluó su consistencia en tumores sólidos. Se concluyó que una INL alta se ve asociada con un sistema operativo desfavorable en muchos tumores sólidos. El INL es considerado como biomarcador de fácil acceso y de bajo costo, y su adición a las puntuaciones de pronóstico establecidas para la toma de decisiones clínicas justifica una investigación más a fondo.

En el estudio titulado “The pretreatment neutrophil - to - lymphocyte ratio predicts therapeutic response to radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in uterine cervical cancer”<sup>(6)</sup> publicado en el año 2015 por Makito Mizunuma y realizado en Japón. El objetivo fue investigar el papel pronóstico del pretratamiento del INL como marcador predictivo antes del tratamiento del cáncer cervical con radioterapia (RT) solo o quimiorradiación simultánea (CCRT). El análisis múltiple mostró que solo el INL es un factor pronóstico significativo para evaluar una supervivencia segura (PFS) libre de progresión y una supervivencia general (SG). Pacientes con un INL alto tuvieron PFS y SG significativamente más cortos que aquellos con un INL bajo.

En el estudio titulado “Impact of treatment time and dose escalation on local control in locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation and image-guided pulsed-dose rate adaptive brachytherapy” <sup>(10)</sup> publicado en el año 2016 por Alexandre Escande y realizado en Francia. El objetivo fue estudiar el valor pronóstico de los trastornos de los leucocitos en una población prospectiva de pacientes con CCU que reciben quimiorradiación definitiva más imagen: braquiterapia adaptativa guiada (IGABT). Se examinó el valor pronóstico de los trastornos de los leucocitos antes del tratamiento.

La leucocitosis con la neutrofilia fue definida como el recuento de leucocitos o el recuento de neutrófilos que excedía los 10,000 y 7,500 /  $\mu$ l, respectivamente. Se concluyó que la neutrofilia es un factor pronóstico importante para la recaída local en el CCU localmente avanzado con tratamiento de IGABT basada en IRM. Este biomarcador podría ayudar a reconocer a los pacientes con riesgo aumentado de recaída local y que requieren un aumento de la dosis.

En el estudio titulado “The neutrophil-lymphocyte ratio predicts recurrence of cervical intraepithelial neoplasia” <sup>(11)</sup>, publicado en el año 2017 por Chun S. y realizado en Corea donde se evaluó el INL como un marcador de pronóstico. El principal objetivo de esta investigación fue validar el impacto del INL en la supervivencia sin recurrencia (RFS) en pacientes con CIN. El objetivo secundario fue evaluar el impacto de otros parámetros hematológicos en la RFS en pacientes con CIN. Se concluyó que el INL es un pronosticador independiente para RFS después de la resección quirúrgica en pacientes con CIN. También se encontró que la AEC, el nivel de hemoglobina y el MCV estaban fuertemente asociados con la RFS.

En el estudio titulado “Anemia, leukocytosis and thrombocytosis as prognostic factors in patients with cervical cancer treated with radical chemoradiotherapy: A retrospective cohort study” <sup>(12)</sup> publicado en el año 2017 por Koulis TA. y realizado en Canadá se llegó a la conclusión que el tratamiento previo y la anemia durante el tratamiento fueron predictores independientes significativos de supervivencia libre de progresión peor y de una supervivencia global peor. La anemia y otros parámetros hematológicos como el INL siguen siendo marcadores pronósticos para los pacientes con CCU. En pacientes con normalización de hemoglobina se observó un mejoramiento.

En el estudio titulado “Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a meta-analysis and systematic review”<sup>(13)</sup> publicado en el año 2017 por Wu J. y realizado en China donde se realizó un metaanálisis para identificar si existe asociación entre el pretratamiento INL y los resultados clínicos de la supervivencia global y de la supervivencia libre de progresión en pacientes con CCU. También se evaluó la relación entre la INL y los parámetros clínico-patológicos. Se concluyó que la INL de tratamiento previo alto predijo un período de supervivencia más corto para los pacientes con cáncer cervical, y podría servir como un índice novedoso de evaluación pronóstica en pacientes con cáncer cervical.

En el estudio titulado “Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio prognostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A systematic review and meta-analysis”<sup>(14)</sup> publicado en el año 2017 por Josee-Lyne Ethier y realizado en Canadá. Este trabajo identificó publicaciones que exploran la asociación del INL en sangre antes del tratamiento con la supervivencia general (SG) y la supervivencia sin complicaciones (SSC) entre los pacientes con cáncer de ovario, endometrio y cervical. En el cáncer cervical, se observaron asociaciones significativas entre INL y SG en estudios de pacientes en estadio temprano y mixto, y el análisis de regresión mostró una mayor magnitud de efecto en pacientes con enfermedad localmente avanzada y en aquellos que recibieron tanto quimioterapia como radiación. Se llegó a la conclusión que el INL elevado se asocia con una disminución de la SG y la SSC en pacientes con cánceres ginecológicos, y su valor pronóstico es consistente entre pacientes con cáncer de ovario, cervical y endometrial. Sin embargo, el uso de la INL como marcador pronóstico aún debe validarse en un ensayo clínico prospectivo con evaluaciones de estado de la enfermedad impulsadas por un protocolo robusto.

En el estudio titulado “Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies”<sup>(15)</sup> publicado en el año 2017 por Qi-Tao Huang y realizado en China. El objetivo de este metaanálisis fue obtener una evaluación más precisa de la importancia pronóstica del INL en el cáncer cervical. Se concluyó que el INL elevado pretratamiento podría servir como factor predicativo de mal pronóstico para los pacientes con cáncer cervical.

## **2.2 Bases teóricas**

### **DEFINICION**

El cáncer de cuello uterino es un cáncer de lenta evolución, fácil de detectar y de ser manejado si se diagnostica en estadios tempranos, se presenta como una lesión en la que el epitelio neoplásico invade el estroma en uno o más lugares. El cuello uterino tiene un epitelio escamoso estratificado conocido como exocérvix que es el lugar donde se produce el carcinoma de células escamosas y tiene un epitelio columnar secretor mucinoso conocido como endocérvix que es el lugar donde se produce los adenocarcinomas mucinosos.

Las células tipo glandulares y escamosas se ubican en la zona de transformación, esta zona cambia con el cambio de la edad y el dar a luz <sup>(16)</sup>.

### **EPIDEMIOLOGIA**

En el mundo, el CCU representa una estimación de 569.847 casos nuevos de cáncer y 311.365 muertes para el año 2018 <sup>(17)</sup>.

La estimación del CCU es mayor para ciertos grupos: negro no hispanos (incidencia: 9,5 / 100.000 y mortalidad: 3,8 / 100.000), Hispano / Latino (9,7 /



100.000 y 2,6 / 100.000 ), y los indios americanos / nativos de Alaska (9,1 / 100.000 y 2,6 / 100.000) <sup>(18)</sup>

Se aproxima que por año se diagnostican 12,000 nuevos casos de CCU en Estados Unidos, y aproximadamente 4,000 mujeres estadounidenses mueren cada año a causa de esta enfermedad. En los países que están en vías de desarrollo generalmente no cuentan con acceso a los programas de detección y prevención del CCU, manteniéndose este cáncer como el segundo en frecuencia (17,8 por 100.000 mujeres), siendo la causa de muerte por este cáncer de 9,8 por 100.000 habitantes entre la totalidad de cáncer en mujeres.<sup>(19)</sup>

Para el año 2018 en el Perú se detectaron 66.627 casos nuevos de cáncer, por el cual fallecieron 33.098 personas, respecto al CCU los casos nuevos fueron de 4,103 y aproximadamente 1,836 mujeres fallecieron por este cáncer.<sup>(4)</sup>

Existe un predominio de la mortalidad por cáncer de CCU en la selva, siendo las regiones con altas tasas de mortalidad: Loreto (18.0), Huánuco (12.8) y Ucayali (10.3)., encontrándose que en Lima tiene una tasa de mortalidad de 4.2. <sup>(20)</sup>

Un aproximado del 50% de casos de CCU ocurre en mujeres que no han contado en su vida con una prueba de detección. El CCU al detectarse y tratarse en sus etapas iniciales, es probable que se cure al 90% de las mujeres que lo padecen. Cuanto más avance haya tenido la enfermedad, más baja será la tasa de curación.<sup>(21)</sup>

## **FACTORES DE RIESGO**

El CCU puede suceder en cualquier momento de la vida. La edad más común es mayor de 40 años, aunque también se ve en mujeres más jóvenes. Sin

embargo, se ha visto en mujeres mucho más jóvenes, menores de 21 años, siendo estas ocasiones poco frecuentes.

El riesgo de tener CCU depende de ciertos factores que incluyen la actividad sexual, el sistema inmune, la condición de vida y la salud. El principal factor es el de tener la infección del VPH y que estos sean los tipos asociados con cáncer. Hay factores que aumentan el riesgo de contraer la infección por el VPH, los factores en mención son:

- Múltiples parejas sexuales. (comparando con personas que han tenido un compañero, se ve una aproximación de que el riesgo es 2 veces más con dos compañeros y 3 veces más con seis o más compañeros ) <sup>(22)</sup>.
- Tener una pareja sexual con riesgo elevado (una pareja que tiene varias parejas sexuales o con la infección por VPH) <sup>(22)</sup>.
- Comienzo temprano de las relaciones sexuales. En comparación con la edad de 21 años o más para el primer acto sexual, se ve que este riesgo aumenta en 1,5 veces más para las mujeres de 18 a 20 años y 2 veces más para mujeres menores de 18 años <sup>(22)</sup>.
- Antecedentes de infecciones que se transmiten por el acto sexual (ejemplo, Chlamydia trachomatis, el herpes genital).

Entre otros factores asociados tenemos:

- Contar con un historial de la paciente, que haya tenido situaciones con displasia del cuello uterino, de la vagina o de la vulva (infección por VPH es también la etiología de muchos de los casos de estas condiciones).
- La inmunosupresión (por ejemplo, pacientes con infección por el VIH o pacientes que cuentan con algún órgano transplantado).
- Tener un historial familiar de CCU (Hallazgos incluyen una asociación de CCU con una gran variedad de polimorfismos en una amplia variedad de genes, incluyendo los que regulan la inmunidad y la susceptibilidad <sup>(23)</sup>.
- El hábito de fumar.

La edad temprana de la primera gestación (edad menor a 20 años) y el número elevado de partos (3 partos a término o más) también se ven asociados con el mayor riesgo de CCU; estos posiblemente también son debido a la exposición al VPH a través del acto sexual <sup>(22)</sup>.

Antes se usaba en las madres el medicamento dietilestilbestrol (DES), las mujeres que nacieron de estas gestaciones, es decir de madres que fueron medicadas con dietilestilbestrol (DES) en el embarazo tienen un riesgo aumentado de presentar un cáncer raro de cuello uterino. El fármaco se usaba para mujeres embarazadas en los años 1940 y el 1971, el uso era en pacientes con probabilidad de un aborto espontáneo, causando el fármaco un impedimento de este a las mujeres para evitar un aborto espontáneo.

El estrato socioeconómico bajo se ve asociado con un riesgo mayor de CCU, también se ha visto que el CCU tiene una menor frecuencia en las parejas de hombres que han sido circuncidados <sup>(19)</sup>.

el usar anticonceptivos orales (ACO) se ha visto asociado con un riesgo mayor de CCU <sup>(19)</sup>. El aumento de la duración del uso de ACO se asoció con un acrecentamiento en la tasa de CCU <sup>(24) (21)(19)</sup>.

## **PATOGENESIS**

El cuello uterino de la mujer está velado por una fina capa de tejido que está formado de células. Estas células se desarrollan, se multiplican y son reemplazadas según se vea necesario. El CCU ocurre al alterarse estas células. Las células tienden a multiplicarse con rapidez mayor. suelen crear capas más profundas formadas por células o dispersarse a más órganos. Las células cancerígenas llegan a formar tejido en forma de masa luego pasa a denominarse tumor.

Comúnmente, el CCU demora muchos años en desarrollarse. Al inicio, sucede que la celularidad del cuello uterino y/o alrededor de esta zona se cambian volviéndose anormales. El cambio de celularidad inicial ocurre antes

de que comience el cáncer, a este cambio se le conoce como displasia o neoplasia cervical intraepitelial (NIC). La prueba de Papanicolaou (PAP), que suele denominarse también evaluación de la citología del cérvix, muestra alteraciones anormales de la celularidad en el cuello uterino. La PAP nos ayuda para dar alguna opción terapéutica en las etapas primarias, evitando que la celularidad anormal se convierta en cáncer <sup>(21)</sup>.

El rol que desempeña el virus del papiloma humano (VPH) es básico para desarrollar la neoplasia cervical y pueden ser detectados la gran mayoría (99,7 %) de CCU<sup>(25)</sup>. Las variedades histológicas más frecuentes del CCU son las células tipo escamosas (69 %) y la tipo adenocarcinoma (25%) <sup>(19)</sup>.

La infección por el VPH es altamente frecuente. Dicha infección por el VPH se transmite de un individuo a otro al producirse el acto sexual. Algunas investigaciones muestran que más o menos 3 de 4 personas (75%) que han iniciado actividad sexual obtendrán la infección del VPH en algún momento de su existencia. Sin embargo, no significa que por infectarse con el VPH la persona contara con verrugas genitales es decir condilomas, o padecerá de CCU.

El VPH al invadir la celularidad genera una mutación, posterior a esto hay una multiplicación anormal de dicha celularidad. Por lo general, el sistema inmune de las mujeres elimina al virus de forma rápida y la infección está resuelta por cuenta propia. No obstante, en un porcentaje menor de mujeres, el VPH se mantiene. Estas infecciones toman el nombre de “persistentes”. Si el VPH se mantiene presente por más tiempo y a mayor edad de la mujer, hay un riesgo incrementado de que el virus haga un cambio en la celularidad.

Hay cuatro pasos principales para desarrollar el CCU<sup>(26)</sup> :

- Infección por HPV oncogénico que genera un cambio de epitelio a metaplasico en la zona de transformación del cérvix.
- La permanencia del VPH.

- La continuación de un clon de la celularidad epitelial por la infección viral que persiste para hacer un precáncer.
- Desarrollo de carcinoma y la penetración mediante la membrana basal.

La infección del tracto genital por el VPH es muy usual, dando lugar al CCU en sólo una porción pequeña de mujeres con la infección. Se tiene un aproximado de que del 75-80 por ciento de los adultos que ya iniciaron una vida sexual activa adquirirá VPH tracto genital antes de cumplir los 50 <sup>(27)</sup>. La carga de la enfermedad del VPH en la infección genital incluye condiciones distintas de cáncer de cuello uterino, incluyendo verrugas anogenitales o condilomas y cáncer en la región de la vulva, también puede hacer cáncer en la vagina, el ano, y el pene <sup>(19)</sup>.

Entre los más de 40 tipos de VPH de mucosas genitales identificados, los subtipos de VPH 16 y 18 se encuentran en más del 70 por ciento de todos los CCU.

VPH juega un papel principalmente en los dos tipos 2 tipos de histología más frecuentes del CCU: el tipo de celularidad escamosa (69 %) y el tipo de adenocarcinoma (25 %).

La mayor parte de las infecciones debidas al VPH son momentáneas. Cuando la infección por el VPH persiste, el tiempo desde la infección inicial para desarrollar la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado y, finalmente, el cáncer invasivo lleva un promedio de 15 años, aunque se han reportado cursos más rápidos <sup>(28)</sup>.

Actualmente se cuenta con vacuna que pueden prever la infección dada por el VPH. La vacuna esta creada para proteger del VPH, especialmente de los tipos que causan el mayor número de CCU, los precáncer y los condilomas. Las niñas y los niños deben contar con esta vacuna en contra del VPH en una sucesión de vacunas. La vacuna funciona más cuando la aplicación se

realiza antes del inicio de la actividad sexual activa y se exponga al virus, este riesgo de contraer el virus se puede reducir aun si se administra a una persona después de que esté sexualmente activa. La edad idónea para aplicarse la vacuna es entre los años 11 a 12, aunque se puede administrar desde los 9 hasta los 26 años.

## **VÍAS DE DISEMINACION**

El CCU puede diseminarse por una extensión directa, esta puede involucrar el cuerpo uterino, vagina, parametrios, la cavidad peritoneal, la vejiga o el recto, siendo el compromiso del ovario infrecuente

También puede diseminarse por vía hematógica o por vía linfática. Los sitios más frecuentes para la diseminación hematógica son pulmón, hígado y médula; entre los sitios infrecuentes podrían ser el intestino, las glándulas suprarrenales, el bazo, y el cerebro. <sup>(19)</sup>.

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La displasia del cérvix y el CCU es frecuente que al inicio no presenten síntomas. Los síntomas suelen presentarse cuando las células cancerosas ya han tenido una diseminación. Entre los síntomas que ocurren en efecto, los más comunes en la presentación son <sup>(19)</sup>:

- Sangrado vaginal irregular o pesados. El sangrado menstrual tiende a ser más intenso de lo acostumbrado.
- Sangrado poscoital.

Estos problemas son causados también debido a otros problemas en medicina, no solo a los concernientes con el cáncer.

Algunas mujeres presentan una secreción vaginal que puede ser acuosa, mucosa o purulenta y maloliente. Este es un hallazgo inespecífico y puede confundirse con vaginitis o cervicitis.

En la enfermedad avanzada cuando la diseminación del cáncer ha llegado a otros órganos continuos o a ganglios linfáticos, los tumores suelen alterar la funcionalidad de dichos órganos. puede presentarse con dolor pélvico o lumbar, que puede irradiarse a lo largo del lado posterior de las extremidades inferiores, piernas hinchadas. Los síntomas intestinales o urinarios, como la dificultad para orinar, quejas relacionadas con la presión, hematuria, hematoquecia también restricción del flujo de sangre en una vena. o el pasaje vaginal de la orina o las heces, son poco frecuentes y sugieren la enfermedad avanzada.

En mujeres asintomáticas, el cáncer cervical se puede descubrir como resultado de la detección del cáncer cervical o de manera incidental, si una lesión visible se descubre una lesión visible en el examen pélvico.

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico se hace con basándose en la evaluación histológica de la biopsia del cuello uterino, donde se extrae parte del tejido cervical anormal para luego ser enviado a un laboratorio y ser estudiado.

La prueba para detectar el CCU es la prueba de Papanicolaou, esta detecta en la celularidad del cuello uterino modificaciones que son anormales, permitiendo un tratamiento en el momento oportuno de la enfermedad, evitando que la celularidad anormal no llega a volverse en cáncer.

Examen físico - La visualización del cérvix al realizar una especuloscopia puede aparentar un tejido normal o una lesión notoria en el cérvix; grandes tumoraciones pueden aparecer para sustituir el cuello uterino en su totalidad. Cualquier lesión que está levantado, friable, o que tenga el aspecto de una verruga o condiloma debe de hacerse una biopsia, no siendo dependiente de resultados anteriores de citología del cérvix benigna <sup>(29)</sup>.

Este cáncer generalmente suele originarse en la zona de transformación (zona donde se une el epitelio del ectocérvix que es escamoso y el epitelio

del canal endocervical que es glandular). Se puede mostrar una lesión ulcerada en la superficie, tumor exofítico en el exocervix, o infiltración del endocervix. Los tumores endófitos pueden dar como resultado un cuello uterino agrandado e indurado con una lisa superficie, haciéndose referencia a un "cuello uterino en forma de barril." Aproximadamente el 50% de los adenocarcinomas del cuello uterino son exofíticos, otros difusamente agrandados o suelen ulcerarse en el cuello uterino, aproximadamente el 15 por ciento no tiene alguna lesión que sea visible debido a que el carcinoma se ubica en el canal endocervical.

Se solicita un examen pélvico que sea completo, esto incluye el examen de recto y vagina, la evaluación de las medidas del tumor y la participación de la vagina o parametrios para la estadificación del cáncer.

Otros hallazgos de examen físico sospechosos son ingule palpable o los ganglios linfáticos supraclaviculares.

La citología cervical - La citología cervical es el estudio primordial para detectar el CCU. El estudio citológico también se debe realizar a mujeres en las cuales hay una sospecha del cáncer.

El Virus del papiloma humano (VPH) y la citología cervical se suelen usar para detectar el CCU y para ayudar a identificar a las mujeres con un examen citológico anormal que requiera una profundidad en la evaluación. No obstante, no juega un papel en el diagnóstico es necesario otro tipo de examen para diagnosticar tumores malignos en mujeres con sintomatología o con una lesión que es visible sugestivo de CCU.

La biopsia cervical y la colposcopia – la biopsia cervical se podría hacer en la primera evaluación o con procedimientos de estadificación completa, dependiendo del nivel de sospecha de malignidad y el acceso del paciente a la atención médica. El enfoque difiere de la biopsia cervical, a cuenta de los hallazgos de presentación del paciente en el examen pélvico<sup>(19)</sup>:



- En mujeres con una lesión muy visible, un diagnóstico de cáncer sospechoso debe confirmarse con una biopsia de la lesión. Preferimos tomar la biopsia del área de la lesión que parece más sospechosa con cuidado para evitar áreas extremadamente necróticas, ya que a menudo no son diagnósticas. Cualquier cérvix que esté inusualmente firme o expandido se debe tomar una muestra mediante biopsia por punción y legrado endocervical, incluso si la prueba de citología cervical no muestra evidencia de neoplasia. La biopsia en mujeres con lesiones macroscópicas puede ocasionar sangrado significativo e incluso hemorragia, y los profesionales deben estar preparados adecuadamente con agentes hemostáticos como la solución de Monsel y la capacidad de empacar la vagina si el sangrado es importante.

- Las mujeres sin una lesión visible (por ejemplo, sintomática, la citología cervical anormal) deben someterse a colposcopia con biopsia dirigida.

- Las mujeres con síntomas y sin una lesión visible y las que sólo tienen citología cervical anormal deben realizarse una colposcopia más biopsia dirigida. Una colposcopia apropiada requiere que toda la unión escamocolumnar y de todas las lesiones se visualicen completamente y que las biopsias de las lesiones expliquen la citología anormal. Las mujeres en entornos en los que la colposcopia no está disponible pueden ser sometidos a biopsia dirigida con la ayuda de métodos de inspección visual.

Si se llega al diagnóstico de cáncer de cuello uterino, se evaluará el tamaño del cáncer y el grado de extensión de la propagación de la enfermedad. Este proceso puede implicar los siguientes exámenes:

- Un examen de pelvis que puede incluir un examen rectal para la revisión del útero, ovarios y otros órganos adyacentes al cuello uterino.

- Cistoscopia: Examen que se utiliza para el estudio del interior de la uretra y la vejiga con un instrumento con luz.

•Colonoscopia: Examen que permite examinar el colon por medio de un instrumento que es delgado y esta iluminado llamado colonoscopio.

El cáncer de cuello uterino se puede diseminar a otras áreas del cuerpo por lo cual es necesario solicitar también otras pruebas para examinar esas áreas. Estos exámenes que se sugieren, necesarios entre otros, la radiografía, ecografía (ultrasonido), tomografía computarizada (TAC), imagen por resonancia magnética (MRI) o la tomografía por emisión de positrones (TEP)<sup>(21)</sup>.

## **ESTADIO**

La clasificación de fases o estadios es el proceso que se utiliza para determinar el grado de diseminación del cáncer. En varias clasificaciones de cáncer tenemos desde el estadio I al IV. Se sabe que mientras menor sea el número, más baja es la diseminación del cáncer.

Algunos tipos de cáncer, incluyendo aquí al cáncer de cuello uterino, existe en su clasificación una Fase 0, esta Fase 0 también se llama cáncer de cuello uterino no invasor o carcinoma localizado (CIS, por sus siglas en inglés). En la Fase 0, las células cancerosas se están solamente en la capa superior del cuello uterino. Por lo tanto, no han penetrado las capas más profundas de dicho tejido cervical ni se han diseminado a más órganos.

Las otras fases ya toman la nominación de cáncer invasor. En estas fases, se evidencia que el cáncer ha invadido capas más profundas del cuello uterino. La Fase I de cáncer de cuello uterino es cuando el cáncer solamente se encuentra en el cuello uterino. La Fase I tiene varias subfases. La Fase IA se denomina cáncer de fase inicial. Es decir, las células cancerosas solo han penetrado unos milímetros de las capas más profundas del cuello uterino. La Fase IB también se denomina cáncer de fase inicial, pero las células ya han penetrado más adentro en el cuello uterino. Las Fases II–III son etapas más avanzadas donde el cáncer se ha diseminado a la vagina y la pelvis. En la

Fase IV, el cáncer se ha diseminado a la vejiga o el recto o incluso a otros órganos.

El tratamiento suele ser más beneficioso cuando es administrado en las primeras fases del cáncer. La tasa de supervivencia de 5 años de la Fase I de cáncer es de 91% en comparación con la tasa de supervivencia de 5 años de la Fase IV de cáncer que es de un 17%.<sup>(21)</sup>.

## **TRATAMIENTO**

El cáncer invasor de cuello uterino es tratado con cirugía, radioterapia y quimioterapia. El tipo de tratamiento que se elige depende de la fase o del estadio en el que se encuentra el cáncer.

Al recomendar una cirugía, el objetivo primordial es el de extraer el tumor y los tejidos afectados en los que se pueda diseminar el cáncer. En una histerectomía simple por ejemplo se extrae el cuello uterino y el útero. Es posible que los ovarios no se extraigan si tienen apariencia normal. En una histerectomía radical vamos a ver que las estructuras que apoyan el útero y una pequeña parte de la zona superior de la vagina también se van a extraer, aquí tenemos a los ovarios, las trompas de Falopio y los ganglios linfáticos adyacentes.

El fin de la radioterapia es de detener el crecimiento de las células cancerosas exponiéndolas a una radiación especial. Se pueden usar dos métodos. En el primer método, la radiación se administra desde afuera del cuerpo y se dirige hacia el tumor a través de la piel. Este tratamiento puede requerir de varias visitas diarias a una clínica inclusive varias semanas. En el segundo método, un artefacto dirige la radiación al tumor desde el interior del cuerpo, se coloca en el cuello uterino. Este tratamiento se puede administrar de forma ambulatoria para el paciente o puede requerir hospitalización. Las

principales complicaciones de la radioterapia son resequedad vaginal, estrechamiento de la vagina y daño a los ovarios, vejiga o intestinos.

La quimioterapia, es el empleo de fármacos, lo que van a hacer es destruir el cáncer. Estos medicamentos quimioterapéuticos se trasladan por medio de la sangre y destruyen diversidad de células, como las células cancerosas. Este tratamientos se pueden administrar en ciclos. También se pueden administrar solos o junto con radiación para mejorar la eficacia de la radioterapia, aunque también suele aumentar la toxicidad en el paciente.

Entonces el tratamiento del cáncer de cuello uterino depende de varios factores. En fases tempranas del cáncer, el tratamiento también es basado también en si la mujer desea o no tener más hijos <sup>(21)</sup>.

En la Fase 0 (carcinoma localizado)

Desea tener más hijos:

- Procedimiento con asa de escisión electroquirúrgica (LEEP , por sus siglas en inglés).
- Terapia con láser.
- Conización.

No desea tener más hijos:

- Histerectomía.
- Radioterapia interna en las mujeres que no se pueden someter a una cirugía.

Fase IA1

Desea tener más hijos;

- Conización.

No desea tener más hijos:

- Histerectomía total con o sin la extracción de los ovarios o los ganglios linfáticos.

#### Fase IA2

Desea tener más hijos:

- Traquelectomía radical.

No desea tener más hijos:

- Histerectomía modificada radical y extracción de los ganglios linfáticos.
- Radioterapia interna en las mujeres que no se pueden someter a una cirugía.

#### Fase IB y primeros indicios de Fase II en etapa inicial

Desea tener más hijos:

- Traquelectomía radical.

No desea tener más hijos:

- Histerectomía radical con extracción de los ganglios linfáticos. Se podría tener que administrar radiación y/o quimioterapia.
- Radioterapia y quimioterapia a la misma vez.
- Quimioterapia seguida de cirugía.
- Radioterapia solamente.

#### Otras Fases II y fases más avanzadas

El tipo de quimioterapia y radioterapia puede ser distinto conforme a la ubicación del cáncer.

- Radioterapia con quimioterapia.

- Cirugía para extraer los ganglios linfáticos seguida de radiación con o sin quimioterapia.
- Radioterapia interna.
- Estudio clínico según la fase específica y ubicación.

## **GLOSARIO<sup>(21)</sup>**

**Biopsia:** Procedimiento quirúrgico menor para extraer un pequeño pedazo de tejido. Este tejido se examina bajo un microscopio en un laboratorio.

**Células:** Las unidades más pequeñas en una estructura del cuerpo. Las células son los componentes básicos de todas las partes del cuerpo.

**Conización:** Procedimiento que extrae una parte de tejido en forma de cono del cuello uterino.

**Cuello uterino:** El extremo inferior y más estrecho del útero ubicado encima de la vagina.

**Displasia:** Enfermedad no cancerosa que ocurre cuando las células normales se reemplazan por una capa de células anormales.

**Ecografía (ultrasonido):** Examen que usa sonoras para examinar las partes internas del cuerpo. Durante el embarazo, la ecografía se puede usar para chequear el feto.

**Ganglios linfáticos:** Pequeñas agrupaciones de tejido especial que tienen linfa, un líquido que baña las células del cuerpo. Los ganglios linfáticos están conectados entre sí por los vasos linfáticos. Juntos, estos componen el sistema linfático.

**Histerectomía:** Cirugía para extraer el útero.

**Imagen por resonancia magnética (MRI):** Examen que consiste en visualizar los órganos y las estructuras internas, usando un campo magnético potente y también ondas sonoras.

Láser: Rayo de luz de tamaño pequeño, con buena intensidad que se emplea como instrumento quirúrgico.

Neoplasia cervical intraepitelial (NCI): Alteraciones anormales en la celularidad, células del cuello uterino cambian, suele producirse a causa de una infección del virus del papiloma humano (VPH). La neoplasia cervical intraepitelial se clasifica como 1 o grado bajo, 2 o grado moderado y 3 o alto grado.

Ovarios: Órganos en la mujer que contienen los óvulos necesarios para quedar embarazada y producen hormonas importantes, como el estrógeno, la progesterona y la testosterona.

Procedimiento con asa de escisión electroquirúrgica (LEEP, por sus iniciales en inglés): Procedimiento que extrae el tejido anormal del cuello uterino por medio de un asa de alambre que es delgada y que cuenta con corriente eléctrica.

Prueba de Papanicolaou: Prueba en que se obtienen células del cuello uterino (o la vagina) para detectar signos de cáncer.

Quimioterapia: Tratamiento del cáncer con medicamentos.

Radioterapia: Tratamiento con radiación.

### **Definición de conceptos operacionales**

- **Sobrevida:** Tiempo desde el cual a un paciente se le hace el diagnóstico de alguna enfermedad hasta que fallece.
- **Sobreviviente:** El paciente que ha completado el tratamiento (cirugía, quimioterapia y/o radioterapia) y no se logra evidenciar la enfermedad.
- **Índice neutrofilo linfocito (INL):** Marcador inflamatorio, resulta de la división entre el número de neutrófilos y linfocitos.

- **Estadíaje clínico:** Grado de extensión neoplásica encontrado. Útil para determinar la conducta terapéutica a seguir de acuerdo con la combinación de criterios como tumoral, ganglionar y de metástasis.
- **Supervivencia global (SG):** pacientes vivos que tienen como condición la enfermedad o no, en un intervalo de tiempo determinado.



# **CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

## **3.1 Hipotesis general, específicas**

### **Hipótesis general**

- Existe asociación entre el INL y la sobrevida de los pacientes con cáncer de cuello uterino atendidos en el hospital nacional Daniel Alcides Carrión durante el período 2013-2016.

### **Hipótesis específicas**

- Existe relación entre el estadio clínico y la sobrevida de los pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en los años 2013 – 2016.
- Existe relación entre la edad y la sobrevida de los pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en los años 2013 – 2016.
- Existe relación entre el estadio y la sobrevida en los pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en los años 2013 – 2016.
- Existe relación entre el tratamiento adyuvante y la sobrevida en los pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en los años 2013 – 2016.

## **3.2 Variables principales de investigación**

### **Variable dependiente:**

Sobrevida del paciente.

**Variable independiente:**

Variable de laboratorio: ÍNL.

Variable sociodemográfica: Edad.

Variable clínica: Estadio clínico, tratamiento recibido.

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipo y diseño de investigación**

El presente trabajo de investigación es de tipo observacional analítico, retrospectivo, transversal.

### **4.2 Población y muestra**

Población: Se incluyó a todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de cuello uterino en estadio IB2, II y III del Hospital Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2013 – 2016.

Muestra: No se realizó un muestreo. Se trabajo con la totalidad de la población por ser una muestra accesible. Se revisó las historias clínicas de los pacientes obteniéndose la información del tiempo de sobrevida, las variables sociodemográficas, clínicas y laboratoriales.

Se uso como corte para la edad en 45 años, basado en trabajos de investigación ya realizados<sup>(8)</sup>. El corte para el INL que se tomo es de 2.1, el valor utilizado en este estudio se basa en valores similares de estudios que le preceden<sup>(7)(15)</sup>.

#### **Criterios de inclusión**

Pacientes con cáncer de cuello uterino que hayan sido diagnosticados en el Hospital Daniel Alcides Carrión.

Pacientes con cáncer de cuello uterino que abarquen los estadios IB2, II y III.

Pacientes que reciben tratamiento y seguimiento en el hospital Daniel Alcides Carrión.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes que no tuvieron diagnóstico de cáncer de cuello uterino en el Hospital Daniel Alcides Carrión.

Pacientes que se encontraron en estadio IA1, IA2, IB1, IV.

Pacientes con cáncer de cuello uterino que no recibieron o continuaron tratamiento en el Hospital Daniel Alcides Carrión.

Pacientes con enfermedades autoinmunes

Pacientes con infección en el momento.

Pacientes con VIH.

### **4.3 Operacionalización de variables (Anexo)**

### **4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

La fuente primaria es mediante una ficha de recolección de datos, elaborada por el investigador, de los pacientes que han sido diagnosticados y que tengan seguimiento en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Los datos recolectados en dicha ficha son de las historias clínicas que cumplen los criterios de inclusión.

La información de la sobrevivencia de cada paciente se obtuvo con datos de la RENIEC y la fecha de fallecimiento con los registros del INEN.

El INL se obtuvo de los recuentos de neutrófilos y linfocitos del primer hemograma tomado en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.

El estadiaje clínico se obtuvo con el resultado de anatomía patológica.

Para evaluar el tratamiento adyuvante se confirma con la historia clínica.

## **Técnica de procesamiento y análisis de datos**

Se procede al vaciado de todas las variables que requiere el estudio a tablas de Microsoft Excel 2013 Y posteriormente a SPSS del cual se obtiene el análisis estadístico. Para evaluar la sobrevida global en meses de los pacientes de acuerdo a nuestras variables se usó las curvas de Kaplan-meier. Para conocer si estas presentaban asociación significativa se utilizó el test de log-rank siendo el valor de  $p \leq 0,05$  significativo. Para la ejecución del trabajo de investigación se recibió la aprobación del comité de ética del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.

### **4.5 Aspectos éticos**

El presente trabajo es de tipo retrospectivo, no interactuando directamente con el paciente, se basa exclusivamente en el estudio de la historia clínica y la base de datos registradas por lo cual no requiere de un consentimiento informado por parte de los pacientes para el respectivo estudio, pero si existe el compromiso de guardar la confidencialidad de los datos obtenidos, así como de la identidad de los pacientes.

El presente trabajo fue realizado en el V Curso Taller de Titulación por Tesis, Según metodología pública<sup>(30)</sup>.

# CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## 5.1 Resultados

Con respecto a la Tabla N°1 la sobrevida global de un total de 260 pacientes, siguen con vida el 78,5% (n=204) con seguimiento a 5 años; mientras que el 21,5% fallecieron durante este mismo tiempo. La media de la supervivencia global para la población total fue de 73,7 meses (DE: 1,23 IC 95% LI: 71,3- LS: 76,1).

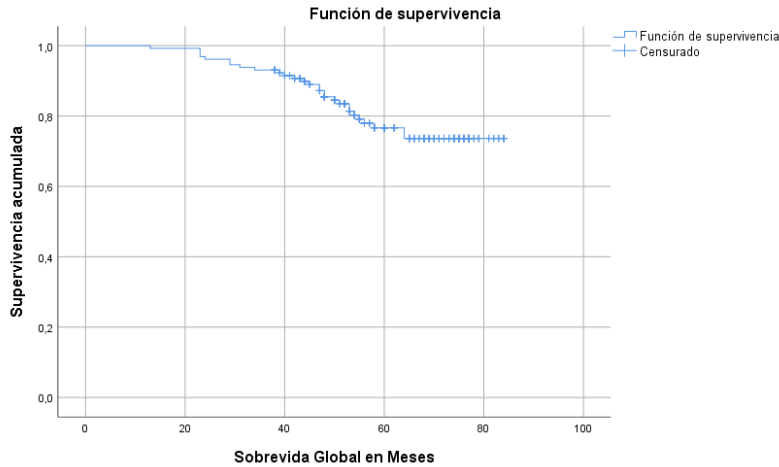
**Tabla N°1:** Supervivencia global en pacientes con cáncer de cuello uterino en el “Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión” 2013-2016.

Vivos	Muertos	Media			
		Estimación	Desviación de Error	IC 95%	
				L. Inferior	L. Superior
204 (78,5%)	56 (21,5%)	73,7	1,23	71,3	76,1

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En el Gráfico N°1 realizando la curva de Kaplan Meier, se obtuvo en la curva de supervivencia el 80% de la población tiene una sobrevida promedio de 54 meses.

Gráfico N°1: Curva de supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino del “Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión” 2013-2016.



Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la Tabla N°2 podemos observar que los pacientes vivos con INL < 2,1 conforman el 84,4% (n=152), mientras que los fallecidos el 15,6% (n=28); los pacientes vivos con INL > 2,2 conforman el 65,0% (n=52), mientras que los fallecidos 35% (n=28). La media de supervivencia de los pacientes con INL < 2,1 fue de 76,8 meses (DE: 1,24 IC 95% LI: 74,4- LS: 79,3) y los pacientes con INL >2,1 65,9 (DE: 2,62 IC 95% LI: 60,8- LS: 71,0). El valor de Log Rank fue de 0,0002 (p<0,005) siendo esta estadísticamente significativa.

**Tabla N°2:** Asociación entre la supervivencia global en 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino y el Índice INL en el “Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión” 2013-2016.

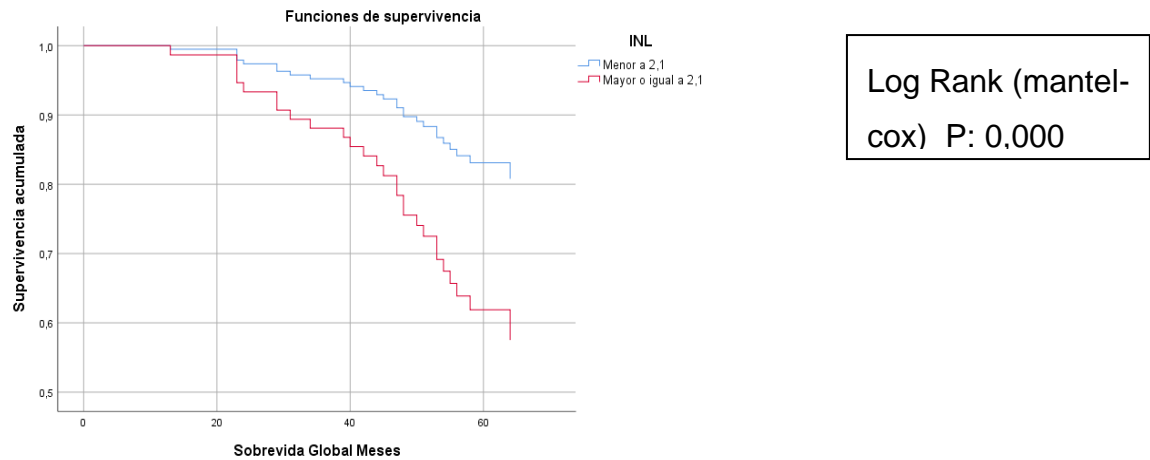
Fuente: Ficha de recolección de datos.

	Vivos	Muerto	Media				P value
			Estimación	Desviación Error	IC 95%		
					L. Inferior	L. Superior	
Menor a 2,1	152 (84,4%)	28 (15,6%)	76,8	1,24	74,4	79,3	0,0002
Mayor a 2,1	52 (65,0%)	28 (35%)	65,9	2,62	60,8	71,0	

En el Gráfico N°2 el 90% tiene un promedio de sobrevida a los 5 años de 30 meses los pacientes con INL > 2,1, mientras que los pacientes con INL <2,1 tiene un promedio de sobrevida a los 5 años de 50 meses.



**Gráfico N°2:** Curva de supervivencia global a los 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino y el Índice INL en el “Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión” 2013-2016.



Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la relación de la sobrevida global a los 5 años y el estadio de cáncer, podemos observar en la Tabla N°3 que del total de pacientes se encontró un total de 154 pacientes en estadio I, con un porcentaje de sobrevivientes de 96,1% (n=148) vs 3,9% (n=6) de muertos; el estadio II con un total de 72, porcentaje de sobrevivientes 58,3% (n=42) y de muertos 41,7%(n=30) y finalmente el estadio III con un total de 54 pacientes, un porcentaje menor de 41,2% (n=14) sobrevivientes vs 58,8% (n=20) muertos. La media de la supervivencia global para cada estadiaje fue: Estadio I 82,2 meses (DE: 0,74 IC 95% LI: 80,7- LS: 83,6), Estadio II 65,0 meses (DE: 2,41 IC 95% LI: 60,2- LS: 62,7) y Estadio III 52,0 meses (DE: 3,9 IC 95% LI: 44,2- LS: 59,8). Por último, se encuentra asociación significativa con un p=0,0004.

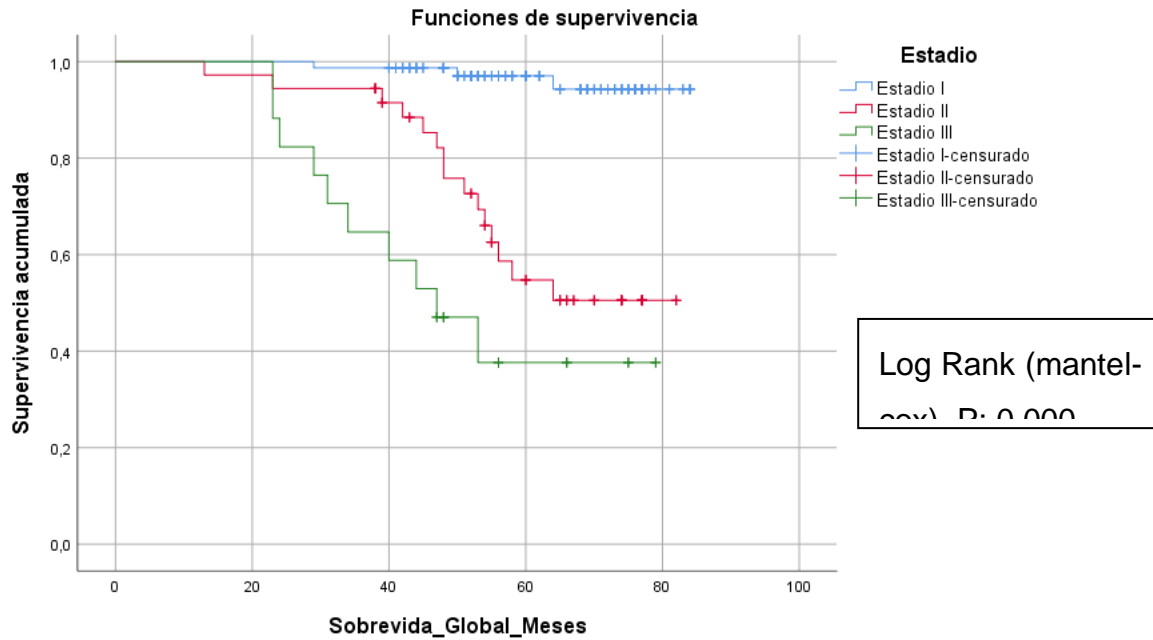
**Tabla N°3:** Asociación entre la supervivencia global en 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino y el Estadio de cáncer en el “Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión” 2013-2016.

	Vivos	Muertos	Media				P value
			Estimación	Desviación estándar	IC 95%		
					L. Inferior	L. Superior	
Estadio I	148 (96,1%)	6 (3,9%)	82,2	0,74	80,7	83,6	0,0004
Estadio II	42 (58,3%)	30 (41,7%)	65,0	2,41	60,2	69,7	
Estadio III	14 (41,2%)	20 (58,8%)	52,0	3,9	44,2	59,8	

Fuente: Ficha de recolección de datos

En el grafico N°3 El 90% de la población la sobrevida promedio en el grupo del estadio III es de 25 meses, en el estadio II la sobrevida promedio es de 38 meses, finalmente el estadio I su promedio de vida 65 meses

**Gráfico N°3:** Curva de supervivencia global a los 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino y el Índice INL en el “Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión” 2013-2016.



Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la relación supervivencia global y edad, luego de ser dividido en dos rangos de edad: mayores de 45 años y menos de 45 años, podemos observar que las pacientes mayores de 45 años vivas son el 87,5% (n=126) vs las fallecidas 12,5% (n=18); las pacientes mayores de 45 años vivas son 67,2% (n=78) y las fallecidas con un porcentaje mayor 32,8% (n=38). La media de supervivencia global para cada rango de edad corresponde a las menores de 45 años 77,6 meses (DE: 1,42 IC 95% LI:74,8 – LS: 80,4) y a las mayores de 45 años 68,2 meses (DE: 1,96 C 95% LI: 64,4 LS: 72,1). Finalmente se encontró asociación significativa con un p value = 0,0001.

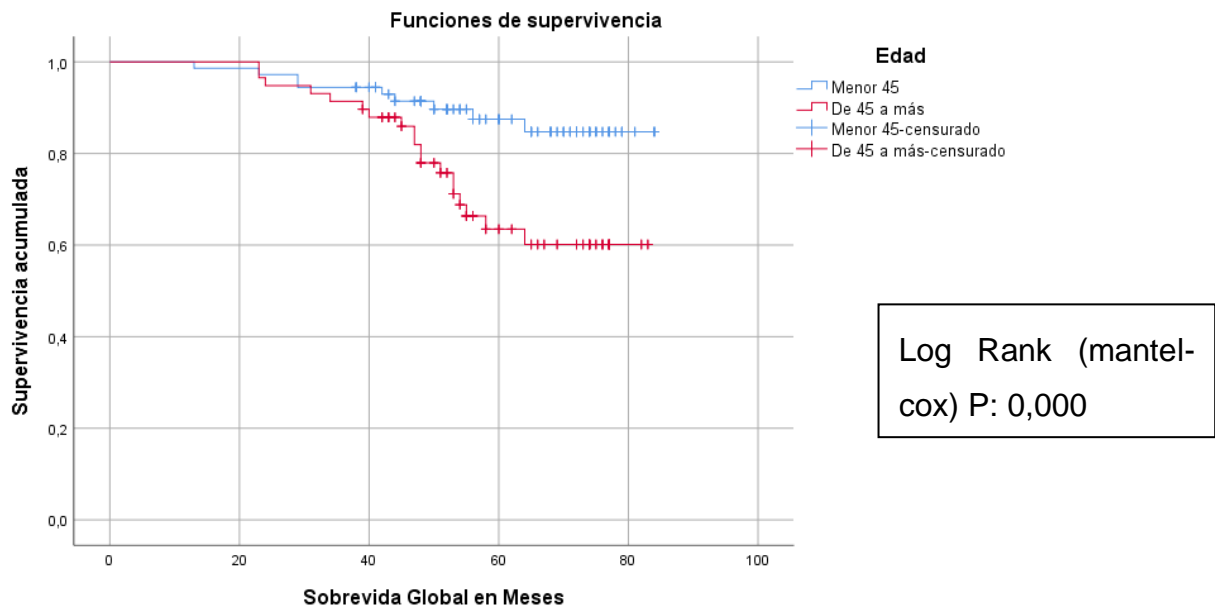
**Tabla N°4:** Asociación entre la supervivencia global en 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino y la edad en el “Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión” 2013-2016.

	Vivos	Muertos	Media				P value
			Estimación	Desviación estándar	IC 95%		
					L. Inferior	L. Superior	
< de 45 años	126 (87,5%)	18 (12,5%)	77,6	1,42	74,8	80,4	0,0001
>45 años	78 (67,2%)	38 (32,8%)	68,2	1,96	64,4	72,1	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la Gráfico N°4 podemos ver que del 90% de nuestra población, las mayores o igual a 45 años tienen una sobrevida a los 5 años de 45 meses, mientras que son las menores de 45 tiene una sobrevida de a los 10 años 55 meses, sobreviven 10 meses más.

**Gráfico N°4:** Curva de supervivencia global a los 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino y la edad en el “Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión” 2013-2016.



La última variable estudiada fue el tratamiento combinado (quimioterapia radioterapia), se comparó el uso de una monoterapia (quimioterapia o radioterapia); y el uso de tratamiento combinado, tanto quimioterapia y radioterapia. Por lo que, se evidencia en el grupo que utilizó monoterapia siguen con vida el 90,7% (n=136), mientras que fallecidos solo 9,3% (n=14), mientras que en el grupo de terapia combinada los pacientes vivos son el 61,8% (n=68) vs un mayor porcentaje de fallecidos 38,2% (n=42). La medida de supervivencia global en el primer grupo “monoterapia” fue de 79,6 meses (DE: 1,11 IC 95% LI:77,4 - LS: 81,7) y del segundo grupo “ambos” 64,4 meses (DE: 2,15 IC 95% LS: 60,27 – LS: 68,71). Se observa que sí existe asociación estadísticamente significativa, con un P value: 0,0001.

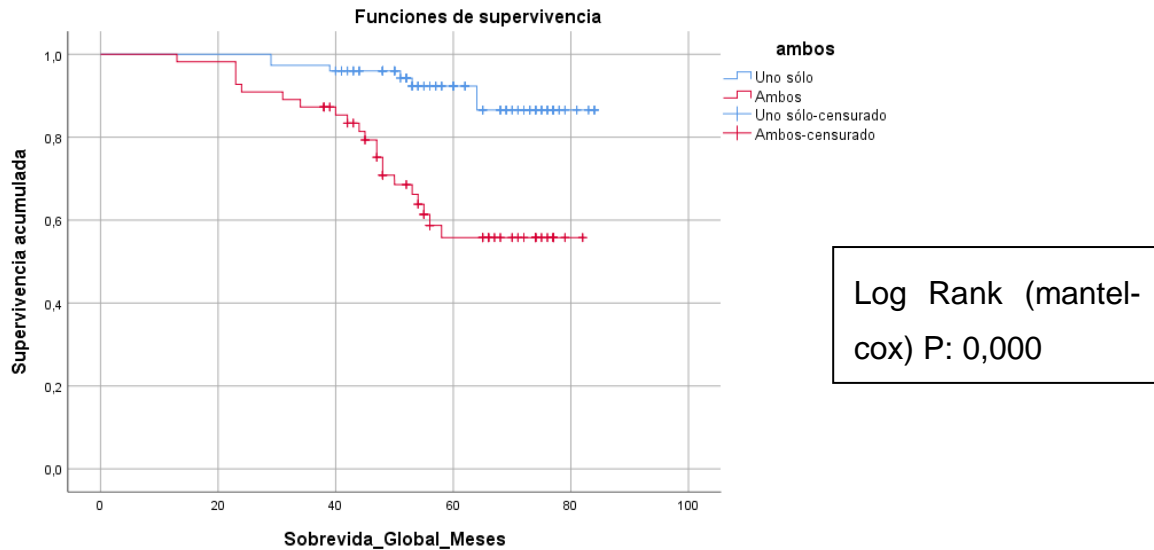
**Tabla N°5:** Asociación entre la supervivencia global en 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino y tratamiento adyuvante en el “Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión” 2013-2016.

	Vivos	Muertos	Media				P value
			Estimación	Desviación estándar	IC 95%		
					L. Inferior	L. Superior	
Monoterapia	136 (90,7%)	14 (9,3%)	79,6	1,11	77,4	81,7	0,0001
Terapia combinada	68 (61,8%)	42 (38,2%)	64,4	2,15	60,27	68,71	

Fuente: Ficha de recolección de datos.

En el Gráfico N°5 podemos observar que el grupo que recibe ambos tratamientos adyuvantes tienen un promedio de supervivencia de 40 meses, en comparación al grupo que recibió solo un tratamiento adyuvante con un promedio de supervivencia de 65 meses.

**Gráfico N°5:** Curva de supervivencia global a los 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino y el tratamiento adyuvante en el "Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión" 2013-2016.



Fuente: Ficha de recolección de datos

Se decidió evaluar la supervivencia principalmente los estadios I y II, relacionándolo con la terapia que recibieron ya sea monoterapia o terapia combinada

**Tabla N°6.** Descripción de los pacientes con cáncer de cuello uterino según el estadio clínico y el tratamiento realizado en el "Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión" 2013-2016

Variable	Monoterapia (Radioterapia)		Monoterapia (Quimioterapia)		Monoterapia con Quimioterapia o Radioterapia	Terapia combinada		Total de pacientes con Cáncer de cuello uterino
	No	Si	No	Si		No	Si	
Estadio I	122 (92.4)	10 (7.6)	10 (7.6)	122 (92.4)	132	132 (85.7)	22 (14.3)	154
Estadio II	10 (83.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	10 (83.3)	12	12 (16.7)	60 (83.3)	72
Estadio III	6 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100)	6	6 (17.6)	28 (82.4)	34
Total	138 (92.0)	12 (8.0)	12 (8.0)	138 (92.0)	150	150 (57.7)	110 (42.3)	260

En la tabla N°6 podemos observar que en el estadio I el tratamiento recibido es mayormente monoterapia (85,7%) siendo la terapia combinada un 14,3%, a comparación del estadio II y III que el mayor porcentaje es representado por la terapia combinada, siendo respectivamente un 83.3% y 82,4 %.

**Tabla N° 7. Medias para el tiempo de supervivencia**

Terapia combinada	Estadio	Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		P*
				Límite inferior	Límite superior	
						0.000
<b>No</b>						
	Estadio II	57.67	3.04	51.71	63.62	
	Estadio III	45.00	5.33	34.55	55.45	
	Global	79.61	1.12	77.42	81.79	
<b>Si</b>						
	Estadio II	65.29	2.71	59.98	70.59	
	Estadio III	52.86	4.47	44.10	61.62	
	Global	64.49	2.15	60.28	68.71	
Global	supervivencia Global	73.70	1.23	71.28	76.11	
*P valor para la prueba Log Rank						

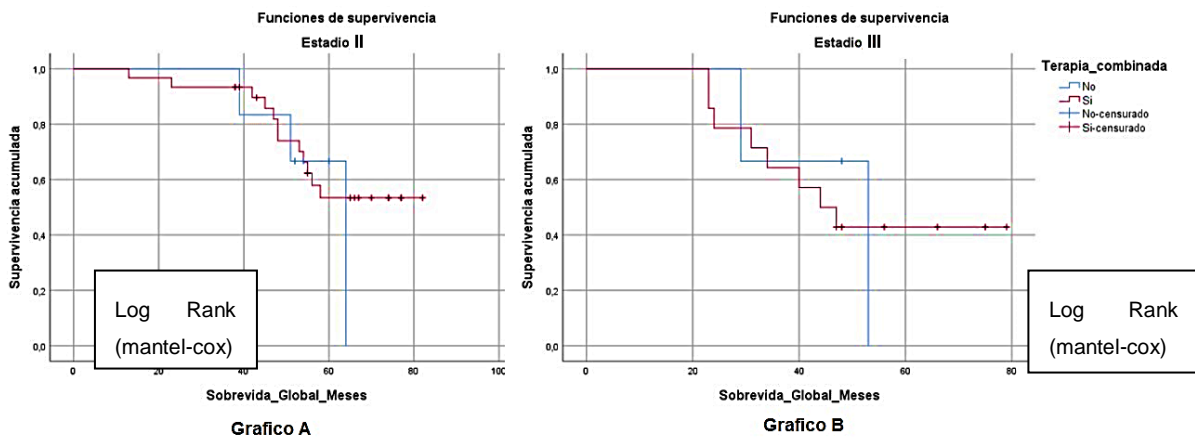
En la tabla N°7 se ve que la supervivencia global en el estadio II con monoterapia es de 57,67 comparado con el tratamiento combinado que tiene una supervivencia mayor, llegando a 65,29.

En el estadio III la supervivencia global con monoterapia es de 45, a diferencia de los que recibieron terapia combinada que tuvieron una supervivencia media mayor, siendo 52,86



En el grafico N°6 A. podemos observar que en el grupo de pacientes pertenecientes al estadio II, el 70 % tienen un promedio de sobrevida global de 55 meses recibiendo la terapia combinada, en comparación con 50 meses los pacientes que recibieron monoterapia. B. Observamos que los pacientes del estadio III, el 70% tiene un promedio de sobrevida global de 35 meses recibiendo tratamiento combinado, en comparación con 30 meses recibiendo monoterapia.

**Gráfico N°6:** Curva de supervivencia global a los 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino y el tratamiento adyuvante en el “Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión” 2013-2016, según estadio II y III.



## 5.2 Discusión de resultados

El INL demostró tener asociación con la sobrevida de los pacientes que tuvieron cáncer de cuello uterino, siendo un marcador inflamatorio significativo para determinar la sobrevida global, este marcador está disponible a partir de análisis de sangre de rutina en la práctica diaria, es conveniente debido a su bajo costo y reproductividad<sup>(15)</sup>.

En nuestro estudio se encontró una media de 73 meses para una supervivencia global a los 5 años en toda la población, no siendo considerado intervalos de edad.

Dentro de las variables sociodemográficas, la edad que represento el mayor porcentaje se encontró en los pacientes < 45 años, dicha población obtuvo una mayor supervivencia global con respecto a los pacientes  $\geq 45$  años, dando así en el análisis de Kaplan Meier un valor predictivo.

Los diferentes estudios que han analizado el INL y la sobrevida en cáncer de cuello uterino no mencionan un valor significativo que relacione la edad con la sobrevida de paciente<sup>(7)</sup>

Los datos obtenidos por la OMS , en cuanto a la epidemiología, revelan que esta enfermedad es significativa en la población > 30 años, sin embargo, para llegar a estadios avanzados tarda un tiempo de más o menos 10 a 15 años. Los estudios revisados no revelaron significancia alguna en cuanto a la supervivencia y el rango de edad.

Con respecto al estadiaje del cáncer de cuello uterino se observó que la supervivencia es mayor a menores estadios del cáncer. La curva de supervivencia Kaplan Meier a 5 años dio un valor predictivo  $p= 0,00$ , siendo este valor significativamente estadístico, demostrando para el presente trabajo que la supervivencia en el estadio I tiene un mejor pronóstico a diferencia del estadio III que es de peor pronóstico. Dichos resultados son similares a los estudiados realizados por Lee y colaboradores en el cual se muestra que el INL es un buen factor pronóstico de enfermedad y que la sobrevida tiende a ser menor a medida que el estadio es mayor<sup>(7)</sup>.

Al analizar la variable INL se obtuvo aquellos que tienen un  $INL < 2,1$  tienen una supervivencia mayor que aquellos que tienen un  $INL \geq 2,1$  mediante el estudio de Kaplan Meier se obtuvo un valor predictivo  $p= 0,00$  que revela significancia estadística. Dichos resultados son similares a los obtenidos por Yu Zhang en el cual se mostró que el INL se puede usar como un biomarcador potencial y fácil para el pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer de cuello uterino, al ser el valor de INL alto la sobrevida global y libre de enfermedad del paciente tiende a disminuir, por el contrario, la sobrevida tiende a ser mayor si el INL es bajo <sup>(8)</sup>.

Otro aspecto que se estudio fue el tratamiento combinado (quimiorradioterapia) vs monoterapia (quimioterapia o radioterapia solo), en el presente estudio, al analizar a los 3 estadios, se encontró mayor sobrevida en los pacientes que tuvieron un solo tratamiento adyuvante en comparación con la terapia combinada. El análisis de Peter Van mostro que el tratamiento con radioterapia solo comparado con el de quimiorradioterapia no fue significativo encontrándose un valor de  $p=0.09$  <sup>(6)</sup> . al notar estos resultados, se vio que el estadio I representó la mayoría de la muestra y en dicho estadio predomina la monoterapia por lo que se opto estudiar al estadio II y III, viendo así que en estos estadios la sobrevida es mayor en los pacientes con terapia combinada que con monoterapia.

Las limitaciones del presente trabajo es no ser un estudio de tipo retrospectivo, no es multicéntrico, en la realización de recolección de datos la búsqueda es más amplia debido al CIE 10, el cual halla a todos los pacientes con cáncer de cuello uterino sin distinguir estadiaje. Generando un mayor tiempo para la recolección de datos de la población estudiada.

Conocer la condición del paciente y la fecha de deceso también mostro ser una limitación, siendo fundamental esta información para el trabajo y al no ser encontrada en la historia clínica, se requiere agregar a la búsqueda un proceso mayor para el acceso a información de la RENIEC y el INEN.

Nuestra principal limitación fue conocer la causa de fallecimiento debido a que el acceso de esta información es para familiares directos del paciente.

## CONCLUSIONES

- La supervivencia global se ve afectada de forma significativa por los factores pronósticos mencionados para el cáncer de cuello uterino:
- Índice neutrófilo linfocito (INL) aumentado se relaciona directamente con un pronóstico de supervivencia menor.
- El INL  $< 2,1$  tienen una supervivencia mayor que aquellos que tienen un INL  $\geq 2,1$ . evaluado mediante las curvas de Kaplan Meier, con un valor predictivo  $p=0,00$  que revela significancia estadística
- El estadio clínico se encuentra relacionado con la supervivencia global. Teniendo mayor supervivencia global los estadios más tempranos de la enfermedad.
- La edad  $\geq 45$  años se encuentra relacionado con menos sobrevida del paciente, teniendo mejor sobrevida pacientes  $< 45$  años.
- El tratamiento de quimiorradioterapia adyuvante mostro una sobrevida menor a el tratamiento adyuvante solo.

## RECOMENDACIONES

- Solicitar en la primera atención un hemograma para conocer su basal antes del resultado de la anatomía patológica y el tratamiento adyuvante.
- Conseguir acceso a los certificados de defunción de los pacientes para conocer la causa de fallecimiento y así confirmar que dicha causa fue el cáncer estudiado.
- Ampliar el actual estudio en otros hospitales para extrapolar los resultados obtenidos.
- Ejecutar estudios similares que sean de tipo prospectivo para un mejor seguimiento y ampliación de la supervivencia de los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INEN. » La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) incluyó al Perú en “Globocan 2018” Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. OC. 17/09/18. 2018 [cited 2019 May 24]. Available from: <https://portal.inen.sld.pe/la-agencia-internacional-de-investigacion-en-cancer-incluyo-al-peru-en-globocan-2018/>
2. OMS/OPS. OPS/OMS | Cáncer Cervicouterino [Internet]. 2018 [cited 2019 May 24]. Available from: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&Itemid=3637&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&Itemid=3637&lang=es)
3. Dam P Van, Rolfo C, Ruiz R. Neoadjuvant trials can accelerate research on novel systemic treatment modalities in cancer of the uterine cervix. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.09.018>
4. IARC - AGENCIA INTERNACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN CÁNCER. The Global Cancer Observatory - Perú. 2019;598:2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
5. Wang F, He W, Jiang C, Guo G, Ke B, Dai Q, et al. Prognostic value of inflammation-based scores in patients receiving radical resection for colorectal cancer.
6. 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;20(5):989–96.
7. Lee Y-Y, Choi CH, Kim H-J, Kim T-J, Lee J-W, Lee J-H, et al. Pretreatment neutrophil:lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer Res* [Internet]. 2012;32(4):1555–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493401>

8. Zhang Y, Wang L, Liu Y, Wang S, Shang P, Gao Y, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio before platelet-lymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with cervical cancer treated with initial radical surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(7):1319–25.
9. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):1–11.
10. Chargari C, Escande A, Haie-Meder C, Maroun P, Gouy S, Mazeron R, et al. EP-1285: Neutrophilia in locally advanced cervical cancer: biomarker for image-guided adaptive brachytherapy? *Radiother Oncol*. 2017;123(46):S690–1.
11. Chun S, Shin K, Kim KH, Kim HY, Eo W, Lee JY, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio predicts recurrence of cervical intraepithelial neoplasia. *J Cancer*. 2017;8(12):2205–11.
12. 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. *Clin Transl Radiat Oncol* [Internet]. 2017;4:51–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctro.2017.05.001>
13. Wu J, Chen M, Liang C, Su W. Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a meta-analysis and systematic review. *Oncotarget*. 2017;8(8):13400–12.
14. Ethier JL, Desautels DN, Templeton AJ, Oza A, Amir E, Lheureux S. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio prognostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2017;145(3):584–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.026>
15. Huang QT, Zhou L, Zeng WJ, Ma QQ, Wang W, Zhong M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(6):2411–8.

16. ¿Qué es cáncer de cuello uterino (cervical)? [Internet]. 16- nov-2016. 2016 [cited 2019 May 28]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/acerca/que-es-cancer-de-cuello-uterino.html>
17. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J cancer* [Internet]. 2019;144(8):1941–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30350310>
18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2019;69(1):7–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402>
19. michael f, MD M. Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate [Internet]. apr 2019. 2019 [cited 2019 May 28]. Available from: [https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=cancer de cervix&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/invasive-cervical-cancer-epidemiology-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
20. Pr DE, CI C, Para N, Prevenci LA, Del M. Cáncer de cuello uterino.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists. ¿Cómo se desarrolla el cáncer? 2016.
22. Berrington De González A, Green J. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120(4):885–91.
23. Liu L, Yang X, Chen X, Kan T, Shen Y, Chen Z, et al. Association between TNF- $\alpha$  polymorphisms and cervical cancer risk: A meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2012;39(3):2683–8.



24. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(11):1931–43.
25. Walboomers JMM, Jacobs M V., Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V., et al. Human Papillomavirus Is a Necessary Cause. *J Pathol.* 1999;19(189):12–9.
26. Duport N, Haguenoer K, Ancelle-Park R, Bloch J. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus. Évaluation épidémiologique des quatre départements "pilotes." *Lancet [Internet].* 2007;370(9590):890–907. Available from: pm:17826171
27. Workowski KA, Bolan GA. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 Kimberly [Internet]. Vol. 28, Public Health Reports. 2015. 1285–1294 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042815><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5885289><http://dx.doi.org/10.1038/ijir.2016.25><http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/apc.2013.0328>
28. Collins Y, Einstein MH, Gostout BS, Herzog TJ, Massad LS, Rader JS, et al. Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: A preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol.* 2006;102(3):552–62.
29. Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Fahey PJ, Farmer M, Garcia RL, et al. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw [Internet].* 2010 Dec [cited 2019 May 28];8(12):1358–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21147902>
30. De La Cruz Vargas JA, Correa Lopez LE. Alatrística Vda. de Bambaren M del S., Sanchez Carlessi HH y Asesores participantes. Promoviendo la investigación en estudiantes de Medicina y elevandi la producción científica en las universidades: experiencia del Curso Taller de Titulación por Tesis. *Educación Médica* 2019. SCOPUS. DOI 10.1016/j.edumed.2018.06.003

# ANEXOS

## MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGIA	POBLACION Y MUESTRA	TECNICA E INSTRUMENTOS
¿Existe relación entre el INL y la sobrevida en los pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en el servicio de oncología en los años 2013 – 2016?	OBJETIVO GENERAL	Existe asociación entre el INL y la	VARIABLE DEPENDIENTE	Diseño:  El presente trabajo de investigación es de tipo observacional analítico, retrospectivo, transversal.	Población:  Se incluyó a todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de cuello uterino en estadio IB2, II y III del Hospital Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2013 – 2016.  Muestra: No se realizó un muestreo. Se trabajo con la totalidad de la	La fuente primaria es mediante una ficha de recolección de datos, elaborada por el investigador
	Establecer la asociación entre el INL y la sobrevida de pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en los años 2013 – 2016.	sobrevida de los pacientes con cáncer de cuello uterino atendidos en el hospital nacional Daniel Alcides Carrión durante el	Sobrevida del paciente.			

		<p>período 2013-2016.</p>		<p>población por ser una muestra accesible. Se revisó las historias clínicas de los pacientes obteniéndose la información del tiempo de sobrevida, las variables sociodemográficas, clínicas y laboratoriales.</p> <p>Se uso como corte para la edad en 45 años, basado en trabajos de investigación ya realizados. El corte para el INL que se tomo es de 2.1, el</p>	
--	--	-------------------------------	--	--	--

	OBJETIVOS ESPECIFICOS		VARIABLE INDEPENDIENTE:		valor utilizado en este estudio se basa en valores similares de estudios que le preceden.	PLAN DE RECOLECCION DE DATOS
	<p>Establecer la sobrevida global de las pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en los años 2013 – 2016.</p> <p>Establecer la relación del estadio clínico y la sobrevida en los pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en los años 2013 – 2016.</p> <p>Establecer la relación entre la edad y la sobrevida de los pacientes con cáncer de cuello uterino del</p>		<p>Variable de laboratorio: ÍNL.</p> <p>Variable sociodemográfica: Edad.</p> <p>Variable clínica: Estadio clínico, tratamiento recibido.</p>			<p>Se procede al vaciado de todas las variables que requiere el estudio a tablas de Microsoft Excel 2013 Y posteriormente a SPSS del cual se obtiene el análisis estadístico. Para evaluar la sobrevida global en meses de los pacientes de acuerdo a nuestras variables se usó las curvas de Kaplan-meier. Para conocer si estas</p>

	<p>Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en los años 2013 – 2016.</p> <p>Establecer la relación entre el tratamiento adyuvante y la sobrevida en los pacientes con cáncer de cuello uterino del Hospital Daniel Alcides Carrión atendidos en los años 2013 – 2016.</p>					<p>presentaban asociación significativa se utilizó la prueba de log-Rank siendo el valor de <math>p \leq 0,05</math> significativo. Para la ejecución del trabajo de investigación se recibió la aprobación del comité de ética del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión.</p>
--	--	--	--	--	--	---

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

	Nombre de Variable	Definición Operacional	Tipo	Naturaleza	Escala	Medición
1	Estadio clínico	Cantidad o grado de diseminación del cáncer.	independiente	Cualitativa	Ordinal politomica	Grado IB2=1 Grado II=2 Grado III =3
2	Edad	años de vida cumplidos.	independiente	Cuantitativa	Razón	< 45 = 1 ≥ 45 = 2
3	Terapia combinada	Tratamiento recibido en hospitalización.	independiente	cualitativa	nominal	Monoterapia=0 Terapia combinada=1
4	sobrevida del paciente	Tiempo desde que el paciente es diagnosticado con alguna enfermedad hasta que muere.	Dependiente	cualitativo	Nominal dicotomica	Vivo = 0 Muerto = 1
5	INL	Cociente número absoluto de neutrófilos entre número absoluto de linfocitos. Considerando el limite de un valor de 2.1	Independiente	Cualitativa Discreta	continua	Bajo = 0 Alto = 1

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Instrumentos y recolección de datos

Ficha de recolección de datos

N° \_\_\_\_\_

Número de HC \_\_\_\_\_

Número de DNI \_\_\_\_\_

Fecha de recolección de datos \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_

Sobrevivida

Vivo:        con enfermedad        sin enfermedad

Muerto:    con enfermedad        sin enfermedad

Fecha de fallecimiento \_\_\_\_\_

Fecha de hemograma \_\_\_\_\_

Recuento absoluto de neutrófilos \_\_\_\_\_

Recuento absoluto de linfocitos \_\_\_\_\_

Fecha de anatomía patológica \_\_\_\_\_

Estadio clínico                    I B2                    II                    III

Quimioterapia adyuvante

Si        no

Radioterapia adyuvante

Si        no