

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



**Asociación entre el Índice plaqueta/linfocito y la sobrevida del
cáncer de cuello uterino en mujeres atendidas en el “Instituto
Nacional de Enfermedades Neoplásicas” durante el año 2013**

**PRESENTADO POR EL BACHILLER
HANS WILLIANS SEAS NOLAZCO**

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**DR. JHONY A. DE LA CRUZ VARGAS, PH.D., MCR, MD
DIRECTOR DE TESIS**

**DR. BRADY ERNESTO BELTRAN GARATE, MÉDICO ONCÓLOGO
ASESOR**

**LIMA - PERÚ
2021**

AGRADECIMIENTO

Agradezco a cada uno de los docentes de la universidad Ricardo Palma, en especial al Profesor Espinoza y al Dr. Brady por sus consejos y compromiso para ayudarme a elaborar esta tesis. Agradezco al director de la tesis, el Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas.

Al personal del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, quienes me facilitaron el acceso a los datos utilizados en esta investigación.

Y en especial, agradezco a mi familia por su apoyo incondicional y motivación para culminar este trabajo.

DEDICATORIA

A dios y a mi familia por todo el esfuerzo y apoyo durante los años de carrera, especialmente a mi padre y madre porque nunca dejaron de creer en mí.

RESUMEN

Introducción: La prevalencia del cáncer de cuello uterino actualmente es alta, a pesar de las estrategias planteadas, sumado a ello, la falta del conocimiento en la población para prevenir y evitar así la mortalidad, es alta, por lo que el presente trabajo plantea integrar una relación entre el índice plaqueta/linfocito y la sobrevida. **Objetivo:** Determinar la Asociación entre la índice plaqueta/linfocito y la sobrevida del cáncer de cuello uterino en mujeres atendidas en el “Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas” durante el año 2013. **Materiales y métodos:** El tipo de diseño observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo. La población de estudio consta de 124 pacientes diagnosticadas con cáncer de cuello uterino estadios IIB y IIIB. Se usará el programa SPSS, para el análisis de sobrevida, con el método de Kaplan-Meier se generarán curvas de sobrevida bivariado, comparadas luego con el test Log Rank; y el método de regresión de Cox establecerá modelos de sobrevida multivariado, donde los resultados serán reportados como Hazard Ratio. **Resultados:** De 124 pacientes, presentaron mayormente una edad ≤ 45 años, carcinoma epidermoide, estadio clínico IIB y índice plaqueta linfocito ≤ 170 . En el Análisis bivariado como en el multivariado sólo el estadio clínico fue estadísticamente significativo. **Conclusiones:** Se concluyó una asociación significativa entre el estadio clínico y la sobrevida global. Así mismo, no se logró obtener significancia estadística entre el índice plaqueta linfocito, edad y tipo histológico con la sobrevida global. **Palabras clave (DeCS):** Plaqueta, linfocito, índice plaqueta/linfocito, sobrevida, cáncer de cuello uterino.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of cervical cancer is currently high, despite the strategies proposed, in addition to it, the lack of knowledge in the population to prevent and thus avoid mortality, is high, so this work raises integrate a relationship between the platelet/lymphocyte ratio and survival. **Objective:** To determine the association between the platelet/lymphocyte ratio and the survival of cervical cancer in women treated at the "National Institute of Neoplastic Diseases" during 2013. **Materials and methods:** The type of observational, analytical, longitudinal and retrospective. The study population consists of 124 patients diagnosed with stage IIB and IIIB cervical cancer. The SPSS program will be used for survival analysis, with the Kaplan-Meier method, bivariate survival curves will be generated, then compared with the Log Rank test; and the Cox regression method will establish multivariate survival models, where the results will be reported as Hazard Ratio. **Results:** Of 124 patients, the majority had an age ≤ 45 years, squamous cell carcinoma, clinical-stage IIB and platelet lymphocyte ratio ≤ 170 . In the bivariate analysis as in the multivariate analysis, only the clinical stage was statistically significant. **Conclusions:** A significant association between the clinical stage and overall survival was concluded. Likewise, it was not possible to obtain statistical significance between the lymphocyte platelet ratio, age and histological type with the overall survival. **Keywords (MESH):** Platelet, lymphocyte, platelet/lymphocyte ratio, survival, cervical cancer.

INDICE

AGRADECIMIENTO-----	2
DEDICATORIA-----	3
RESUMEN -----	4
ABSTRACT-----	5
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN-----	7
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	7
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA-----	8
1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN: Línea de Investigación -----	8
1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA-----	9
1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN-----	10
1.5.1 OBJETIVO GENERAL-----	10
1.5.2 OBJETIVO ESPECIFICOS-----	10
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO-----	11
2.1 ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN-----	11
2.2 BASES TEÓRICAS-----	18
2.3 DEFINICIONES DE CONCEPTOS OPERACIONALES-----	26
CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES-----	27
3.1 HIPOTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS-----	27
3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN-----	28
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA-----	30
4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN-----	30
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA -----	30
4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES-----	31
4.4 TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS-----	31
4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS-----	31
4.7 ASPECTOS ÉTICOS -----	32
CAPITULO V: RESULTADO Y DISCUSIÓN-----	33
5.1 RESULTADOS-----	33
5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS-----	41
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES-----	43
6.1 CONCLUSIONES-----	43
6.2 RECOMENDACIONES-----	43
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS (VANCOUVER)-----	44
ANEXOS-----	50

CAPÍTULO I: PLOBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la OMS a nivel mundial, el cáncer de cérvix, es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer, además un cálculo aproximado indica que en 2018 hubo 570 000 nuevos casos, que representaron el 7,5% de la mortalidad femenina por cáncer, de las aproximadamente 311 000 defunciones por cáncer de cérvix que se registran cada año, más del 85% se produjo en las regiones menos desarrolladas.¹

La OPS notifica que el cáncer de cérvix es el tercer cáncer más frecuente entre las mujeres de américa latina y el caribe, cada año, más de 56.000 mujeres son diagnosticadas con cáncer de cérvix en América Latina y el Caribe y más de 28.000 pierden la vida, número que asciende a 72.000 y 34.000 respectivamente si se incluye a Estados Unidos y Canadá.²

En el Perú, según el ministerio de salud, indica que al año se diagnostican cerca de cuatro mil casos de cáncer de cuello uterino, siendo cerca de las tres cuartas partes diagnosticados en estadios avanzados. Cerca de 1 800 mujeres de la cifra anterior, mueren por cáncer en un año³. Además esta información también se encuentra disponible en el globocan 2018⁴.

El cáncer de cuello uterino es el cáncer más frecuente en Loreto (29.4%), Ucayali (28.6%), Madre de Dios (28.5%) y Moquegua (28.4%), esto se da por la dificultad de hacer una prueba de tamizaje en dichas regiones por aspectos sociodemográficos y culturales de la población, así como la respuesta de salud propiamente dicha⁵.

Teniendo en cuenta el proceso fisiopatológico, el cáncer de cuello uterino tiene como factor de riesgo más importante al VPH, los subtipos 16 y 18

que están relacionados más estrechamente con la presentación de displasia de grado alto y cáncer de cuello uterino⁶. El proceso inflamatorio que genera el cáncer, se asocia a una trombocitosis que liberan potentes mitógenos favoreciendo el crecimiento e invasión tumoral^{7,8,9}, al encontrarse un mayor crecimiento e invasión tumoral, esta se asocia a un mayor estadio del cáncer, conllevando a una disminución de linfocitos^{10,11}.

Por lo que el motivo de realizar el estudio es conocer una asociación del índice plaquetas/linfocitos en las pacientes con cáncer de cérvix atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, a fin de poder relacionar la supervivencia a dicho índice.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Por la razón dada a conocer en el planteamiento del problema, nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Existe asociación entre el Índice plaqueta/linfocito y la supervivencia del cáncer de cuello uterino en mujeres atendidas en el “Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas” durante el año 2013?

1.3 LINEA DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo tiene como línea de investigación al Cáncer¹², y se llevó a cabo en el “Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas”, donde se realizará la búsqueda sistemática en las historias clínicas, el índice plaqueta/linfocito.

1.4 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Este tema de investigación actualmente no existe en Perú, ni en Latinoamérica, por lo que su estudio es novedoso y prevalente, las investigaciones existentes sólo están presentes en otras partes del mundo, como por ejemplo en china.

No obstante, por la disposición en su realización, la investigación se tornó accesible económicamente, por la facilidad en el uso de datos (conteo absoluto de plaquetas y linfocitos) de gran interés, facilitadas por el hospital a realizar la investigación.

Por otra parte, la principal razón por el que se realizó esta investigación es para conocer el pronóstico de vida (sobrevida) del paciente con cáncer cervical en estadios IIB y IIIB, previo a cualquier tratamiento a realizar, es importante recalcar que en este trabajo no se tomó el estadio IA, IB, IIA, IIIA, IVA y IVB, ya que el primer estadio tiene una elevada supervivencia, y el cuarto estadio por lo general tiene un pronóstico ínfimo de vida, con alta tendencia a la mortalidad, por ello solo usaremos los estadios IIB y IIIB, ya que en estos estadios el pronóstico de vida es variado.

Finalmente, se espera que los resultados que obtenga puedan servir de referencia a próximos trabajos.

1.5 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

Se usó una población total de personas diagnosticadas con cáncer de cérvix estadio IIB y IIIB atendidas durante el año 2013.

1.6 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.6.1 GENERAL

Determinar la asociación entre el Índice plaqueta/linfocito y la sobrevida del cáncer de cuello uterino en mujeres atendidas en el “Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas” durante el año 2013.

1.6.2 ESPECÍFICOS

Determinar la asociación significativa entre los resultados del índice plaqueta/linfocito elevado y una menor sobrevida en meses en mujeres con cáncer de cuello uterino.

Determinar la asociación significativa entre el estadio clínico del cáncer de cuello uterino y una menor sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.

Determinar la asociación significativa entre el adenocarcinoma (tipo histológico del cáncer de cuello uterino) y una menor sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.

Determinar la asociación significativa entre menores de 30 años y una menor sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1 ANTECEDENTES INTERNACIONALES

a) CERVICAL CANCER SYSTEMIC INFLAMMATION SCORE: A NOVEL PREDICTOR OF PRONOSTIC

Ru-ru Zheng, et al. (2016). El estudio se realizó el Hospital of Wenzhou Medical University (Zhejiang province, China). Este estudio es un estudio retrospectivo, dentro del cual tuvo el objetivo de desarrollar un puntaje de inflamación sistémica del cáncer cervical (CCSIS), que se integraría por el índice plaquetas/linfocitos y niveles séricos de albumina preoperatorio, se tomó una población de 795 pacientes con diagnóstico confirmado clínico e histológico de cáncer cervical. El CCSIS al tener como integrantes el PLR y albumina en suero. El incremento de PLR y el decremento de albumina se asociaron a un FIGO avanzados y pobre diferenciación tumoral. La elevación PLR fue asociado con la presencia de PLN (metástasis de ganglios linfáticos pélvicos) y los niveles séricos de albumina disminuidos asociados a LVSI (invasión de nódulos linfáticos vasculares). Por lo tanto, la elevación del CCSIS se correlaciono con estados FIGO avanzados, presencia de PLN y LVSI⁷.

b) PRETREATMENT PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO IS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF CERVICAL CANCER RECURRENCE FOLLOWING CONCURRENT CHEMORADIATION THERAPY

Keiichiro Nakamura et al. (2015). El estudio fue realizado en el departamento de ginecología y obstetricia del Hospital Universitario de Okayama (Okayama, Japón). Se tomó una población de 32 pacientes con cáncer cervical recurrente quienes se estaban atendiendo en dicho hospital. Los pacientes luego de haber recibido el tratamiento primario basado en una combinación de irradiación externa, una alta dosis de

braquiterapia intracavitaria y quimioterapia con cisplatino o nedaplatino, requieren un funcionamiento menor igual a 2 (world health organization criteria) para iniciar la segunda línea de quimioterapia de TC – paclitaxel y carboplatino, la quimioterapia para la enfermedad recurrente fue continuada hasta observar una respuesta completa o una enfermedad progresiva, donde en este último se observó una tercera línea de quimioterapia basado en irinotecan y una cuarta línea con gemcitabina. Cada sujeto tuvo un conteo completo de células sanguíneas y conteo de células sanguíneas blancas diferenciales, 7 días antes de la quimioterapia en cada línea. En los pacientes antes del tratamiento el NLR y PLR están significativamente e inversamente relacionados con el tiempo de supervivencia. El NLR y PLR para pacientes, quienes al final del régimen de la segunda línea, estuvieron significativamente elevados comparado con los pacientes que sobrevivieron a la tercera y cuarta línea de regímenes. Sin embargo, el CRP no mostro asociación con ninguna línea de quimioterapia. Por lo tanto, el PRL antes del tratamiento es un importante predictor del pronóstico en pacientes con cáncer cervical recurrente siguiendo el CCRT¹³.

c) PERIPHERAL PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO PREDICTS LYMPH NODE METASTASIS AND ACTS A SUPERIOR PROGNOSTIC FACTOR FOR CERVICAL CANCER WHEN COMBINED WITH NEUTROPHIL

LIANG CHEN, MD, et al. (2016). Este estudio retrospectivo se realizó en Shandong Cáncer Hospital Affiliated to Shandong University (China). Se tomó un total de 407 pacientes con FIGO estadios Ib – IIa del cáncer cervical quienes experimentaron una histerectomía radical y disección de los nódulos linfáticos pélvicos bilaterales con o sin muestra de ganglios linfáticos para-aórticos, solo se realizó la disección si se tuvo sospecha o confirmación de enfermedad nodal, entre enero 2006 y diciembre 2009, algunos luego tuvieron terapia postoperatoria. El estudio tuvo como objetivo buscar LNM (metástasis linfonodal), para buscar el RFS (supervivencia libre de enfermedad) y OS (supervivencia general), relacionando el PLR, NLR y dNLR.

En un análisis univariado la elevación de PRL y NRL y una combinación de estos se asocia con reducción RFS, y en un análisis multivariado el incremento preoperatorio PLR o NLR se asocia significativamente con una reducción de RFS ($P=0.003$ y $P=0.002$) mientras una asociación de estos dos indicadores fue asociada con una mayor reducción significativa en RFS ($P<0.001$). El incremento preoperatorio PLR y NLR donde significativamente está asociado con reducción OS ($P=0.007$ y $P=0.003$), mientras una combinación de estos índices fue asociada con una reducción significativa RFS ($P=0.004$), un dato aparte es que el dNLR está significativamente relacionado con el NLR y PLR, pero en un estudio multivariado el dNLR no represento un factor pronostico independiente, se asoció significativamente con RFS, pero no con OS. Además, en este estudio se demostró que NLR presenta una pequeña superioridad en valores pronóstico sobre dNLR, por lo que sólo se incluyó el NLR y el PLR. En este estudio se revelo también que el PLR es un buen biomarcador en predecir LNM aplicando la curva ROC y análisis de regresión binaria, un elevado valor de PLR es indicativo de un riesgo alto de LNM y sugestiva necesidad de biopsiar el nódulo linfático para-aórtico. Se concluye que PLR predice el LNM y resultados clínicos en pacientes con cáncer cervical estadios Ib – Ila, pero una combinación de PLR y NLR tiene un mejor de estratificación para predecir la sobrevida.¹⁴

d) 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

Katsumi Kozasa, et al. (2017). Fue realizado en Institutional Review Board Of Osaka University Hospital (Japón). Este estudio retrospectivo tomo Se tomó 684 pacientes. Pacientes con trombocitosis estuvieron significativamente jóvenes y presentaron un estado clínico más avanzado que los que no tenían trombocitosis. La trombocitosis se correlaciono significativamente con más cortos PFS ($P<0.001$) y OS ($P<0.001$) en un

análisis univariado, pero en un análisis multivariado la elevación del conteo de plaquetas (>350,000/ul) se encontró ser un factor pronóstico del indicador PFS (HR, 1.63; 95% CI, 1.14-2.28; P=0.0077) y OS (HR, 1.56; 95% CI, 1.06-2.24; P = 0.025). Los pacientes con elevación de PLR son significativamente jóvenes y presentan un estado clínico avanzado en comparación con los que tienen PLR normal. En pacientes sin trombocitosis, pero con elevación del PLR se correlaciono con cortos PFS (P = 0.041) y OS (P = 0.017). En contraste, en pacientes con trombocitosis, su sobrevivida no está influenciada por el PLR. Por lo que en el artículo se establece un alto riesgo (trombocitosis sin importar si PLR esta elevado), riesgo intermedio (elevación del PLR sin trombocitosis) y bajo riesgo (ninguno esta elevado). En conclusión, la trombocitosis y elevación del PLR en el momento inicial del diagnóstico fueron identificados como predictores independientes de PFS y OS, según la clasificación FIGO del cáncer cervical con estados IA-IVA, debemos tener en cuenta que en el artículo de por si no coloca al PLR como un primer factor pronóstico, pero no lo excluye y se toma en cuenta como un factor pronóstico independiente¹⁵.

e) COULD THE PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO BE A NOVEL MARKER FOR PREDICTING INVASIVENESS OF CERVICAL PATHOLOGIES?

Mesut Kose, et al. (2015). Es un estudio retrospectivo que se realizó en The Afyon Kocatepe University Obstetrics and Gynecology Service (Turquía). En este estudio retrospectivo, donde se tomó un total de pacientes del 2005 – 2014, en un estadio de cáncer invasivo y preinvasivo, que no hayan recibido tratamiento. Se encontró que el RDW y PLR están asociadas con la enfermedad cervical invasiva, la migración leucocitaria está en el centro de la inflamación como respuesta a la invasión tumoral. La asociación entre leucocitos y el estado de cáncer cervical fue demostrado en otro estudio (Tavares-Murta et al., 2010), donde informa que los leucocitos se asocian cercanamente con el estado del tumor. Similarmente el conteo de leucocitos fue significativamente alto en el

cáncer cervical del grupo de estudio. Además, en el estudio el RDW estuvo elevada significativamente en el cáncer cervical. El NLR estuvo elevado en el grupo de cáncer cervical en comparación en los grupos pre invasivos. El conteo de plaquetas es un sistema de marcador adicional de inflamación, el cual es precipitado por la formación del tumor. En donde las citosinas proinflamatorias como IL-1 y IL-6 lidera la proliferación megacariocítica y trombocitosis. También se dice recientemente que la trombocitosis y la linfocitopenia ha sido reportado como un marcador del sistema inflamatorio. En un estudio similar enfatiza que PLR es un nuevo marcador de inflamación el cual incorpora ambos factores hematológicos (Smith et al., 2008). Además, hubo una asociación entre las lesiones cervicales malignas y PLR en este estudio¹⁶.

f) PRETREATMENT NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE AND PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO PREDICT CLINICAL OUTCOME AND PROGNOSIS FOR CERVICAL CANCER

Meilin Zhu, et al. (2018) fue realizado en The West China Second University Hospital, Sichuan University. El estudio retrospectivo, se le fue realizado a 616 pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas cervical primaria entre julio del 2012 a diciembre del 2014 la cirugía primaria incluye histerectomía radical y disección de nodos linfáticos pélvicos bilaterales con o sin muestreo de nodo linfático para-aórtico, para adquirir la información del conteo sanguíneo de todos los pacientes (leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas) se recolecto en un periodo de tiempo menor a dos días después de admisión y antes del tratamiento y se usa para calcular el NLR y PLR. Se demostró que el PLR y el NLR estaba asociado con las características clínicas, adicional a esto una elevación del PLR estaba correlacionado con PFS y OS deteriorados⁹.

g) THE PRETREATMENT PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO PREDICTS CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

Jian-ying Ma, MD, Li-chi, MD, Qin Liu, MD (2018) este es un meta-análisis, se buscó sistemáticamente una variedad de bases de datos en línea estudios elegibles con fecha límite de mayo de 2018. Estas combinaciones de resultados mostraron que la elevación PLR es significativamente asociada con una pobre OS y DFS/PFS. Además, en otros subgrupos de análisis realizado, los resultados indicaron que la elevación PLR estaba significativamente asociada con cortos OS en pacientes que recibieron cirugía y una mezcla de tratamiento. La elevación del PLR también predijo un peor OS, independientemente de los métodos de análisis y corte en la curva ROC para NLR. La elevación de PLR fue relacionado con invasión del espacio linfovascular (LVSI), metástasis de nodos linfáticos (LNM), tamaño del tumor (>4cm) y grado (G3). Además, las plaquetas es una fuente crítica de citosinas, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factor de crecimiento transformante b (TGF-B) que regulan la angiogénesis tumoral, proliferación celular, migración y metástasis. Los linfocitos infiltrantes del tumor están involucrados en varias etapas de la progresión tumoral, se sugiere que los linfocitos T CD8+ y T CD4+ infiltrantes de tumor son un factor de mal pronóstico en tumores malignos múltiples. Lo contrario, recuentos bajos de linfocitos conducen a una pobre supervivencia de muchos cánceres¹⁷.

h) HEMATOLOGIC MARKERS OF DISTANT METASTASES AND POOR PROGNOSIS IN GYNECOLOGICAL CANCERS

O. Abu-Shawar, et al. (2019). Este estudio retrospectivo que fue aprobado por The Institutional Review Board Office at King Hussein Cancer Center (KHCC), incluye 264 pacientes de 16 – 94 años diagnosticados con cáncer ginecológicos (Endometrio, Ovario y cérvix) estadios III o IV, con diagnóstico confirmado de histopatología y/o reportes radiológicos, quienes también recibieron tratamiento para el cáncer en KHCC entre 2006 y 2012. Se les tomaron TC para detectar metástasis a distancia (pulmón, hígado,

recto y vejiga), como es un estudio de cáncer ginecológico en general en la información incluye la edad, histología y locación fueron evaluados por una posible correlación con la presencia base de metástasis a distancia. Se revisaron los conteos completos de sangre (CBC) de monocitos, plaquetas, neutrófilos y linfocitos, antes de que reciban algún tratamiento. Según nuestra importancia en relación de nuestro tema con el artículo, se encontró que el PLR está asociado significativamente con metástasis distantes (FIGO estadio IV) en cáncer ginecológicos. Se remarca también que una elevación del conteo de linfocitos se relaciona con malos resultados cancerígenos, lo contrario con su elevación¹⁸.

i) PREOPERATIVE NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO BEFORE PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO PREDICTS CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER TREATED WITH INITIAL RADICAL SURGERY

Yu Zhang, MD, et al. (2014). Este estudio retrospectivo. Se realizó en el departamento de ginecología, el tercer hospital afiliado de Harbin Medical University, china. Donde participaron 460 pacientes con carcinoma cervical tratado con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica desde febrero 2005 a junio 2008, todos los pacientes estaban con confirmación histológica de cáncer cervical y estadio de acuerdo a FIGO. Donde la gran mayoría habría tenido el diagnóstico de carcinoma de células escamosas. Entre los resultados destaca el punto de corte para PRL que fue mayor igual a 150 y menor de 150, fue ligeramente mayor la cantidad de personas con un PRL mayor o igual a 150. En un análisis univariado, un incremento del PLR no se asoció significativamente con un bajo OS ($p=0.110$) o PFS ($P=0.075$), contrariamente al NLR; En un estudio multivariado, se demostró que NLR y PLR se correlaciona significativamente con LNM, la infiltración estromal y el tamaño del tumor, esto sugiere que la inflamación incluye neutrófilos, linfocitos y plaquetas, que podrían estar envueltos en el desarrollo del cáncer cervical y su progresión¹¹.

j) PREDICTIVE VALUE OF HEMATOLOGICAL MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION FOR MANAGING CERVICAL CANCER.

Lin Wang, et al. (2017). (China). Este estudio retrospectivo analizo 515 pacientes con carcinoma de células escamosas, con una edad media de 51 años. El PLR (con un punto de corte >148.9) se correlaciona significativamente con LNM, ($p=0.016$). En contraste el PLR no se correlaciono con el tamaño del tumor. El incremento de PLR ($p=0.0041$), NLR ($P<0.0001$) y SCC-Ag ($p<0.0001$) están consistentemente y significativamente asociados con estado avanzado del cáncer cervical, ya que a los niveles de plaquetas se incrementan a 34,5% (estadio IV) en comparación del 5% (estadio I), sin embargo, el conteo de linfocitos decae bruscamente en el estadio IV, luego de tener incrementos estables en los estadios I al III, esto podría demostrar su asociación con las metástasis. Se demostró también que en pacientes con estadios IIB, III y IV, tiene gran poder predictivo, que en los estadios I - IIA, al igual que el NLR, pero el RDW y SCC-Ag se mantuvieron constantes en todos los estados del cáncer. Se demostró que el PLR y NLR no son factores pronósticos adecuados para predecir el OS en pacientes con estadios temprano del cáncer cervical, pero sí en estadios avanzados¹⁹.

2.1.2 ANTECEDENTES NACIONALES

No existen estudios nacionales al respecto.

2.2 BASES TEÓRICAS

CANCER DE CUELLO UTERINO

El cuello uterino es contiguo al cuerpo del útero y actúa como su apertura. Es un órgano cilíndrico y fibroso, cuya longitud promedio es de 3 a 4 cm. Además, el cuello uterino está revestido por dos tipos de células epiteliales: células escamosas en la cara más externa, y células cilíndricas y glandulares en el conducto interno. La zona de transición entre las células escamosas y las cilíndricas se denomina unión pavimentoso-cilíndrica, es

en esta zona donde sucede la mayoría de los cambios precancerosos y cancerosos, puede incluir las células escamosas externas, las células glandulares internas o ambas²⁰.

El adenocarcinoma es un cáncer que se forma en los tejidos glandulares y el carcinoma de células escamosas se forma de las células escamosas²¹. El adenocarcinoma tiene una peor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida promedio, en comparación con el carcinoma de células escamosas. Por otro lado el 75% de cáncer de cuello de cérvix lo representa el tipo carcinoma de células escamosas, el 15% el adenocarcinoma y el resto son otros tipos raros histológicos²².

El factor de riesgo más importante del cáncer de cuello uterino es la infección por el virus del papiloma humano (VPH)²³. Existen múltiples subtipos de VPH que infectan a los seres humanos; de estos, los subtipos 16 y 18 son los que se han relacionado más estrechamente con la presentación de displasia de grado alto y cáncer²⁴.

Entre las características clínicas se puede observar: hemorragia vagina, dolor pélvico, dispareunia, hemorragia postcoital⁶.

El diagnóstico del cáncer de cérvix comprende los siguientes pasos²⁵:

1. La evaluación inicia con la prueba del Papanicolaou (PAP). Aunque en un estudio clínico se demostró que la prueba de ADN del virus papiloma humano oncogénico (HPV) tuvo mayor sensibilidad (39.2% diferencia) y 2.7% menor especificidad que la prueba de Papanicolaou, sin embargo, ambos son muy buenos métodos²⁶.

2. Los resultados positivos conllevan a realizar la colposcopia y biopsias.

3. Si la evaluación patológica luego de la escisión o conización electroquirúrgica sugiere cáncer invasivo con márgenes positivos, se le debe ser referido a un oncólogo ginecológico.

4. Si desde el inicio, la paciente presenta lesiones cervicales sospechosas o muy anormales en el examen físico deben someterse a biopsia independientemente de los hallazgos citológicos.

Tenemos el sistema de clasificación FIGO para estadificar los diferentes grados de invasión del tumor, así como si hubiera metástasis^{27,37}:

Estadio I: El carcinoma se limita estrictamente al cuello uterino (no se deberá tener en cuenta la extensión al cuerpo uterino).

Estadio IA: Cáncer invasivo que solamente se identifica microscópicamente.

a)Estadio IA1: Medición de invasión estromal $\leq 3,0$ mm de profundidad y $\leq 7,0$ mm de ancho.

b)Estadio IA2: Medición de invasión estromal $>3,0$ mm y $< 5,0$ mm con de profundidad y ≤ 7 mm de ancho.

Estadio IB: Lesiones clínicamente limitadas al cuello uterino

c)Estadio IB1: Lesiones clínicas que no miden más de 4 cm en tamaño.

d)Estadio IB2: Lesiones clínicas >4 cm en tamaño

Estadio II: El carcinoma se extiende más allá del útero, pero no a la pared pélvica ni al tercio inferior de la vagina.

Estadio IIA: Compromiso hasta 2/3 de la parte superior de la vagina.

Sin compromiso del parametrio.

a)Estadio IIA1: Lesión clínicamente visible $\leq 4,0$ cm.

b)Estadio IIA2: Lesión clínicamente visible $>4,0$ cm.

Estadio IIB: Compromiso del parametrio evidente pero no a la pared pélvica.

Estadio III: El carcinoma se extendió a la pared pélvica. El tumor afecta el tercio inferior de la vagina. Se debe incluir todos los casos de hidronefrosis o riñón disfuncional.

- a) Estadio IIIA: Compromiso de la parte inferior de la vagina, pero sin extensión a la pared pélvica.
- b) Estadio IIIB: Extensión a la pared pélvica, o hidronefrosis/riñón disfuncional.

Estadio IV: El carcinoma se diseminó más allá de la pelvis o comprometió clínicamente la mucosa de la vejiga o el recto.

- a) Estadio IVA: Diseminación a órganos pélvicos adyacentes.
- b) Estadio IVB: Diseminación a órganos distantes.

Dentro del esquema de tratamiento tenemos^{28,29}:

Etapa	Tratamiento estándar	Tratamiento situaciones especiales
Etapa IA1	Histerectomía simple	Conservador – conización con amplio margen
Etapa IA2	Histerectomía simple o radical y linfadenectomía pélvica bilateral, dependiendo de directrices locales o regionales.	Conservador – conización amplia o traquelectomía y linfadenectomía pélvica bilateral, dependiendo de directrices locales o regionales.
Etapa IB1	Histerectomía radical y Linfadenectomía pélvica Bilateral o radioterapia.	Conservador para lesión pequeña - traquelectomía y linfadenectomía pélvica bilateral.

Etapa IB2	Quimiorradiación o histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral +/- radioterapia adyuvante o quimiorradiación.	Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía en determinadas pacientes.
Etapa IIA1 o IIA2	Quimiorradiación o histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral en determinadas pacientes +/- radioterapia adyuvante o quimiorradiación.	Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía en determinadas pacientes.
Etapa IIB	Quimiorradiación o histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral en determinadas pacientes +/- radioterapia adyuvante o quimiorradiación.	Histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral en determinadas pacientes +/- Quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía en determinadas pacientes.
Etapa III A	Quimiorradiación o radioterapia.	-----
Etapa III B	Quimiorradiación o radioterapia.	
Etapa IV A	Quimiorradiación o radioterapia.	Exenteración pélvica

Etapa IV B	Radioterapia paliativa o quimioterapia.	Cuidados terminales, especialmente control del dolor y uso de morfina.
------------	-----------------------------------------	------------------------------------------------------------------------

La relación de la mayor sobrevida global a 5 años; para el carcinoma in situ es de 98.2%; El estadio I de 74,5%; El estadio II de 66,8%; El estadio III de 37,4% y finalmente en el estadio IV de 0%³.

Además, en un estudio se demostró que las las personas entre 31 y 35 años, tienen mayor sobrevida que aquellas personas menores de 30 años. Y que el adenocarcinoma tiene menor sobrevida a 5 años, para cada uno de las etapas³⁰.

Como un medio de prevención contra el cáncer cervical, que es causada mayormente por el papiloma virus humano, se demostró que la vacuna que contiene los tipos 6, 11, 16 y 18 fue bien tolerada en 277 mujeres, con diferentes serotipos incluidos los ya mencionados, previenen la tendencia a la infección y la enfermedad clínica³¹.

CANCER E INFLAMACIÓN

La infección (en este tipo de cáncer por Virus Papiloma Humano) es un desencadenante que causa una inflamación que incrementa el riesgo de cáncer, esto causara un reacción en nuestro cuerpo con producción de células inmunes (macrófagos, neutrófilos, célula dendrítica, célula natural killer, células mastocitos, células supresoras derivados mieloides y linfocitos B y T) que afecten las células malignas, en el microambiente tumoral, con la producción de citocinas, factores de crecimiento, quimiocinas, prostaglandinas, oxígeno reactivo y especies nitrogenadas. Las células inflamatorias activadas sirven como fuente de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactiva de nitrógeno (RNI) pueden causar mutación en las células vecinas³².

Además, las células inmune infiltrantes del tumor, activan factores claves de transcripción como NF-kB o STAT3 en las células premalignas, para controlar los procesos protumorigenos (invasión, proliferación, angiogénesis, crecimiento y sobrevida), estas células inflamatorias producen además IL-1, IL-6 y TNF alfa, que van a regular la respuesta inflamatoria del cáncer (microambiente). Por otro lado, la IL-6 bloquea la apoptosis a través del STAT3 que se activa en algunos cánceres. El incremento de sus niveles en el plasma está relacionada a un mal pronóstico en el cáncer. El TNF alfa pierde su actividad por la mutación del gen RAS³³. Y la IL-1 que está involucrada en la producción de la IL-17, que se relaciona en la proliferación, crecimiento del cáncer^{33,34}.

Por otro lado, la elevación de las plaquetas ha sido reportado en varios tipos de cánceres y es considerado ser un indicador pronóstico importante para algunos tumores incluido el cáncer cervical^{14,35}.

Diferentes estudios muestran, el índice Neutrófilo/linfocito, índice plaqueta linfocito, albumina, identificados como modelos pronósticos que muestran la respuesta inflamatoria sistémica^{7,19}.

ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO

Además, el conteo de plaquetas es también un marcador en el sistema de inflamación, están dirigidos por algunas citosinas pro inflamatorias (IL-1, IL-6) y proliferan megacariocitos, el cual lideran el incremento del número de plaquetas.¹¹ Las plaquetas pueden liberar potentes mitógenos o glicoproteína adhesiva tales como factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento transformante beta y factor de crecimiento del endotelio vascular¹³, por lo que este VEGF induce a angiogénesis y proliferación endotelial⁷, el TGF beta induce la proliferación celular y angiogénesis tumoral y el PDGF induce a la angiogénesis y remodelado

vascular⁸. Además, la liberación de factores de crecimiento, quimiocinas, proangiogénicos, proteínas reguladoras, enzima proteolítica y micropartículas dentro del microambiente por las plaquetas activadas, promueven el crecimiento e invasión tumoral⁹.

En los pacientes con cáncer, responden a su presencia una activación de granulocitos, ya sea por la reacción inflamatoria o citosinas que libera el tumor tales como FNT-alfa y IL-8, en un posible intento del sistema innato por proteger el organismo. La presencia crónica del tumor más la activación crónica de granulocitos con una producción acompañante de H₂O₂ (Es el mejor contribuidor para que el sistema de células T tenga una disfunción, ya que se ha visto una activación de granulocitos contiguo a una elevación masiva de 8-isoprostano en plasma, este último es un producto de oxidación lipídica y marcador para estrés oxidativo), resultando en la supresión de la función inmune³⁶.

Además, en otra literatura los linfocitos T están comúnmente divididos en CD4 y CD8, por un lado, el decremento del sistema de linfocitos puede causar supresión inmune y puede producir citosinas inflamatorias en el microambiente tumoral. Pero, por otra parte. Romero et al. Informa que después de la co-incubación con CD4+ o CD8+, el tumor induce células T senescentes, dando inicio a que los monocitos produzcan más citocinas pro inflamatorias (TNF, IL-1b y IL-6) y factores angiogenicos (MMP-9, VEGF-A y IL-8). Dado esto, las células T pueden cumplir un rol muy importante en la angiogénesis e impacto de la progresión tumoral y metástasis⁷.

En otro estudio, la circulación linfocítica, ha demostrado que secreta citosinas, el cual previene la proliferación y metástasis de células tumorales, por tener una importante función de citotoxicidad. Sin embargo, los linfocitos T CD4+, CD8+, CD3 y CD56, se redujeron en pacientes con estadios avanzados, a pesar del aumento de glóbulos blancos en etapas avanzadas.

Esta disminución del número de linfocitos podría conducir a tener linfocitos mediadores tumorales más débiles en la respuesta inmune¹¹.

2.3 DEFINICIONES DE CONCEPTOS OPERACIONALES

I) DEFINICIÓN DE INDICE PLAQUETA/LINFOCITO

Relación existente entre el conteo absoluto de plaquetas y el conteo absoluto de linfocitos.

II) CANCER DE CERVIX

Es la transformación de células normales del cuello uterino en células anormales y/o patológicas, inducida mayormente por el VPH. La edad media de diagnóstico es de 48 años, aunque aproximadamente el 47% de las mujeres con carcinoma invasivo de cérvix se diagnostica antes de los 35 años. Solo el 10% de los diagnósticos se hacen en mujeres mayores de 65 años³⁸. el 75% de cáncer de cuello de cérvix lo representa el tipo carcinoma de células escamosas, el 15% el adenocarcinoma y el resto son otros tipos raros histológicos²².

III) DEFINICIÓN DE SOBREVIDA GLOBAL

Es definida como el tiempo en meses, transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la última fecha de seguimiento o la presentación del evento muerte.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 HIPOTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS

3.1.1 HIPOTESIS GENERAL

Existe asociación significativa entre el índice plaquetas/linfocitos y la sobrevida del cáncer de cuello uterino en mujeres atendidas en el “Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas” durante el año 2013.

3.1.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

Existe asociación significativa entre los resultados del índice plaqueta/linfocito elevado y una menor sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.

Existe asociación significativa entre un mayor estadio clínico del cáncer de cuello uterino y una menor sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.

Existe asociación significativa entre el adenocarcinoma (tipo histológico del cáncer de cuello uterino) y una menor sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.

Existe asociación significativa entre menores de 30 años y una menor sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.

3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

- Variable independiente: Índice plaqueta/linfocito
Definición: Cociente entre el conteo absoluto de plaquetas sobre el conteo absoluto de linfocitos, se usó dos grupos, gracias al punto de corte: ≤ 170 y > 170 .
Naturaleza: cualitativa
Escala: ordinal
Indicador: Índice plaquetas/linfocito
Categoría: alto (> 170) / bajo (≤ 170)
Fuente: historia clínica
- Variable dependiente: sobrevida
Definición: Es definida como el tiempo en meses, transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la última fecha de seguimiento o la presentación del evento muerte.
Naturaleza: cuantitativa
Escala: de razón
Indicador: meses
Fuente: historia clínica
- Variable interviniente: Grupos de edad
Definición: Tiempo de existencia de la persona, se usó dos grupos: ≤ 45 años y > 45 años
Naturaleza: cualitativa
Escala: ordinal
Indicador: años
Valores de categoría: < 45 años y > 45 años
Fuente: historia clínica
- Variable interviniente: Estadio
Definición: Etapa determinada en la evolución del cáncer de cérvix
Naturaleza: cualitativa

Escala: ordinal

Indicador: estadio.

Categorías: IIB, IIIB.

Fuente: historia clínica.

- Variable interviniente: Tipo histológico

Definición: Grado de diferenciación histológico de los tipos de cáncer de cuello uterino.

Naturaleza: Cualitativa

Escala: Nominal

Categorías: Adenocarcinoma / carcinoma epidermoide

Fuente: historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

La tesis corresponde a un diseño observacional porque sólo se pretende observar y registrar variables sin intervención alguna del investigador a cargo. Asimismo, el estudio es longitudinal y retrospectivo, puesto que se medirá la sobrevida en meses desde el momento del diagnóstico hasta el cierre del estudio. Finalmente es analítico, ya que asocia la variable independiente, radio plaquetas/linfocitos (PLR) y la variable dependiente, sobrevida, de las pacientes en nuestro estudio.

Esta tesis fue realizada en el VII Curso Taller de Titulación por Tesis, Según metodología publicada³⁹.

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: Englobamos a todas las pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de cáncer de cuello uterino estadios IIB y IIIB en el “Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas” durante el año 2013.

Muestra: No se requirió muestra, ya que el presente estudio contemplo incluir a toda la población.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Diagnóstico histopatológico de Cáncer de Cérvix.
2. Historia clínica con información clínica completa y seguimiento.
3. Todas las mujeres con su primer hemograma completo tomadas inmediatamente luego del dx, antes de cualquier procedimiento quirúrgico.
4. Mujeres diagnosticadas histopatológicamente en estadios IIB o IIIB según la clasificación FIGO.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Mujeres que hayan cursado con un cuadro de infección activo
2. Mujeres diagnosticadas con el virus de inmunodeficiencia humana.
3. Mujeres que presenten un cuadro de enfermedad que altere el recuento plaquetas:
 - Trombocitopenias
 - a. centrales, dentro de ellas tenemos arregenerativas y megacariocíticas
 - b. periféricas, dentro de ellas tenemos a las de causa inmunológica agudas o crónicas y por hiperconsumo
 - Trombocitopenias
 - a. Congénitas
 - b. adquiridas

4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES (ANEXO)

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se usó una ficha de registro de datos con las siguientes partes:

- Datos de filiación
- Variables independientes
- Variables dependientes
- Otras variables

El modelo de ficha se encuentra en el anexo 10.

Las fuentes de información fueron obtenidas del " Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas", recolectando información según nuestro de registro de datos y criterios de inclusión y exclusión.

4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Capacitación del "Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas" para acceder a la revisión de las historias clínicas.

Las recolecciones de información en las fichas de recolección de datos fueron en base a la información de los hemogramas, tomadas inmediatamente luego del dx, ubicadas en las historias clínicas.

Se usó la curva ROC, para establecer el punto de corte del índice plaqueta/linfocito. Para el análisis de sobrevida univariado, se usó el método de Kaplan-Meier en donde los resultados se compararon usando el test log- Rank. Para establecer modelos de sobrevida multivariado, se usó el método de regresión de Cox, y los resultados serán reportados como Hazard Ratio (HR) con 95% de Intervalo de Confianza (IC). El valor de p será significativo cuando sea menor a 0.05. Para notificar la información clínicopatológica se usará una estadística descriptiva. Se obtendrán los cálculos y los gráficos del programa SPSS versión 26.0.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por la facultad de medicina y de ciencias biomédicas de la universidad Ricardo Palma. Además, no se requirió la autorización del Comité de Ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, por ser un estudio observacional y retrospectivo, por lo que no se empleara un consentimiento informado. Los registros de datos se mantendrán en total confidencialidad y agrupados en tablas.

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

De las 124 pacientes que ingresaron al estudio, entre los 30 – 93 años, con una edad media de 52,6 años, en su mayoría bordeaban una edad entre ≤ 45 años (54,9%), carcinoma epidermoide (93,5%), estadio clínico IIB (75%) y índice plaqueta linfocito ≤ 170 (57,2%)

Las variables edad ≤ 45 años, estadio clínico IIB y IPL ≤ 170 , muestran una mayor sobrevida hasta el séptimo año. Sin embargo, la variable carcinoma epidermoide, presenta una mayor sobrevida en el segundo año en contraste con el adenocarcinoma que mostro una mayor sobrevida desde el primer al séptimo año con excepción del segundo año.

El estudio indica que el índice plaqueta linfocito (punto de corte 170), la variable más importante del estudio, presento un $p=0,095$. En el Análisis bivariado como en el multivariado sólo el estadio clínico fue estadísticamente significativo, ambos con un $p=0,000$, HR=0,116 en un IC 95% (0,058 – 0,233).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DIAGNOSTICADAS 2013

	n	%
Pacientes	124	
Edad		
≤45	68	54,9
>45	56	45,1
Estadio clínico		
IIB	93	75
IIIB	31	25
Tipo Histológico		
Carcinoma epidermoide	116	93,5
Adenocarcinoma	8	6,5
IPL		
≤170	71	57,2
>170	53	42,8

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DIAGNOSTICADAS 2013 DE ACUERDO A LA SOBREVIDA GLOBAL

	n	Tasa 87 meses	p
Edad			0,565
≤45	41	61,9	
>45	80	67,7	
Sexo			
Femenino	124	65,6	
Estadio clínico			0,000
IIB	93	76,5	
IIIB	31	29,6	
Tipo Histológico			0,756
Carcinoma epidermoide	52	65,4	
Adenocarcinoma	69	66,8	
IPL			0,095
≤170	71	69,8	
>170	53	59,1	

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

TABLA 3. RELACIÓN DE LA SOBREVIDA EN MESES CON LAS VARIABLES EDAD, ESTADIO CLÍNICO, TIPO HISTOLÓGICO Y INDICE PLAQUETA LINFOCITO (IPL) DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE CUELLO UTERINO DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DIAGNOSTICADAS 2013.

	SOBREVIDA EN MESES						
	12	24	36	48	60	72	84
Edad							
≤45	87%	81%	77%	77%	77%	77%	77%
>45	85%	76%	73%	67%	66%	66%	66%
Estadio clínico							
IIB	94%	90%	87%	85%	84%	84%	84%
IIIB	61%	37%	34%	24%	24%	24%	24%
Tipo histológico							
Carcinoma epidermoide	85%	77%	74%	70%	69%	69%	69%
Adenocarcinoma	88%	75%	75%	75%	75%	75%	75%
IPL							
≤170	90%	86%	80%	76%	74%	74%	74%
>170	79%	66%	66%	62%	62%	62%	62%

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

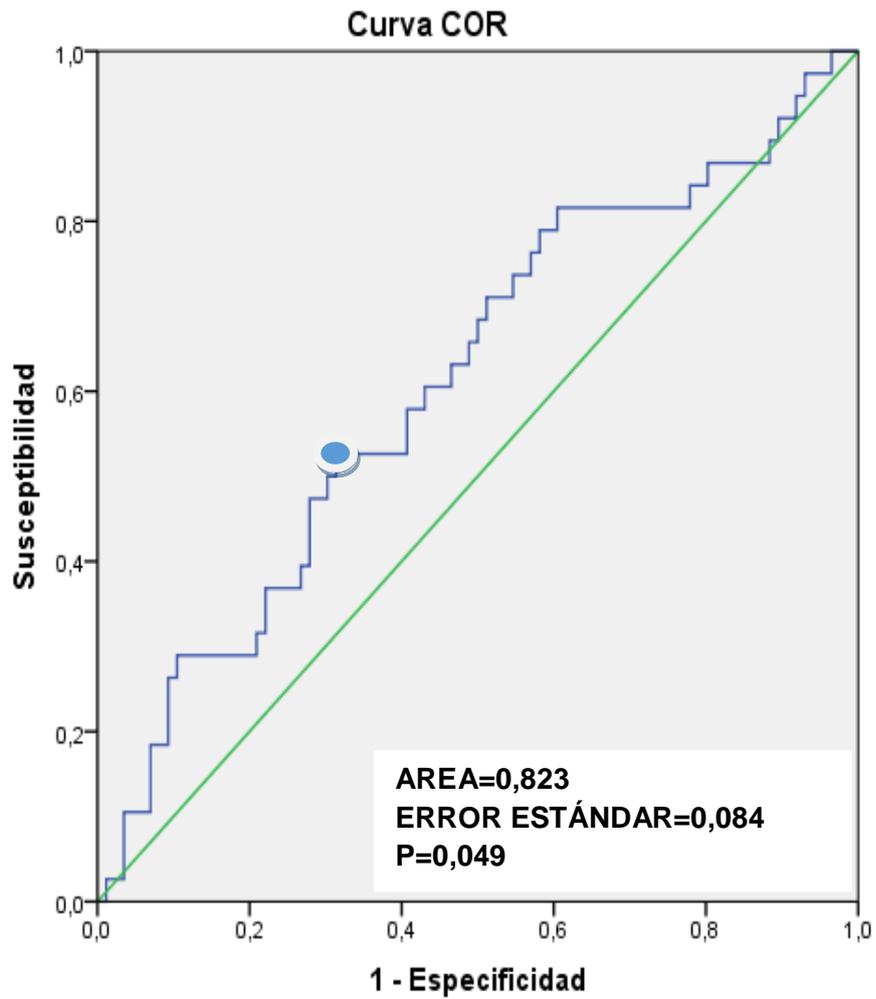


GRÁFICO 1. CURVA ROC

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

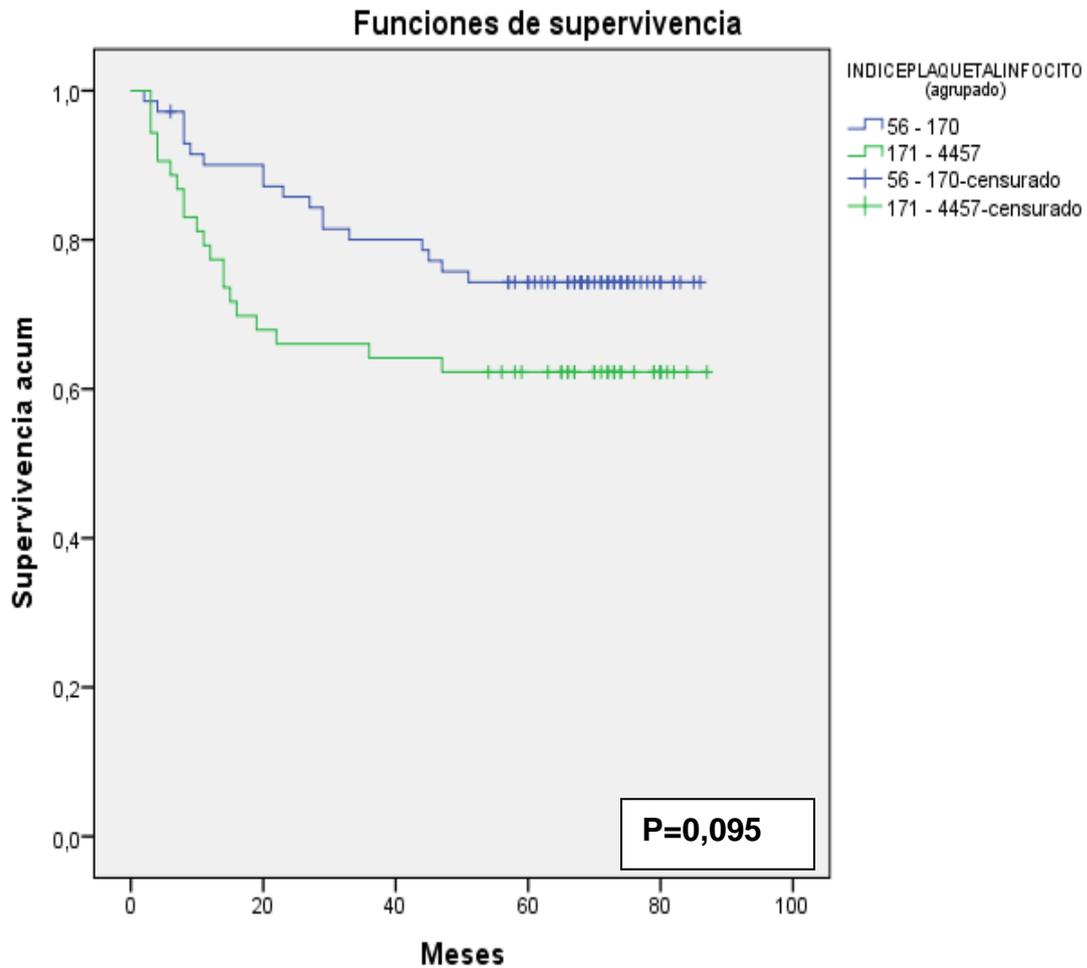


GRÁFICO 2. SOBREVIDA GLOBAL DE ACUERDO AL ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DIAGNOSTICADAS 2013

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

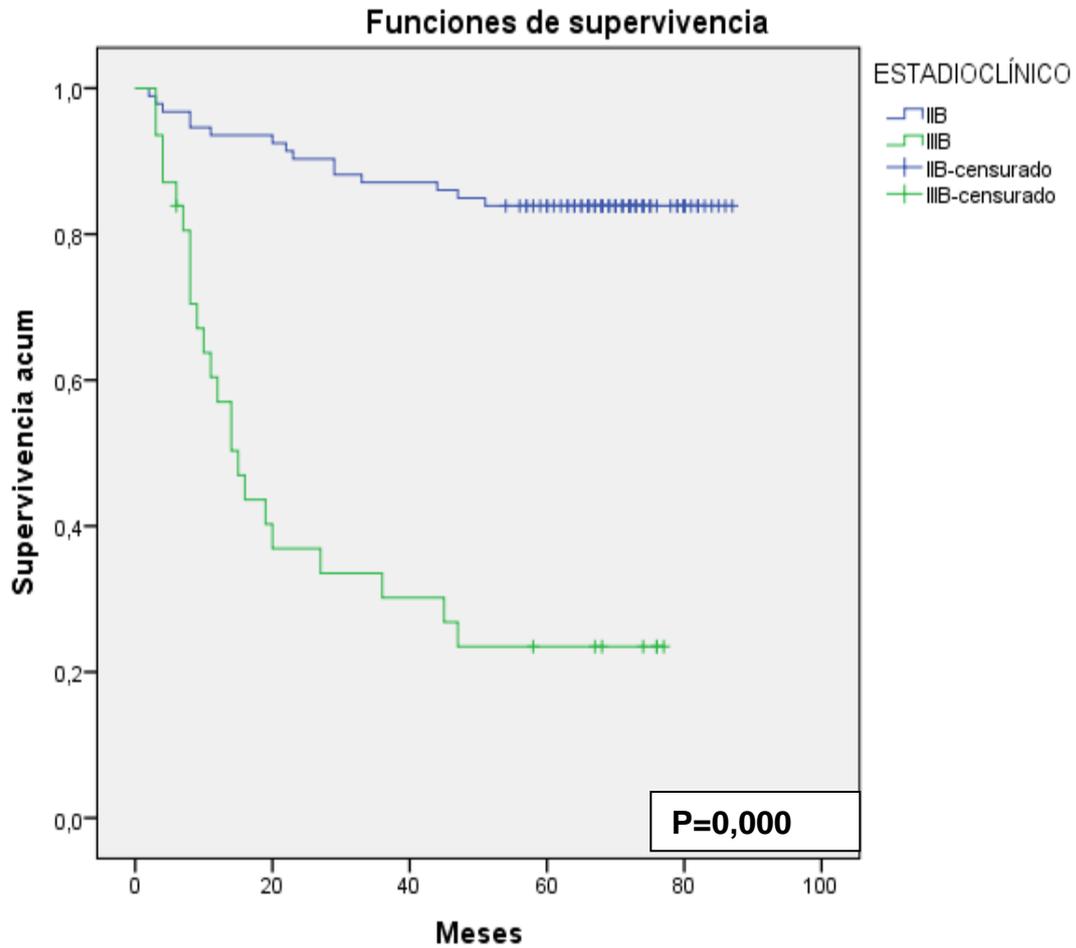


GRÁFICO 3. SOBREVIDA GLOBAL DE ACUERDO AL ESTADIO CLÍNICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DIAGNOSTICADAS 2013.

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

TABLA 4. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX MULTIVARIADO DE LAS VARIABLES RUTINARIAS COMO FACTOR INDEPENDIENTE EN LA SOBREVIVENCIA GLOBAL DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DIAGNOSTICADAS 2013

	P	HR	IC 95% de HR	
			Inferior	Superior
TIPO HISTOLOGICO (Adenocarcinoma y carcinoma epidermoide)	0,536	0,618	0,134	2,843
ESTADIO CLÍNICO (IIB y IIIB)	0,000	0,116	0,058	0,233
EDAD (≤ 45 y > 45)	0,346	1,373	0,711	2,652
IPL 170 (≤ 170 y > 170)	0,438	0,769	0,395	1,494

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

5.1. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El índice plaqueta linfocito ha sido asociado con lesiones cervicales malignas¹⁶, además es la variable más importante en las pacientes para estratificarlas de acuerdo a la sobrevida esperada. Se ha demostrado en varios estudios que la elevación del índice plaqueta linfocito se asocia con mayor mortalidad en varios tipos de cáncer¹³, por lo que es considerado como un indicador pronostico básico de inflamación¹⁴.

La elevación de las plaquetas ha sido reportado en varios tipos de canceres y es considerado ser un indicador pronostico importante para alguno tumores incluido el cáncer cervical^{14,35}. Además en un estudio mencionan que las plaquetas pueden liberar potentes mitogenos o glicoproteínas adhesivas, tales como factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento transformante beta y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)^{7,8}, en particular los linfocitos T CD8+ y CD4+ aumentados se asocian a un mejor pronóstico que los canceres con cifras menores de estas células¹⁰.

Este estudio es uno de los primeros trabajos a nivel mundial que, a nuestro entender que busca una relación entre el índice plaqueta linfocito y la sobrevida global. Se evidencio en este estudio que no se encontró una asociación significativa con la sobrevida, con un punto de corte de 170, según los valores dados por la curva roc, tanto en el análisis univariado como el multivariado. Sin embargo, estos resultados son contrarios a los resultados significativos obtenidos en estudios previos^{5,14,15,17,18}.

Una variable que es importante enfatizar es la edad, ya que se usó un punto de corte de 45 años, este punto de corte fue extraído de un artículo científico donde mostros un resultado no significativo¹¹, pero se tomó en consideración en el estudio por acercarse más a la edad media de diagnóstico que es de 48 años³⁸, así mismo en este estudio no se logró obtener una relación significativa con la sobrevida.

Además, en el presente trabajo solo se tomó en cuenta los estadios clínicos IIB y IIIB, según la clasificación figo^{27,37}, cabe resaltar el resultado significativo que se logró obtener al asociarlo con la sobrevida. Este resultado significativo se correlaciona con la bibliografía publicada, donde se concluyó que a mayor estadio clínico el paciente presentaba un índice plaqueta linfocito mayor y por ende menor sobrevida¹⁹.

Por otra parte, el trabajo tomó los tipos histológicos adenocarcinoma y carcinoma epidermoide, siendo estos los tipos histológicos más comunes según la literatura²¹, también se encontró una predominancia por el carcinoma epidermoide en contraste con el adenocarcinoma tal cual como esta descrito en la literatura²². Sin embargo, cabe resaltar el resultado no significativo que se obtuvo al relacionarlo con la sobrevida.

Finalmente, el estudio presenta limitaciones; primeramente, esta tesis es retrospectiva por lo que en un futuro se deberían desarrollar estudios que valoren de manera prospectiva el índice plaqueta linfocito. Otra limitación importante, es el tamaño de la muestra de pacientes que fueron ingresados al estudio.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

-Se concluye que no se encontró asociación significativa entre el índice plaqueta/linfocito y la sobrevida en las mujeres con cáncer de cuello uterino.

-Se concluye que no se encontró asociación significativa entre un mayor índice plaquetas/linfocitos con una menor sobrevida en mujer con cáncer de cuello uterino.

-Se concluye que se encontró una asociación significativa entre un mayor estadio clínico del cáncer de cuello uterino y una menor sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.

-Se concluye que no se encontró una asociación significativa entre el adenocarcinoma (Tipo histológico) con una menor sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.

-Se concluye que no se encontró una asociación significativa entre menores de 30 años y una menor sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.

6.2. RECOMENDACIONES

-Conseguir los certificados de defunción de aquellos pacientes fallecidos y averiguar con certeza si murió por el cáncer o por otras razones.

-Conseguir una población de estudio más amplio para lograr conseguir resultados significativos.

-Efectuar estudios prospectivos para acaecer el seguimiento y ampliar la observación de sobrevida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino [Interrete]. [citatus 19 september 2019]. Praestatus ad: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
2. Calixto RP, <https://www.facebook.com/pahowho>. OPS/OMS Perú - El cáncer cervicouterino es el tercero más frecuente entre las mujeres de América Latina y Caribe, pero se puede prevenir | OPS/OMS [Interrete]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2019 [citatus 21 september 2019]. Praestatus ad: https://www.paho.org/per/index.php?option=com_content&view=article&id=4239:el-cancer-cervicouterino-es-el-tercero-mas-frecuente-entre-las-mujeres-de-america-latina-y-caribe-pero-se-puede-prevenir&Itemid=1062
3. Minsa aprueba Directiva Sanitaria para la Prevención del Cáncer de Cuello Uterino [Interrete]. [citatus 21 september 2019]. Praestatus ad: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/45199-minsa-aprueba-directiva-sanitaria-para-la-prevencion-del-cancer-de-cuello-uterino>
4. Cancer today [Interrete]. [citatus 21 september 2019]. Praestatus ad: <http://gco.iarc.fr/today/home>
5. Perú, Ministerio de Salud. Analisis de la situacion del cancer en el Peru, 2013. Lima: Ministerio de Salud; 2013.
6. Tratamiento del cáncer de cuello uterino (PDQ®)–Versión para profesionales de salud [Internet]. Cancer.gov. 2021 [citado el 10 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/pro/tratamiento-cuello-uterino-pdq>.
7. Zheng R-R, Huang M, Jin C, Wang H-C, Yu J-T, Zeng L-C, et al. Cervical cancer systemic inflammation score: a novel predictor of prognosis. *Oncotarget*. 22 martius 2016;7(12):15230–42.

8. Torres JSS, Cerón LFZ, Bernal SIF, Ordoñez GWM, Salguero C. El rol de VEGF en la Angiogénesis fisiológica y tumoral. *Medicina (Mex)*. 22 september 2017;39(3):190–209.
9. Zhu M, Feng M, He F, Han B, Ma K, Zeng X, et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio predict clinical outcome and prognosis for cervical Cancer. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. augustus 2018; 483:296–302.
10. de León J, Pareja A. Inmunología del cáncer I: bases moleculares y celulares de la respuesta inmune antitumoral. *Horiz Méd Lima*. iulius 2018;18(3):80–9.
11. 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 Off J Int Gynecol Cancer Soc*. september 2014;24(7):1319–25.
12. Prioridades de Investigación en Salud [Interrete]. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. [citatus 22 september 2019]. Praestatus ad: <http://web.ins.gob.pe/es/investigacion-en-salud/prioridaes-de-investigacion>
13. Nakamura K, Nishida T, Haruma T, Haraga J, Omichi C, Ogawa C, et al. Pretreatment platelet-lymphocyte ratio is an independent predictor of cervical cancer recurrence following concurrent chemoradiation therapy. *Mol Clin Oncol*. september 2015;3(5):1001–6.
14. Chen L, Zhang F, Sheng X-G, Zhang S-Q, Chen Y-T, Liu B-W. Peripheral platelet/lymphocyte ratio predicts lymph node metastasis and acts as a superior prognostic factor for cervical cancer when combined with neutrophil: Lymphocyte. *Medicine (Baltimore)*. augustus 2016;95(32):e4381.
15. 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*. 25 iulius 2017;8(33):55394–404.
16. Kose M, Celik F, Kose SK, Arioz DT, Yilmazer M. Could the platelet-to-lymphocyte ratio be a novel marker for predicting invasiveness of cervical pathologies? *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2015;16(3):923–6.
 17. Ma J-Y, Ke L-C, Liu Q. The pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio predicts clinical outcomes in patients with cervical cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. october 2018;97(43):e12897.
 18. Abu-Shawer O, Abu-Shawer M, Hirmas N, Alhourri A, Massad A, Alsibai B, et al. Hematologic markers of distant metastases and poor prognosis in gynecological cancers. *BMC Cancer*. 12 februarius 2019;19(1):141.
 19. Wang L, Jia J, Lin L, Guo J, Ye X, Zheng X, et al. Predictive value of hematological markers of systemic inflammation for managing cervical cancer. *Oncotarget*. 27 ianuaris 2017;8(27):44824–32.
 20. Cervical Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version [Interrete]. National Cancer Institute. 2019 [citatus 14 september 2019]. Praestatus ad: <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq>
 21. What Is Cancer? [Interrete]. National Cancer Institute. 2007 [citatus 1 october 2019]. Praestatus ad: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
 22. Park J-Y, Kim D-Y, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, Nam J-H. Outcomes after radical hysterectomy in patients with early-stage adenocarcinoma of uterine cervix. *Br J Cancer*. 8 iunius 2010;102(12):1692–8.
 23. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet Lond Engl*. 8 september 2007;370(9590):890–907.
 24. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial

- neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N Engl J Med. 29 october 1992;327(18):1272–8.
25. Arévalo B. AR, Arévalo Salazar DE, Villarroel Subieta CJ. EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO. Rev médica - Col Méd Paz. 2017;23(2):45–56.
26. Mayrand M-H, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer [Interrete]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071430>. 2009 [citatus 2 october 2019]. Praestatus ad: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa071430?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
27. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. november 2006;95 Suppl 1:S43-103.
28. F.I.G.O. FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE GYNECOLOGÍA Y OBSTETRICIA. Guía Global para el Control y Prevención de Cáncer de Cérvix - PDF [Interrete]. [citatus 2 october 2019]. Praestatus ad: <https://docplayer.es/7373413-F-i-g-o-federacion-internacional-de-gynecologia-y-obstetricia-guia-global-para-el-control-y-prevencion-de-cancer-de-cervix.html>
29. Guía global para la prevención y control. del cáncer cervicouterino. Octubre de PDF [Interrete]. [citatus 2 october 2019]. Praestatus ad: <https://docplayer.es/280702-Guia-global-para-la-prevencion-y-control-del-cancer-cervicouterino-octubre-de-2009.html>
30. Yépez Ch. MC, Cerón S. E, Hidalgo Troya A, Cerón S. C. SURVIVAL OF WOMEN WITH CERVICAL CANCER, MUNICIPALITY OF PASTO - COLOMBIA. Univ Salud. december 2011;13(2):7–18.

31. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* maius 2005;6(5):271–8.
32. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 19 martius 2010;140(6):883–99.
33. Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol.* februarius 2012;22(1):33–40.
34. Fabre JAS, Giustiniani J, Garbar C, Merrouche Y, Antonicelli F, Bensussan A. The Interleukin-17 Family of Cytokines in Breast Cancer. *Int J Mol Sci* [Interrete]. 4 december 2018 [citatus 3 october 2019];19(12). Praestatus ad: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6321268/>
35. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J, et al. Paraneoplastic Thrombocytosis in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 16 februarius 2012;366(7):610–8.
36. Schmielau J, Finn OJ. Activated Granulocytes and Granulocyte-derived Hydrogen Peroxide Are the Underlying Mechanism of Suppression of T-Cell Function in Advanced Cancer Patients. *Cancer Res.* 15 iunius 2001;61(12):4756–60.
37. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* maius 2014;125(2):97–8.
38. Pardo C, Cendales R. Supervivencia de pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica.* 1 september 2009;29(3):437.

39. De La Cruz Vargas JA, Correa Lopez LE. MODELO DE ÉXITO DEL CURSO TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS EN MEDICINA HUMANA: PUBLICACIÓN DE REPERCUSIÓN INTERNACIONAL. Rev Fac Med Humana. 2019; 19 (1): 1-5

ANEXOS

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS
¿Existe Asociación entre el Índice plaqueta/linfocito y la sobrevida del cáncer de cuello uterino en mujeres atendidas en el "Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas" durante el año 2013?	<p>General</p> <p>- Determinar la Asociación entre el Índice plaqueta/linfocito y la sobrevida del cáncer de cuello uterino en mujeres atendidas en el "Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas" durante el año 2013.</p> <p>Específicos</p> <p>-Determinar la asociación significativa entre los resultados del índice plaquetas/linfocito elevado y una menor sobrevida en meses en mujeres con cáncer de cuello uterino.</p> <p>-Determinar la asociación significativa entre el estadio de cáncer de cuello uterino y la sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.</p> <p>-Determinar la asociación significativa entre el adenocarcinoma (tipo histológico del cáncer de cuello uterino) y la sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.</p> <p>-Determinar la asociación significativa entre menores de 30 años y una menor sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.</p>	<p>General</p> <p>-Existe asociación significativa entre el índice plaquetas/linfocitos y la sobrevida del cáncer de cuello uterino en mujeres atendidas en el "Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas" durante el año 2013.</p> <p>Específicos</p> <p>-Existe asociación significativa entre los resultados del índice plaqueta/linfocito elevado y una menor sobrevida en meses en mujeres con cáncer de cuello uterino.</p> <p>-Existe asociación significativa entre un mayor estadio de cáncer de cuello uterino y una menor sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.</p> <p>-Existe asociación significativa entre el adenocarcinoma (tipo histológico del cáncer de cuello uterino) con la menor sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.</p> <p>-Existe asociación significativa entre menores de 30 años y una menor sobrevida en mujeres con cáncer de cuello uterino.</p>	<p>Independiente</p> <p>-Índice plaqueta/linfocito</p> <p>Dependiente</p> <p>-Sobrevida</p> <p>Interviniente</p> <p>-Edad</p> <p>-Estadio</p> <p>-Tipo Histológico</p>	<p>La tesis corresponde a un diseño observacional porque sólo se pretende observar y registrar variables sin intervención alguna del investigador a cargo. Asimismo, el estudio es longitudinal y retrospectivo, puesto que se medirá la sobrevida en meses desde el momento del diagnóstico hasta el cierre del estudio. Finalmente es analítico, ya que asocia la variable independiente, radio plaquetas/linfocitos (PLR) y la variable dependiente, sobrevida, de las pacientes en nuestro estudio. Esta tesis fue realizada en el VII Curso Taller de Titulación por Tesis, Según metodología publicada</p>	<p>Población</p> <p>Englobamos a todas las pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de cáncer de cuello uterino estadios IIB y IIIB en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, durante el año 2013.</p> <p>Muestra</p> <p>No se requirió muestra, ya que el presente estudio contempla incluir a toda la población.</p>	<p>Se usó una ficha de registro de datos con las siguientes partes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Datos de filiación - Variables independientes - Variables dependientes - Otras variables <p>El modelo de ficha se encuentra en el anexo 10. Las fuentes de información fueron obtenidas "Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas", recolectando información según nuestro registro de datos y criterios de inclusión y exclusión.</p>	<p>El estudio fue aprobado por el Comité de Capacitación del "Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas" para acceder a la revisión de las historias clínicas. Las recolecciones de información en las fichas de recolección de datos fueron en base a la información de los hemogramas, tomadas inmediatamente luego del diagnóstico, ubicadas en las historias clínicas. Se usó la curva ROC, para establecer el punto de corte del índice plaqueta/linfocito. Para el análisis de sobrevida univariado, se usó el método de Kaplan-Meier en donde los resultados se compararon usando el test log- Rank. Para establecer modelos de sobrevida multivariado, se usó el método de regresión de Cox, y los resultados serán reportados como Hazard Ratio (HR) con 95% de Intervalo de Confianza (IC). El valor de p será significativo cuando sea menor a 0.05. Para notificar la información clínicopatológica se usará una estadística descriptiva. Se obtendrán los cálculos y los gráficos del programa SPSS versión 26.0.</p>

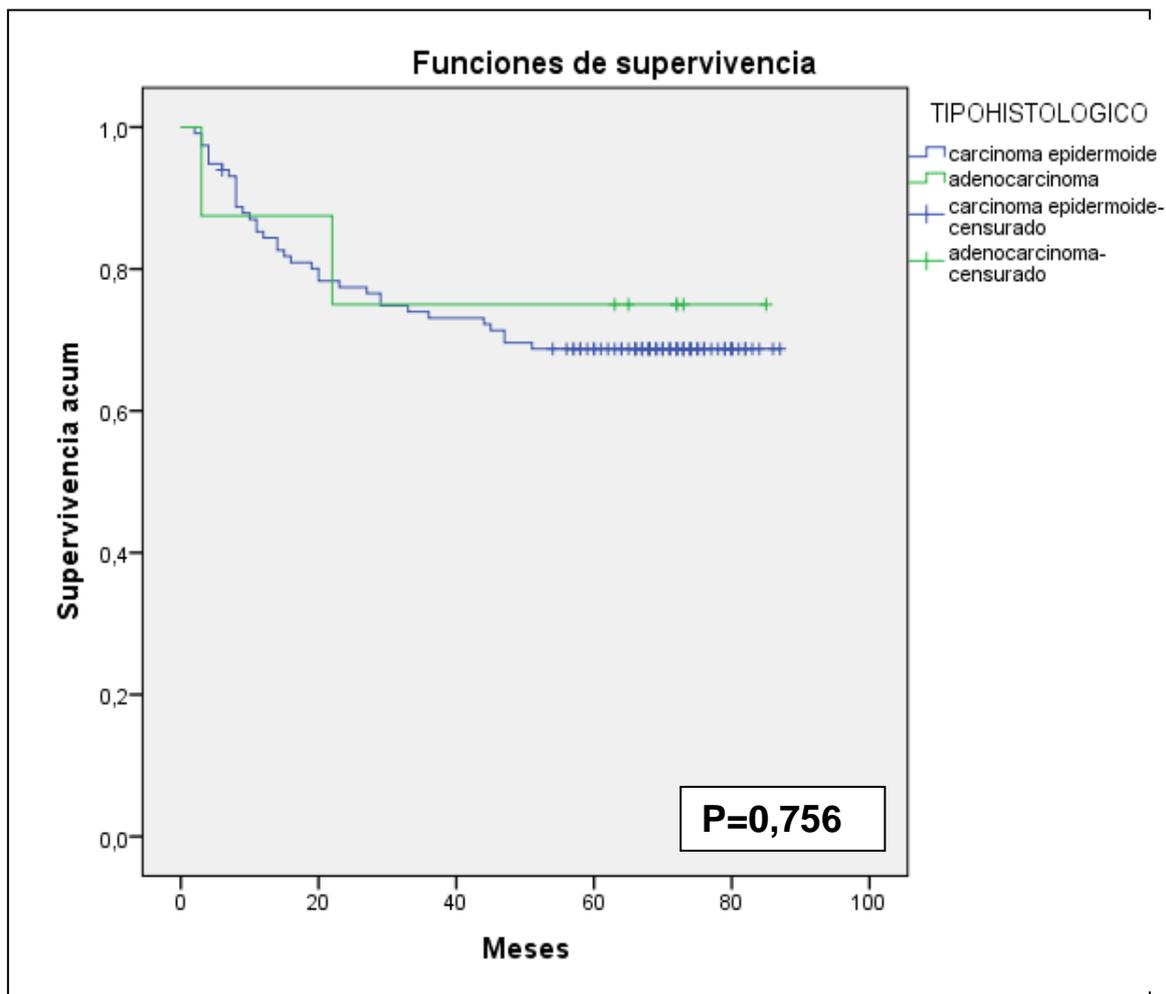
1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

2. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

	Nombre de Variable	Definición Operacional	Tipo	Naturaleza	Escala	Indicador	Medición
1	Índice plaqueta/linfocito	Cociente entre el conteo absoluto de plaquetas sobre el conteo absoluto de linfocito, divididos en 2 grupos: grupo 1 ≤ 170 y grupo 2 > 170 .	Independiente	Cualitativa	Ordinal		Historia Clínica
2	Sobrevida	Es definida como el tiempo en meses, transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la última fecha de seguimiento o la presentación del evento muerte.	Dependiente	Cuantitativa	De razón	Meses	Historia Clínica
3	Edad	Tiempo de existencia de la persona, divididos en 2 grupos: grupo 1 ≤ 45 años y grupo 2 > 45 años.	Interviniente	Cualitativa	Ordinal	Años	Historia Clínica
4	Estadio	Etapas determinadas en la evolución del cáncer de cérvix	Interviniente	Cualitativa	Ordinal	IIB y IIIB	Historia Clínica
5	Tipo Histológico	Grado de diferenciación histológico de los tipos de cáncer de cuello uterino.	Interviniente	Cualitativa	Nominal	Adenocarcinomas y carcinoma escamoso	Historia Clínica

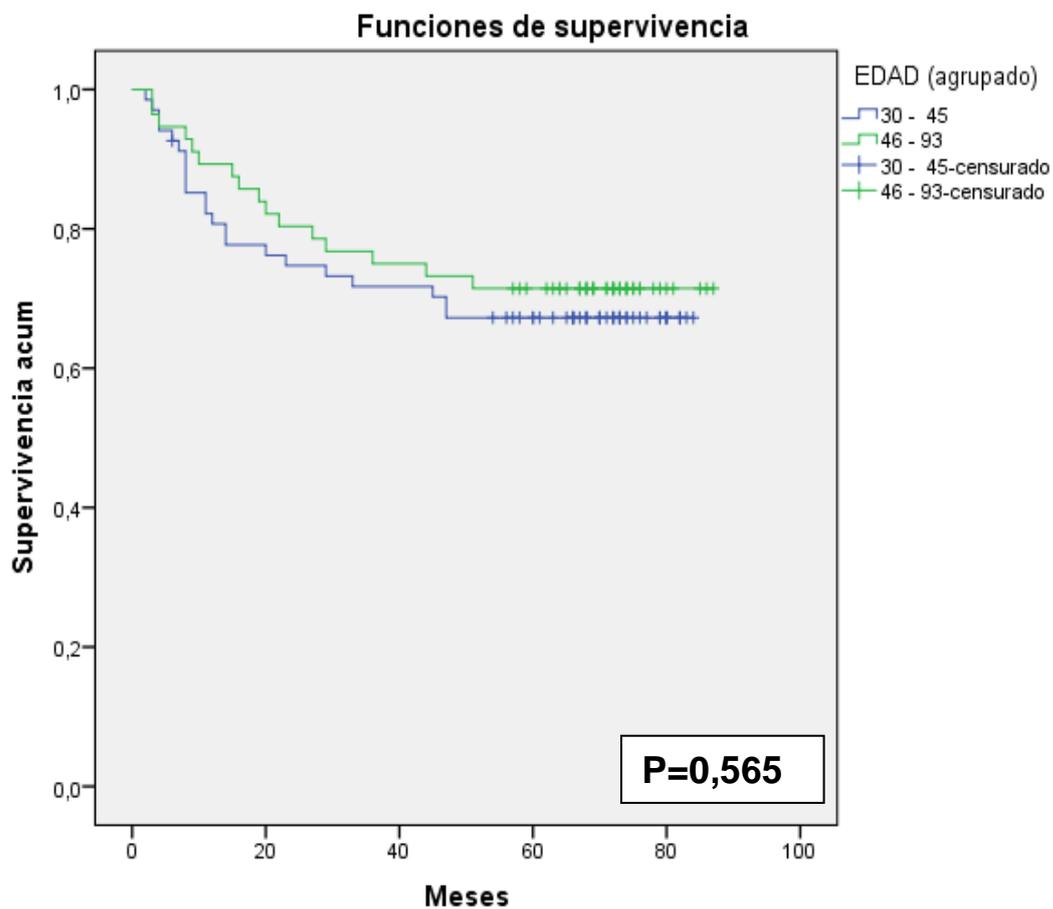
ANEXO: ESTADÍSTICA COMPLEMENTARIA

ANEXO A. SOBREVIDA GLOBAL DE ACUERDO AL TIPO HISTOLÓGICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DIAGNOSTICADAS 2013.



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

ANEXO A. SOBREVIDA GLOBAL DE ACUERDO A LA EDAD (PUNTO DE CORTE 45 AÑOS) EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX DEL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DIAGNOSTICADAS 2013.



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA – INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Anexo B

Anexo B 1: Acta de aprobación de proyecto de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Manuel Huamán Guerrero
Oficina de Grados y Títulos

ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis "ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO Y LA SOBREVIVENCIA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN MUJERES ATENDIDAS EN EL "INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS" DURANTE EL AÑO 2013", que presenta el SR. HANS WILLIAMS SEAS NOLAZCO, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo, indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:



Dr. Brady Ernesto Beltrán Garate
ASESOR DE LA TESIS



Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, 13 de Mayo de 2021

Anexo B 2: Carta de compromiso del asesor de tesis



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

Manuel Huamán Guerrero

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas

Oficina de Grados y Títulos

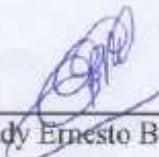
Formamos seres para una cultura de paz

Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por la presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Sr. Hans Willians Seas Nolazco de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,



Dra. Brady Ernesto Beltran Garate

Lima, 13 de Mayo del 2021

Anexo B 3: Carta de aprobación del proyecto de tesis firmado por la secretaría académica



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 048-2016-SC/MED/UCD

Facultad de Medicina Humana
Manuel Huamán Guerrero

Oficio N°3897-2019 -FMH-D

Lima, 14 de octubre de 2019

Señor
SEAS NOLAZCO HANS WILLIANS
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis.

De mi mayor consideración:

Me dirijo a usted para hacer conocimiento que el proyecto de tesis "ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO Y LA SOBREVIDA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN MUJERES ATENDIDAS EN EL "INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS" DURANTE EL AÑO 2013." Presentado ante la facultad de Medicina Humana para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido aprobado por el consejo de Facultad en sesión de fecha 10 de octubre de 2019.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente

Dr. Menandro Ortiz Pretel
SECRETARIO ACADEMICO

ANEXO B 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN

 **PERÚ** **Sector Salud** 

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DE LA LUCHA CONTRA LA CORRUPCIÓN Y LA IMPUNIDAD"

Lima, 31 de diciembre 2019

CARTA N° 263-2019-CRPI-DI-DICON/INEN

Señor
HANS WILLIAMS SEAS NOLAZCO
Investigador Principal
Presente. -

De nuestra consideración:

Es grato dirigimos a usted para saludarle cordialmente y a la vez informarle que el Comité Revisor de Protocolos de Investigación del INEN, revaluó el documento que contiene el levantamiento de observaciones, "ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO Y LA SOBREVIVENCIA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN MUJERES ATENDIDAS EN EL "INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS" DURANTE EL AÑO 2013.". INEN 19-141

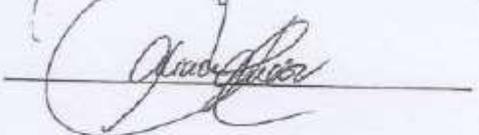
De acuerdo con las normas deberá presentar un informe por correo electrónico al término del protocolo o en su defecto el seguimiento a los 6 o 12 meses sobre los avances del mismo a esta Oficina.

Sin otro particular, quedamos de usted.

Atentamente,

M.C. Rossana Ruiz Mendoza
Presidenta del CRPI-INEN

M.C. Alicia Milagros Ávalos Rosas
Miembro Suplente del CRPI-INEN



Cc/Archivo
It.

 **INEN**
Av. Angamos Este 2320 -
Santiago
Telf: 201-6500
www.inen.sld.pe
Lima - Perú

Anexo B 5: Acta de aprobación de borrador de tesis



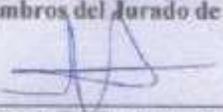
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMNA
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas
Oficina de Grados y Títulos
FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

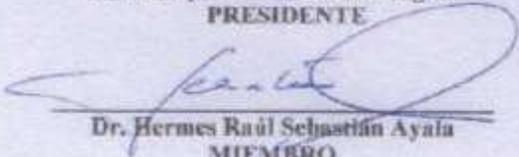
Los abajo firmantes, director/asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada **"Asociación entre el índice plaqueta/infocito y la sobrevida del cáncer de cuello uterino en mujeres atendidas en el "Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas" durante el año 2013"**, que presenta el Señor Hans Williams Seas Nolazco para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:



Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas,
PRESIDENTE



Dr. Hermes Raúl Sebastián Ayala
MIEMBRO



Mg. Rubén Espinoza Rojas
MIEMBRO



Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DE TESIS



Dr. Brady Ernesto Beltran Garate
ASESOR

Lima, 13 de mayo del 2021

Anexo B 6: Turnitin

Asociación entre el Índice plaqueta/linfocito y la sobrevida del cáncer de cuello uterino en mujeres atendidas en el “Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas” durante el año 2013

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	www.cigna.com Fuente de Internet	2%
2	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	2%
3	www.coursehero.com Fuente de Internet	2%
4	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	2%
5	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	Submitted to Universidad Ricardo Palma Trabajo del estudiante	1%
7	www.scielo.org.bo Fuente de Internet	1%
8	journals.lww.com Fuente de Internet	1%

9	repositorio.unj.edu.pe Fuente de Internet	1 %
10	rho.org Fuente de Internet	1 %
11	www.sego.es Fuente de Internet	1 %
12	www.oncotarget.com Fuente de Internet	1 %
13	docplayer.es Fuente de Internet	1 %
14	ginecologiacastex.blogspot.com Fuente de Internet	1 %
15	1library.co Fuente de Internet	1 %

Excluir citas Activo

Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 1%

Anexo B 7: Certificado de asistencia al curso taller



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

VI CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS

CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que el Sr.

HANS WILLIANS SEAS NOLAZCO

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis durante los meses de agosto, setiembre octubre, noviembre, diciembre del 2019, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

“ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE PLAQUETA/LINFOCITO Y LA SOBREVIDA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN MUJERES ATENDIDAS EN EL “INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS” DURANTE EL AÑO 2013.”

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 05 de diciembre de 2019



Dr. Juan De la Cruz Vargas
Director del Curso Taller



Dra. María del Socorro Alatrasto Gutiérrez-Vda. de Bamberén
Decana