



# **UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**“Linfopenia como factor pronóstico de cáncer de cuello uterino avanzado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo diciembre 2013 y junio de 2014”**

**MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS VIRTUAL**

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

## **AUTORES**

Román Rosales, Jean Paul (0000-0002-5290-4955)

Ruiz Aguirre, Josué Daniel (0000-0002-4089-4366)

## **ASESOR**

Dr. Beltran Garate, Brady Ernesto (0000-0003-1811-4682)

**Lima, 2022**

## **Metadatos Complementarios**

### **Datos de autor**

**AUTORES:** Román Rosales, Jean Paul / Ruiz Aguirre, Josué Daniel

**Tipo de documento de identidad:** DNI

**Número de documento de identidad:** 72307050 / 77164193

### **Datos de asesor**

**ASESOR:** Beltran Garate, Brady Ernesto

**Tipo de documento de identidad:** DNI

**Número de documento de identidad:** 29585402

### **Datos del jurado**

**PRESIDENTE:** Jhony A. De La Cruz

**DNI:** 06435134

**ORCID:** 0000-0002-5592-0504

**MIEMBRO:** Mónica Calderón Anticona

**DNI:** 18149776

**ORCID:** 0000-0003-4935-7927

**MIEMBRO:** Raul Sebastian Ayala

**DNI:** 06628263

**ORCID:** 0000-0003-4496-7937

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.27

Código del Programa: 912016

## **DEDICATORIA**

A Dios, por concedernos a nuestros padres, ya que todo el esfuerzo que ellos han dedicado al estar a nuestro lado en todos estos años de la carrera y en la vida diaria inculcándonos valores, aconsejándonos para ser mejores, a ellos se lo dedicamos con mucho cariño sincero.

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar, agradecemos a Dios por acompañarnos y servirnos de conductor durante todo este trayecto, a nuestros padres por su apoyo moral y fortaleza en momentos complicados donde nos han motivado en alcanzar nuestros sueños y metas. Un agradecimiento para el Dr. Brady Beltran Garate por su comprensión y paciencia durante el proceso, así como al Magister Roldán, ya que sin ellos no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más común en mujeres en todo el mundo y el pronóstico de los pacientes con enfermedad avanzada ha sido malo.

**Objetivo:** Determinar si la linfopenia es un factor pronóstico de cáncer de cuello uterino avanzado en pacientes atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.

**Metodología:** Estudio de tipo observacional, transversal, retrospectiva y analítica. Se determinó una población de 99 pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado del servicio de Oncología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo Diciembre 2013 y Junio de 2014. Para la estimación de la sobrevida global se utilizará las curvas de Kaplan Meier, para determinar la asociación entre la variable independiente y la sobrevida global utilizaremos el Modelo de Regresión de Cox.

**Resultados:** Se incluyeron 99 pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino avanzado del registro de atención del servicio de Oncología médica y al analizar los datos se obtuvo que: en el análisis univariado, edad (0.021), linfopenia( $p=0.03$ ) y estadio( $p=0.036$ ) asociación significativa con la sobrevida global. Mientras en el análisis multivariado se encontró asociación significativa con el estadio( $p=0.043$ ) y una tendencia a la significancia con linfopenia( $p=0.054$ ).

**Conclusiones:** Se concluye que la linfopenia es un potencial biomarcador adverso en cáncer de cérvix escamoso avanzado.

**Palabras clave:** cáncer de cuello uterino, sobrevida, linfopenia (DeCS)

## ABSTRACT

**Introduction:** Cervical is the second most common cancer in women worldwide and the prognosis of patients with advanced disease has been poor.

**Objective:** To determine whether lymphopenia is a prognostic factor for advanced cervical cancer in patients treated at the Medical Oncology service of the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital in the period of December 2013 and June 2014.

**Methodology:** Observational, cross-sectional, retrospective and analytical study. A population of 99 patients with advanced cervical cancer was determined from the Oncology service of the Edgardo Rebagliati Martins Hospital was determined in the period December 2013 and June 2014. Kaplan Meier curves will be used to estimate global survival, to determine the association between the independent variable and overall survival we will use the Cox Regression Model.

**Results:** 99 patients diagnosed with advanced cervical cancer were included from the care registry of the medical oncology service and when analyzing the data, it was obtained that: in the univariate analysis, age( $p=0.021$ ), lymphopenia ( $p = 0.03$ ) and stage ( $p = 0.036$ ) were significantly associated with overall survival, while in the multivariate analysis found a significant association with stage ( $p = 0.043$ ) and a tendency to significance with lymphopenia ( $p = 0.054$ ).

**Conclusions:** It is concluded that lymphopenia is a potential adverse biomarker in advanced squamous cervical cancer.

**Key words:** cervical cancer, survival, lymphopenia (MESH)

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	09
<b>CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b>	10
1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA	10
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	11
1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	11
1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA: Línea de investigación	12
1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	12
1.5.1 OBJETIVO GENERAL	12
1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICO	12
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	14
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	14
2.2 BASES TEÓRICAS	16
2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES	22
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	23
3.1 HIPÓTESIS GENERAL, ESPECÍFICAS	23
3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN	24
3.2.1 VARIABLE INDEPENDIENTE	24
3.2.2 VARIABLE DEPENDIENTE	24
3.2.3 VARIABLES INTERVINIENTES	24
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	25
4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	25
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	25
4.2.1 TAMAÑO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA	25
4.2.2 TIPO DE MUESTREO	25
4.2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	25
4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	26
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	26
4.5 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	26
4.6 ASPECTOS ÉTICOS	26
<b>CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	27
5.1 RESULTADOS	27
5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	32
<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	34
6.1 CONCLUSIONES	34
6.2 RECOMENDACIONES	34
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	35
<b>ANEXOS</b>	
ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS	
ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS	

ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS,  
FIRMADO POR LA SECRETARÍA ACADÉMICA

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

ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN

ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER

ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA

ANEXO 9: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

ANEXO 10: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS  
UTILIZADOS

ANEXO 11: BASES DE DATOS (EXCEL, SPSS), O EL LINK A SU BASE  
DE DATOS SUBIDA EN EL INICIB-URP.



## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más común en mujeres en todo el mundo y el pronóstico de los pacientes con enfermedad avanzada ha sido malo. <sup>(6)</sup> Según las estadísticas mundiales de cáncer de 2012, cada año se diagnosticaron 528.000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino y sólo en 2012 murieron 266.000 pacientes<sup>16</sup>.

Desde el año 2015, el cáncer se ha convertido en la causa más frecuente de mortalidad en el Perú. Las neoplasias malignas más frecuentes en el Perú son el cáncer de cérvix, cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer gástrico<sup>12</sup>.

La quimiorradioterapia concurrente es el pilar del tratamiento para pacientes con enfermedad localmente avanzada<sup>5</sup>.

La linfopenia grave antes de iniciar el tratamiento se ha correlacionado con una supervivencia más corta en tumores sólidos como cáncer de mama, sarcoma de tejido blando, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y adenocarcinoma ductal pancreático<sup>3</sup>.

Debido a que la prevalencia de esta patología es importante y los pocos estudios existentes tanto internacionales como nacionales; nosotros buscamos realizar esta investigación, para dar a conocer al nosocomio, a los profesionales de la salud y a los pacientes, la asociación de la linfopenia como factor pronóstico en cáncer de cérvix avanzado.

## **CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

### **1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad el cáncer de cuello uterino constituye un problema de salud pública, siendo la segunda causa de cáncer ginecológico a nivel mundial después del cáncer de mama y el quinto de todos los cánceres. Esta patología se considera la segunda causa de muerte en mujeres y la primera en países en vías de desarrollo. Anualmente, en el mundo se producen unos 466.000 nuevos casos, 80% de ellos en países en vías de desarrollo, de los cuales mueren 274.000 mujeres, a pesar de ser una enfermedad prevenible<sup>1,2</sup>.

Múltiples estudios biológicos han demostrado la infiltración del tejido canceroso por glóbulos blancos, particularmente linfocitos. También se ha demostrado que un recuento de linfocitos más bajo antes del tratamiento se asocia con una supervivencia libre de progresión más corta en el cáncer de cérvix localmente avanzado<sup>3</sup>.

Durante más de cuatro décadas, se ha demostrado que el recuento de linfocitos de sangre periférica (PBL) y los subconjuntos de linfocitos son predictores independientes de supervivencia y progresión tumoral en una variedad de cánceres<sup>4</sup>.

Los linfocitos pueden ejercer efectos anti tumorales al inhibir la proliferación y migración de tumores, promover la apoptosis y mediar la citotoxicidad. Un recuento bajo de linfocitos también implica inmunosupresión y, por tanto, supervivencia reducida<sup>5</sup>.

En muchos estudios, los parámetros inmunológicos mostraron correlaciones positivas con la estadificación y el pronóstico de varios cánceres, un mayor recuento de linfocitos T citotóxicos se asoció con una supervivencia más prolongada independientemente de los efectos del tratamiento médico. También se informó que el recuento de linfocitos total inicial predice la supervivencia general en pacientes oncológicos independiente de otros

factores pronósticos importantes, como la extensión del tumor, el estado funcional o la pérdida de peso<sup>6</sup>.

Aquí, nuestro objetivo es estudiar la relación entre los niveles preoperatorios de la linfopenia y el pronóstico de los pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

## **1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Es la linfopenia un factor pronóstico de cáncer de cuello uterino avanzado en pacientes atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014?

## **1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

En el cáncer de cuello uterino, se ha observado una supresión inmune sustancial en pacientes que recibieron radioterapia primaria, independientemente de si recibieron quimioterapia concomitante, Aunque el impacto de la radioterapia sobre la linfopenia está bien documentado, hay pocos estudios que correlacionen la linfopenia post tratamiento con la supervivencia, particularmente en cánceres ginecológicos<sup>3</sup>.

El sistema inmunológico, los linfocitos que infiltran el tumor y la linfopenia relacionada con el tratamiento, desempeña un papel clave en la supresión del tumor. La linfopenia posterior al tratamiento puede deberse a la radiación involuntaria a los linfocitos circulantes a medida que atraviesan los campos irradiados<sup>5</sup>.

Alternativamente, no se puede excluir la posibilidad de que la linfopenia también caracterice tumores biológicamente más agresivos. Por lo tanto, se ha propuesto que los niveles bajos de linfocitos podrían ser un parámetro útil para predecir la mala respuesta y el resultado clínico desfavorable en pacientes sometidos a radioterapia. Sin embargo, la mayoría de los estudios sobre la asociación del cáncer de cuello uterino y la linfopenia han incluido pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado tratados con

radioterapia o quimioterapia simultánea. En el estudio actual, hipotetizamos que los pacientes linfopenicos que presentan cáncer de cérvix en estadio temprano pueden tener un mal pronóstico; por lo tanto, los resultados clínicos pueden ser peores para los pacientes linfopenicos, incluso aquellos que se sometieron a una cirugía radical en la etapa temprana del cáncer de cuello uterino.

No existen investigaciones actualizadas sobre este tema en la institución, ni a nivel nacional, ni latinoamericano, por lo tanto, se justifica su implementación.

#### **1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA: Línea de investigación**

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de cuello uterino avanzado atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.

Problema sanitario: “Enfermedades no transmisibles: Cáncer” y “linfopenia”

#### **1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

##### **1.5.1 GENERAL**

Determinar si la linfopenia es un factor pronóstico de cáncer de cuello uterino avanzado en pacientes atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.

##### **1.5.2 ESPECÍFICO**

- Determinar la asociación entre el estadio clínico y sobrevida global en pacientes atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.
- Determinar la asociación del subtipo histológico y la sobrevida global en pacientes con cáncer de cuello avanzado atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.

- Determinar el recuento de linfocitos en las pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.
- Determinar la asociación entre la edad y la sobrevida global en pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN**

Emily S. Wu (2016) en su estudio: "Lymphopenia and its association with survival in patients with locally advanced cervical cancer" Washington DC, USA, se realizó un análisis de hemogramas completos desde el pretratamiento hasta los 36 meses posteriores al tratamiento. Más de la mitad de los pacientes con cáncer de cérvix que recibieron quimiorradiación experimentaron linfopenia grave y prolongada. Los hallazgos que se obtuvieron sugieren que la linfopenia antes y después del tratamiento puede estar asociada con una disminución de la supervivencia<sup>3</sup>.

Cem Onal (2018) en su estudio: "The Utility of Pretreatment and Posttreatment Lymphopenia in Cervical Squamous Cell Carcinoma Patients Treated With Definitive Chemoradiotherapy", Ankara, Turquía. Se analizaron retrospectivamente los datos de 95 pacientes con SCC. Se evaluaron las relaciones entre la linfopenia previa al tratamiento o postratamiento y las características del paciente o del tumor, y la supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de enfermedad. Al final del seguimiento, 45 pacientes (47%) estaban vivos (2 [2%] con enfermedad) y 50 pacientes (53%) habían muerto (44 [47%] de su enfermedad 6[6%] por otras causas). El análisis multivariado, la linfopenia previa al tratamiento, la metástasis en los ganglios linfáticos y la respuesta al tratamiento fueron predictores independientes de SG y SLE. La edad fue predictiva de SG. El tamaño del tumor fue un pronóstico para la SSE. La linfopenia previa al tratamiento y la linfopenia posterior al tratamiento se asocia con una peor respuesta al tratamiento en pacientes que reciben ChRT para el CCE cervical. La linfopenia previa al tratamiento es predictiva de SG y SSE<sup>4</sup>.

Pj Hoskin (2013) en su estudio: "Pre-treatment Haemoglobin and Peripheral Blood Lymphocyte Countas Independent Predictors of Outcome in Carcinoma of Cervix" Reino Unido. Se obtuvo exámenes de hemograma

completo de 111 pacientes que recibieron quimiorradioterapia simultánea. La supervivencia global y la supervivencia libre de recaídas se obtuvieron utilizando el Kaplan Meier clasificando los datos por hemoglobina mediana y PBL, individualmente y luego en asociación. Las tasas de supervivencia fueron significativamente mayor en pacientes cuyo nivel de hemoglobina o recuentos de PBL estaban por encima del valor mediano correspondiente. En el análisis multivariado y univariados, tanto PBL como hemoglobina fueron independientes y significativos para predecir el riesgo de muerte y recaída. El PBL y las hemoglobinas iniciales parecen ser predictores fuertes e independientes del resultado del tratamiento en el carcinoma de cérvix, particularmente si la respuesta del paciente se clasifica utilizando los predictores simultáneamente<sup>5</sup>.

Chel Hun Choi (2008) en su estudio: "Prognostic value of baseline lymphocyte count in cervical carcinoma treated with concurrent chemoradiation" Seúl, Corea. Se revisaron los registros médicos de 143 pacientes con carcinoma cervical localmente avanzado, tratados con CCRT. Se utilizaron modelos de regresión logística múltiple para identificar factores de pronóstico independientes para una respuesta. Los recuentos de glóbulos blancos y linfocitos iniciales, el valor de Hb y el tamaño del tumor se ingresaron en los modelos de regresión logística como variables continuas. A pesar del pequeño número de pacientes y la posible variación biológica existente en el número y la actividad del subconjunto de linfocitos, estos hallazgos destacan el fuerte valor pronóstico del recuento inicial de linfocitos en pacientes con carcinoma cervical localmente avanzado tratadas con CCRT. Por lo tanto, se necesita un mayor número de pacientes y análisis de subconjuntos de linfocitos<sup>6</sup>.

Cho O et al en su estudio: "Prognostic implication of simultaneous anemia and lymphopenia during concurrent chemoradiotherapy in cervical squamous cell carcinoma" Suwon, Corea del Sur, reporta que la radioresistencia a menudo conduce a una supervivencia deficiente en el carcinoma de células escamosas tratadas con quimiorradioterapia concurrente, y los biomarcadores confiables pueden mejorar el pronóstico.

Compararon el potencial pronóstico del recuento de hemoglobina, neutrófilos y linfocitos con el del antígeno de carcinoma de células escamosas. Analizaron 152 pacientes con quimiorradioterapia concurrente y carcinoma de células escamosas tratadas con braquiterapia intracavitaria en altas dosis. Tanto la hemoglobina como el recuento de linfocitos en la segunda semana de quimiorradioterapia concurrente y antígeno del carcinoma de células escamosas en la tercera semana de quimiorradioterapia simultánea se correlacionaron significativamente con la supervivencia específica de la enfermedad y la supervivencia libre de progresión. Las pacientes con anemia y linfopenia que recibieron quimiorradioterapia persistente mostraron una supervivencia menos favorable, independiente del antígeno del carcinoma de células escamosas<sup>7</sup>.

Anchal Jain et al (2016) en su estudio: "Role of monocyte and lymphocyte counts in prognosis of cervical cancer" Maharashtra, India, se realizó retrospectivamente las historias clínicas de 549 pacientes con cáncer de cuello uterino diagnosticadas entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2008. Se aplicó el análisis de la curva característica operativa del receptor y el modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el efecto de los recuentos de glóbulos blancos (WBC) en la supervivencia general. En el análisis Univariado el recuento elevado de monocitos y recuento de linfocitos más bajo previo al tratamiento es un predictor independiente del pronóstico en pacientes con cáncer de cuello uterino. Por lo tanto, puede ser un marcador rentable para predecir el resultado de los pacientes con cáncer de cuello uterino<sup>24</sup>.

## **2.2 BASES TEORICAS**

El cáncer cervical es el cáncer ginecológico más común en las mujeres. La mayoría de estas neoplasias derivan de la infección con el virus del papiloma humano, aunque otros factores del huésped afectan en la progresión neoplásica después de la infección inicial. En comparación con otros cánceres ginecológicos, el cáncer de cuello uterino se desarrolla en



una población joven. Por lo tanto, su detección comprueba que el Papanicolaou generalmente comienza en la adolescencia o juventud. La mayoría de cánceres tempranos no presentan síntomas, mientras que la progresión de cáncer de cuello uterino puede incluir sangrado, secreción acuosa y signos asociados con la compresión de venas, linfa, nervios o uréteres. El diagnóstico de cáncer de cuello uterino generalmente se realiza posterior a un examen de colposcopia y de estudio histológico de biopsias del cérvix uterino<sup>1</sup>.

La etapa de este tumor se establece con los datos clínicos y es el indicador más importante de la supervivencia a largo plazo. El tratamiento varía y casi siempre depende de la estadificación. En general, la enfermedad en etapas tempranas es efectivamente erradicada quirúrgicamente por conización o histerectomía total. No obstante, para aquellos con cáncer de cérvix avanzado, la quimiorradioterapia es principalmente el método de elección. Como es de esperar, el pronóstico de la enfermedad difiere según la etapa del tumor. Las mujeres con enfermedad en estadio I suelen tener una alta supervivencia y bajas tasas de recurrencia, mientras que aquellos con enfermedad avanzada tienen un peor pronóstico a largo plazo<sup>2</sup>.

**Incidencia:** El cáncer cervical es común, y ocupa el segundo lugar entre todas las neoplasias malignas en las mujeres. En 2017, se estima que 493.000 nuevos casos fueron identificados a nivel mundial registrándose 274.000 muertes. Las incidencias más elevadas se encuentran en los países en desarrollo, y estos países aportan el 83% de los casos reportados anualmente. Los países desarrollados tienen índices más bajos de cáncer cervical. Esta desigualdad en la incidencia destaca los éxitos alcanzados de los programas de detección de cáncer de cuello uterino que incluyen rutinariamente pruebas de Papanicolaou (PAP)<sup>7</sup>. En el año 2020 según las estadísticas de GLOBOCAN en el Perú, se presentaron 37 169 casos nuevos de canceres en mujeres de los cuales 4270 son de cuello uterino ocupando el segundo lugar de estos nuevos casos<sup>23</sup>.

**Riesgos:** Además de los riesgos demográficos y conductual también se han relacionado a tumores malignos del cuello uterino. La mayoría de las

neoplasias cervicales provienen de las células infectadas con el virus del papiloma humano (VPH), transmitido sexualmente. El primer contacto sexual a temprana edad, múltiples parejas sexuales, se asocia a una incidencia elevada de cáncer de cuello uterino. Además, las fumadoras están en mayor riesgo<sup>8,19</sup>.

**Inmunosupresión:** El mayor riesgo de cáncer de cuello uterino se debe a ausencia de exámenes regulares de Papanicolaou. La mayoría de las poblaciones que han adoptado esta prueba de detección tienen una incidencia menor<sup>9</sup>.

**Infección por virus del papiloma humano:** Actualmente el VPH es aceptado como el principal agente etiológico infeccioso. Otros factores de transmisión sexual, incluyendo el virus herpes simple 2, pueden jugar un papel causal concurrente, el 95% de los cánceres de cuello uterino están asociados con un subtipo cancerígeno de VPH. En un estudio poblacional infectado con VPH y presencia de displasia cervical, 80% de las lesiones intraepitelial escamosa de alto grado y las lesiones invasoras se asociaron con el virus del VPH. Específicamente en este estudio, la mitad de los casos de cáncer invasivo de cuello uterino fueron atribuibles al VPH serotipo 16. El serotipo 18 se asoció con un 15% de la enfermedad invasiva. Por otra parte, estudios recientes demuestran que la vacuna contra el VPH-16 y VPH-18 reduce la incidencia y las infecciones persistentes en un 92 % y la eficacia de 100 %, respectivamente. Sin embargo, la duración efectiva de estas vacunas no se conoce aún<sup>10</sup>.

**Factores pronósticos socioeconómicos menores:** la educación deficiente, la vejez, la obesidad, el tabaquismo, la pobreza y vivir en áreas pobres están independientemente relacionados con menores tasas de detección de cáncer cervical<sup>11</sup>.

### **Fisiopatología**

**Oncogénesis:** El cáncer cervicouterino epidermoide se debe con mayor frecuencia a lesiones previas de displasia, en la mayoría de los casos sigue a una infección por VPH. La mayoría de las mujeres jóvenes se deshace

de este virus, pero las mujeres con infecciones persistentes pueden desarrollar displasia cervical preinvasiva. Generalmente, el avance de displasia a cáncer invasivo lleva años, y varía mucho. Los cambios moleculares involucrados en la carcinogénesis cervical son complejos y no se comprenden completamente. Es difícil hallar estas manifestaciones moleculares comunes adicionales y los estudios han mostrado una gran heterogeneidad. Por lo tanto, se cree que la carcinogénesis se basa en las interacciones entre las influencias ambientales, la inmunidad del huésped y mutaciones genómicas somáticas. El VPH juega un papel importante en el desarrollo de cáncer de cuello uterino. Además, cada vez hay más pruebas de que las proteínas neoplásicas del VPH, pueden ser un componente importante en el crecimiento sostenido de las células cancerígenas<sup>12,13</sup>.

### **Los Tipos Histológicos**

**Carcinoma de células escamosas:** Los dos subtipos histológicos más comunes de cáncer de cuello uterino son de células escamosas y el adenocarcinoma. De estos, los tumores de células escamosas predominan, hallándose en el 85 % de todos los cánceres de cuello uterino, y en aumento del exocérvix. En los últimos 30 años, la incidencia de carcinoma de células escamosas ha disminuido y la incidencia de los adenocarcinomas cervicales ha aumentado. Estos cambios pueden atribuirse a un método mejorado para la detección de lesiones tempranas escamosas del cuello uterino y un aumento en la prevalencia del VPH. Por ejemplo, un estudio aleatorio de fase IB y IIA de cáncer cervical mostró una reducción estadísticamente significativa de la supervivencia global, menor en aquellos con adenocarcinoma en comparación con el carcinoma de células escamosas. Por otra parte, la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO), no observó ninguna diferencia en la supervivencia en el estadio del cáncer. Sin embargo, con enfermedad en estado avanzado, la evidencia sugiere que los adenocarcinomas cervicales

(estadio IIB a IVA) puede presagiar un menor riesgo de supervivencia global en comparación con la de los carcinomas de células escamosas<sup>14</sup>.

**Adenocarcinomas:** Los adenocarcinomas son un grupo de cánceres de cuello uterino. En contraste con el carcinoma de células escamosas del cuello uterino, los adenocarcinomas constituyen el 10 al 15% de los cánceres cervicales y surgen de la producción de moco cervical, las células glandulares. Debido a este origen en el endocérvix, los adenocarcinomas son a menudo ocultos y pueden avanzar antes de convertirse clínicamente evidentes. Los adenocarcinomas exhiben una variedad de patrones histológicos compuesto por diversos tipos de células. De estos, los más frecuentes son los adenocarcinomas mucinoso endocervical. Los adenocarcinomas endometriales son el segundo más frecuentemente identificados y muestran las glándulas parecidas a las del endometrio. El adenocarcinoma de desviación mínima se caracteriza citológicamente por las glándulas anodinas que no son normales en tamaño ni forma. Contienen un mayor número de glándulas ubicadas en un nivel más profundo de lo normal de las glándulas endocervicales<sup>15</sup>.

**Carcinoma de cuello uterino mixto:** Estos tumores malignos del cuello uterino son poco frecuentes e histológicamente clasificados como adenoescamoso, adenoide quístico, epiteloma adenoides basales y carcinoma de células de cristal. Los carcinomas adenoescamosos no es significativamente diferente de los adenocarcinomas de cérvix. Su componente escamoso es pobremente diferente y muestra poca queratinización. El carcinoma de células vidriosas describe una morfología de adenocarcinoma pobremente diferenciado en el que las células presentan citoplasma con una apariencia de vidrio esmerilado y un núcleo importante con nucléolos redondeados. El carcinoma adenoide quístico aparece como una masa dura y frágil. Los tejidos del tumor se asemejan al adenocarcinoma con diferenciación adenoquística. Finalmente, en este grupo de raros tumores mixtos, epitelomas adenoides basales suelen comportarse de una manera benigna. Histológicamente, estas neoplasias

se caracterizan por pequeños nidos de células ovaladas y cadenas dispuestas en empalizadas periféricas<sup>16</sup>.

**Tumores neuroendocrinos de cuello uterino:** Estas enfermedades poco usuales, abarcan neoplasias de células grandes y de células pequeñas del cuello del útero. Las neoplasias neuroendocrinas de células grandes son agresivas y a pesar del tratamiento con histerectomía total y quimioterapia adyuvante, la supervivencia libre de enfermedad es relativamente baja incluso en el cáncer en estadio temprano<sup>17</sup>.

**Otros tumores malignos:** En pocas ocasiones, el cuello uterino puede ser el sitio de los sarcomas y linfomas malignos. La mayor parte de estas neoplasias se presentan como una masa de sangrado uterino. Inicialmente, la diferenciación de los sarcomas de sarcoma uterino cervical primario necesita examen patológico cuidadoso y la localización de las principales masas tumorales. Los leiomiomas cervicales y sarcomas del estroma cervical tienen un mal pronóstico, similar al sarcoma uterino<sup>18</sup>.

**Linfopenia y pronóstico de cáncer cervical avanzado:** Los resultados de algunos estudios muestran asociación de niveles bajo de linfocitos como factor de mal pronóstico y resultados clínicos menos favorables en pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa temprana sometidos a histerectomía radical y disección de ganglios linfáticos. Varios estudios han sugerido que la linfopenia en la presentación y/o durante el tratamiento podría afectar gravemente el pronóstico en pacientes con cáncer de cuello uterino sometidos a radioterapia. Además, se puede considerar la posibilidad de que la linfopenia también caracterice tumores biológicamente más agresivos. Estudios recientes identificaron una asociación entre la linfopenia post tratamiento y la disminución de la supervivencia en pacientes con tumores sólidos sometidos a radioterapia, independientemente de la histología, los regímenes de quimioterapia linfotóxica y / o la administración de corticosteroides<sup>3</sup>.

Además, un estudio informó que se ha identificado linfopenia pretratamiento, como factor de riesgo de neutropenia febril y muerte temprana en una serie de condiciones patológicas<sup>4</sup>.

Estudios anteriores han demostrado que los pacientes con infiltración de tejido canceroso por células linfocíticas tienen mejores resultados de tratamiento en comparación con los pacientes sin este hallazgo. La linfopenia previa al tratamiento y la linfopenia posterior al tratamiento se asociaron con una peor respuesta al tratamiento en pacientes con SCC cervical que recibieron ChRT definitiva<sup>5</sup>.

Es posible que un número adecuado de linfocitos no refleje una función inmunitaria adecuada, se vio que en varios informes existía una correlación entre el recuento de linfocitos total inicial y la supervivencia en pacientes con varios tipos de neoplasias malignas, incluido el carcinoma de cuello uterino<sup>6</sup>.

### **2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES**

**Sobrevida global:** Tiempo transcurrido en meses desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte o fecha de último control.

**Estadio:** Es la acción y efecto de estadificar, es decir, determinar la extensión y gravedad de una enfermedad.

**Linfopenia:** Es un trastorno de la sangre caracterizado por un descenso del número de linfocitos hasta niveles por debajo del rango mínimo normal (<1600 mm<sup>3</sup>)<sup>24</sup>.

**Cáncer de cuello uterino:** El cáncer de cuello uterino es uno de los tumores malignos más comunes que afectan a las mujeres. El 13% de los pacientes con cáncer de cuello uterino son diagnosticados en etapas avanzadas. La tasa de supervivencia a 5 años para el cáncer de cuello uterino metastásico es del 16,5% en comparación con el 91,5% para el cáncer de cuello uterino localizado. No existe un tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico debido a sus manifestaciones heterogéneas. Actualmente, el tiempo medio de supervivencia es de sólo 8 a 13 meses.

## **CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES**

### **3.1.1 HIPÓTESIS GENERAL**

- La linfopenia es un factor pronostico asociado al cáncer de cuello uterino avanzado en pacientes atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.

### **3.1.2 HIPOTESIS ESPECÍFICAS**

- Existe asociación entre el estadio clínico y sobrevida global en pacientes atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.
- Existe asociación del subtipo histológico y la sobrevida global en pacientes con cáncer de cuello avanzado atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.
- El recuento de linfocitos es bajo en las pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.
- Existe asociación entre la edad y la sobrevida global en pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.

## **3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN**

### **3.2.1 VARIABLE INDEPENDIENTES**

- Linfopenia

### **3.2.2 VARIABLE DEPENDIENTES**

- Sobrevida global

### **3.2.3 VARIABLES INTERVINIENTES**

- Edad
- Estadio
- Subtipo histológico
- Tratamiento



## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

La investigación es de tipo observacional, transversal, retrospectivo y analítico.

### **4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

La población de estudio es de 99 pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino avanzado atendidas en el Servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.

#### **4.2.1 TAMAÑO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

No se requirió de muestreo ya que se contó con toda la población universo

**4.2.2 TIPO DE MUESTREO:** No se requirió de muestreo ya que se contó con toda la población universo

#### **4.2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

##### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de cáncer de cuello uterino atendidas en el Servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.
- Pacientes con cáncer de cuello uterino que han recibido tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia.
- Pacientes que cuenten con datos completos en el registro de atención del Servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico y neoplasias ginecológicas distinta al cáncer de cuello uterino.

### **4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

Ver Anexo 9

### **4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se hará uso de un registro de atenciones del Servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins que autoriza su uso mediante carta. Se identificará a las pacientes según los criterios de inclusión.

### **4.5 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

Los datos obtenidos por medio del registro de atención se ordenarán y procesarán, valiéndonos del programa estadístico SPSS versión 24.0. Para la estimación de la sobrevida global se utilizará las curvas de Kaplan Meier, para determinar la asociación entre las variables independientes y la sobrevida global utilizaremos el Modelo de Regresión de Cox.

### **4.6 ASPECTOS ÉTICOS**

Al tener un diseño retrospectivo, el proyecto no incluirá la participación directa de las pacientes por lo cual no se requerirá la firma de un consentimiento informado, ni existirá compensación económica o reembolso. No existirá invasión de la privacidad, riesgo de muerte y/o de alteración de la calidad de vida. Para cuidar la información confidencial no se registrará ningún nombre, ni registro medico ya que se utilizará un número de identificación para cada paciente. Al finalizar este estudio, estará disponible al público en general y a la comunidad científica como publicación científica.

El presente trabajo se realizó en el VII Curso Taller de Titulación por Tesis.

## CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 RESULTADOS

Se obtuvieron las características generales de 99 pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino avanzado del registro de atención del Servicio de Oncología médica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo Diciembre 2013 y Junio 2014.

**Tabla N°1:** Características generales de pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado atendidas al servicio de Oncología médica en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo Diciembre 2013 y Junio 2014

VARIABLES	Pacientes (n=99)		Linfocitos <1600 (n=52) 52.5%		Linfocitos ≥1600 (n=47) 47.5%	
	N°	%	N°	%	N°	%
<b>Edad</b>						
< 45	31	32.3	17	32.7	14	29.8
≥ 45	68	67.7	35	67.3	33	70.2
<b>Estadio</b>						
IIB	64	65.6	36	69.2	28	59.6
IIIB	35	34.3	16	30.8	19	40.4
<b>Subtipo Histológico</b>						
Escamoso no queratinizante	86	86.8	44	84.6	42	89.3
Escamoso queratinizante	13	13.2	8	15.4	5	10.7
<b>Tratamiento</b>						
RT	27	27.3	13	25	14	29.8
QT/RT	72	72.7	39	75	33	70.2

En la Tabla N°1 se observa las características generales de los 99 pacientes incluidos en el estudio según el recuento de linfocitos. Se registraron 52 pacientes con linfopenia, siendo 52.5% del total.

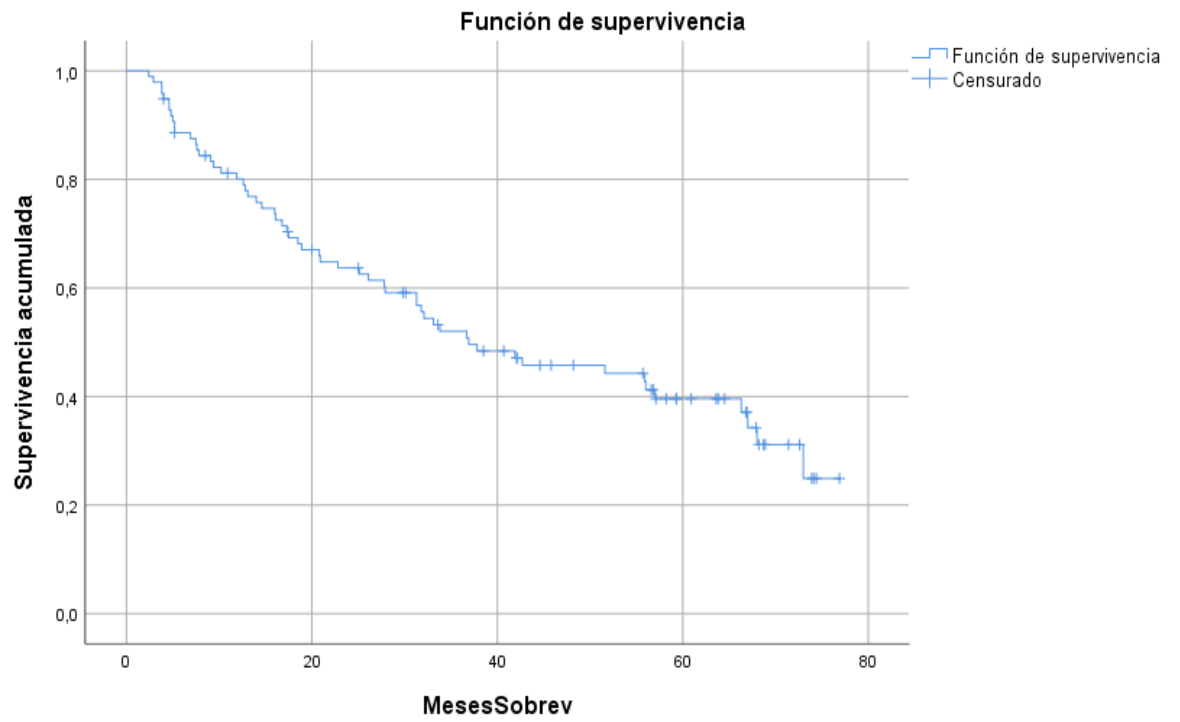
Con respecto a la edad, 31 (32.3%) de los pacientes eran menores de 45 años, dentro de los cuales 32.7% presentaron linfocitos  $<1600$  y 29.8% presentaron linfocitos  $\geq 1600$ . Asimismo, los pacientes  $\geq 45$  años, 68 (67.7%) sólo un 67.3% de éstos presentó linfocitos  $<1600$ .

Con relación al estadio, 64 (65.6%) de los pacientes pertenecen al estadio IIB dentro de los cuales el 69.2% presenta linfocitos  $<1600$ ; por otro lado, en el estadio IIIB 35 (34.3%), sólo 16 (30.8%) presentaron linfocitos  $<1600$ . En ese periodo no hubo estadio clínico IV.

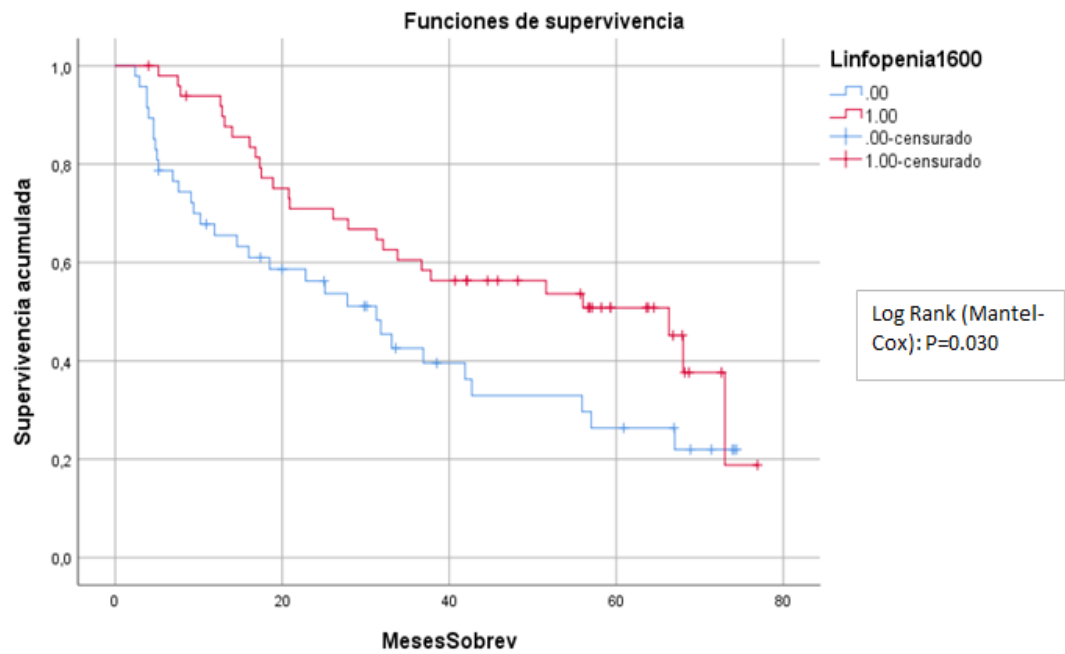
Según el subtipo histológico, 86 (86.8%) de los pacientes presenta carcinoma escamoso no queratinizante, entre ellos 44 pacientes presentaron linfocitos  $<1600$  y 13 (13.2%) de los pacientes presentan carcinoma escamoso queratinizante, de los cuales sólo 8 presentaron linfocitos  $<1600$

Con respecto al tratamiento, 27 (27.3%) de los pacientes recibieron sólo radioterapia y de éstos sólo 13 presentaron linfocitos  $<1600$ , mientras que 72 (72.7%) pacientes recibieron quimiorradioterapia, donde sólo 39 pacientes presentaron linfocitos  $<1600$ .

**GRÁFICO N°1:** Curva de supervivencia en pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado



**GRÁFICO N°2:** Curva de supervivencia global según la presencia de Linfopenia



**TABLA N°2** Análisis univariado

	HR	95.0% CI para Exp(B)		p-valor
		Inferior	Superior	
Edad	2.202	1.128	4.296	0.021
Estadio	0.563	0.328	0.964	0.036
Subtipo Histológico	1.813	0.823	3.994	0.140
Linfopenia	0.562	0.329	0.962	0.036

**Interpretación:** En la tabla N°2, se presenta el análisis univariado lo cual, se puede destacar los siguientes resultados:

En relación a la edad (IC95%: 1.128-4.296), se encontró una asociación estadísticamente significativa con la sobrevida global en las pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado, puesto que tiene un p-valor 0.021 el cual es menor a 0.05.

El estadio tuvo una asociación estadísticamente significativa con la sobrevida global en las pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado, puesto que tiene un p-valor de 0.036 el cual es menor a 0.05. Y su intervalo de confianza del HR contiene la unidad (IC95%: 0.328-0.964)

Respecto al Subtipo Histológico, obtuvo un p-valor de 0.140 por lo tanto no se encontró una asociación estadísticamente significativa con la sobrevida global en las pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado, puesto que el p-valor es mayor a 0.05. El intervalo de confianza del HR contiene la unidad (IC95%: 0.823-3.394)

En relación a la Linfopenia, se encontró una asociación estadísticamente significativa ya que el p-valor fue de 0.036 en la sobrevida global de las pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado, ya que el p-valor es menor a 0.05. El intervalo de confianza del HR contiene la unidad (IC95%: 0.329-0.962).

**TABLA N°3:** Análisis multivariado

	HR	95.0% CI para Exp(B)		p-valor
		Inferior	Superior	
Edad	1.712	0.994	2.948	0.053
Estadio	1.321	1.009	1.731	0.043
Subtipo Histologico	0.883	0.314	2.480	0.813
Linfopenia	0.596	0.352	1.009	0.054

**Interpretación:**

En la tabla N°3, se presenta el análisis multivariado lo cual, se puede destacar los siguientes resultados:

El estadio tuvo una asociación estadísticamente significativa con la sobrevida global en las pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado, puesto que tiene un p-valor de 0.043 el cual es menor a 0.05. Y su intervalo de confianza del HR contiene la unidad (IC95%: 1.009-1.731)

Respecto a la edad, no se encontró una asociación estadísticamente significativa con la sobrevida global en las pacientes con cáncer de cuello uterino escamoso avanzado. Puesto que tiene un p-valor 0.053 el cual es mayor a 0.05. El intervalo de confianza del HR contiene la unidad (IC95%: 0.994-2.948).

En relación al Subtipo Histológico, no se encontró una asociación estadísticamente significativa en la sobrevida global de las pacientes con cáncer de cuello uterino escamoso avanzado puesto que tiene un p-valor de 0.813 el cual es mayor a 0.05. El intervalo de confianza del HR contiene la unidad (IC95%: 0.314-2.480).

Respecto a la Linfopenia, obtuvo un p-valor de 0.054 por lo tanto no se encontró una asociación, pero mostro una tendencia a la significancia de la sobrevida global en las pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado.

## 5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La linfopenia está asociada a la sobrevida global en múltiples neoplasias, ya que, en muchos estudios, los parámetros inmunológicos mostraron correlaciones positivas con la estadificación y el pronóstico de varios cánceres<sup>6</sup>.

Nuestro estudio demostró que la edad no tuvo una asociación significativa como un factor de mal pronóstico en pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado, de manera opuesta, el estudio de Onal et al. demostró que la edad del paciente fue estadísticamente significativa y predictiva en la supervivencia general<sup>4</sup>.

Con respecto al estadio se encontró una significancia estadística, predominantemente en el estadio IIB. estudio similar al de Sakakibara et al. que demostró que el estadio IIB se asoció a un peor pronóstico en la sobrevida<sup>20</sup>. Resultado similar en el estudio de Onal et al. en el cual se halló que el estadio fue significativo en la sobrevida global<sup>4</sup>.

No se halló asociación significativa en el subtipo histológico, pero se determinó que el subtipo más frecuente fue el carcinoma escamoso queratinizante.

El presente estudio determinó que linfopenia es un factor pronóstico de cáncer de cuello uterino escamoso avanzado, esto se debe, a que el resultado es estadísticamente significativo en el análisis univariado. Además, se observó una tendencia a la significancia en el análisis multivariado. Esto último se explicaría a que el número de pacientes incluidos en este estudio es pequeño. Un estudio similar fue publicado con 71 pacientes y demostró que la linfopenia, en el análisis multivariado no está asociada a sobrevida global<sup>3</sup>.

Otros estudios también realizados en poblaciones asiáticas y de USA en pacientes con cáncer de cérvix, encontraron a la linfopenia como un factor de mal pronóstico tanto para la supervivencia global y la sobrevida libre de



enfermedad. Como el estudio de Onal et al. que en su análisis multivariado encontró que la linfopenia previa al tratamiento fue un predictor independiente significativo tanto de supervivencia global como de supervivencia libre de enfermedad<sup>4</sup>. Y en el estudio de Choi et al. obtuvo que el recuento basal de linfocitos tiene importancia pronóstica en pacientes con carcinoma cervical localmente avanzado<sup>6</sup>. Otro estudio similar es el de Hoskin et al. que demostró que el recuento de linfocitos de sangre periférica y los subconjuntos de linfocitos son predictores independientes de supervivencia global<sup>5</sup>. Por último en el estudio de Jain et al. obtuvo que el recuento de linfocitos se asoció a supervivencia general deficiente.

Entonces los linfocitos tienen un impacto en la supervivencia global, esto podría explicarse a los diferentes conjuntos de linfocitos y su comportamiento. Wu et al. evaluó el subconjunto de linfocitos en tejido tumoral y 78 muestras de sangre periféricas en 44 pacientes, encontrando un incremento con respecto a los linfocitos T totales, linfocitos T CD8+, células dendríticas plasmocitoides, granulocitos, monocitos CD16+ y CD56high y las células NK en el tejido tumoral en pacientes con cáncer de cuello uterino, demostrando que las alteraciones en los subconjuntos de linfocitos se correlacionaron estrechamente con parámetros clínico-patológicos y pronósticos en pacientes con cáncer de cuello uterino<sup>22</sup>.

Estos resultados demostrados son importantes, para estudios futuros debido a que somos el primer estudio Latinoamericano en evaluar linfopenia como factor pronóstico en una población exclusivamente con cáncer de cérvix escamoso.

#### **LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

- En nuestro estudio una de las limitaciones fue haber trabajado un registro de atención de manera retrospectiva.
- También otra limitación es que la población incluida en el estudio fue pequeña lo cual puede haber influenciado en no poder obtener resultados significativos en el análisis multivariado de la supervivencia.

## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **6.1 CONCLUSIONES**

- Se concluye que la linfopenia es un potencial biomarcador adverso en cáncer de cuello uterino avanzado.
- La edad se relaciona directamente con la supervivencia global en pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado
- Se evidenció en nuestra investigación asociación estadísticamente significativa entre estadio clínico y la supervivencia global en pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado.
- No se encontró asociación significativa entre el subtipo histológico y la supervivencia global en pacientes con cáncer de cuello uterina avanzado.

### **6.2 RECOMENDACIONES**

- Se recomienda aumentar la promoción y prevención con el fin de disminuir la incidencia de cáncer de cuello uterino.
- Se recomienda ampliar el estudio de linfopenia en pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado, debido a que no existen estudios nacionales, ni latinoamericanos que evalúan la asociación con la sobrevida global.
- Realizar un estudio multicéntrico sobre la linfopenia en pacientes con cáncer de cuello uterino, con la finalidad de obtener una mayor población de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chantragawee C, Achariyapota V. Utilization of a scored patient-generated subjective global assessment in detecting a malnourished status in gynecologic cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(9):4401-4.
2. Chen CC, Wang L, Lin JC, Jan JS. The prognostic factors for locally advanced cervical cancer patients treated by intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy. *J Formos Med Assoc.* 2015;114(3):231-7.
3. Wu ES, Oduyebo T, Cobb LP, Cholakian D, Kong X, Fader AN et al. Lymphopenia and its association with survival in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecologic oncology.* 2016;140(1):76-82.
4. Onal C, Yildirim BA, Guler OC, et al The Utility of Pretreatment and Posttreatment Lymphopenia in Cervical Squamous Cell Carcinoma Patients Treated With Definitive Chemoradiotherapy *International Journal of Gynecologic Cancer* 2018;28:1553-1559.
5. Hoskin PJ, Rojas AM, Peiris SN, Mullassery V, Chong IY. Pre-treatment haemoglobin and peripheral blood lymphocyte count as independent predictors of outcome in carcinoma of cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014;26(4):179-84.
6. Choi CH, Kang H, Kim WY, Kim TJ, Lee JW, Huh SJ, Lee JH, Kim BG, Bae DS. Prognostic value of baseline lymphocyte count in cervical carcinoma treated with concurrent chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(1):199-204.
7. Cho O, Chun M, Oh YT, Noh OK, Chang SJ, Ryu HS, Lee EJ. Prognostic implication of simultaneous anemia and lymphopenia during concurrent chemoradiotherapy in cervical squamous cell carcinoma. *Tumour Biol.* 2017;39(10):1010428317733144.
8. Elmajjaoui S, Ismaili N, El Kacemi H, Kebdani T, Sifat H, Benjaafar N. Epidemiology, and outcome of cervical cancer in national institute of Morocco. *BMC Womens Health.* 2016;16(1):62.
9. Fujiwara M, Isohashi F, Mabuchi S, Yoshioka Y, Seo Y, Suzuki O,

- Sumida I, Hayashi K, Kimura T, Ogawa K. Efficacy and safety of nedaplatin-based concurrent chemoradiotherapy for FIGO Stage IB2-IVA cervical cancer and its clinical prognostic factors. *J Radiat Res.* 2015;56(2):305-14.
10. Fuso L, Mazzola S, Marocco F, Ferrero A, Dompè D, Carus AP, Zola P. Pretreatment serum hemoglobin level as a predictive factor of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced squamous cervical carcinoma: a preliminary report. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3):187-91.
  11. Gadducci A, Cosio S, Zola P, Tisi G, Ferrero A, Piovano E, Cristofani R, Greco C, Sartori E. Pretreatment platelet and hemoglobin levels are neither predictive nor prognostic variables for patients with locally advanced cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy: a retrospective Italian study. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(8):1399-404.
  12. Garcia Arispe. Anemia como factor asociado a sobrevida en pacientes con cáncer atendidos en el servicio de oncología del Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, seguimiento en 5 años. Tesis para obtener el título de médico cirujano. Universidad Ricardo Palma. 2020.
  13. Kudaka W, Nagai Y, Toita T, Inamine M, Asato K, Nakamoto T, Wakayama A, Ooyama T, Tokura A, Murayama S, Aoki Y. Long-term results and prognostic factors in patients with stage III-IVA squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy from a single institution study. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(5):916-21.
  14. Leone J, Perez JE, Dominguez ME, Iturbe J, Leone JP, Mac Donnell MC, Grosman G, Vallejo CT, Leone BA, Zwenger AO. Role of difucosylated Lewis Y antigen in outcome of locally advanced cervical squamous cell carcinoma treated with cisplatin regimen. *Int J Biol Markers.* 2016;31(3):300-8.
  15. Li X, Tan C, Zhang W, Zhou J, Wang Z, Wang S, Wang J, Wei L. Correlation between platelet and hemoglobin levels and pathological characteristics and prognosis of early-stage squamous cervical

- carcinoma. *Med Sci Monit.* 2015;21:3921-8.
16. Liu YM, Ni LQ, Wang SS, Lv QL, Chen WJ, Ying SP. Outcome and prognostic factors in cervical cancer patients treated with surgery and concurrent chemoradiotherapy: a retrospective study. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):18.
  17. Moreno-Acosta P, Vallard A, Carrillo S, Gamboa O, Romero-Rojas A, Molano M, Acosta J, Mayorga D, Rancoule C, Garcia MA, Cotes Mestre M, Magné N. Biomarkers of resistance to radiation therapy: a prospective study in cervical carcinoma. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):120.
  18. Nogueira Rodrigues A, Melo AC, Alves FVG, Vilaca MN, Silva LG, Goncalves CA, Fabrini JC, Carneiro ATV, Thuler LCS. Lack of Impact of Race Alone on Cervical Cancer Survival in Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(5):1209-14.
  19. Lima MAP, Neto PJN, Lima LPM, Gonçalves Júnior J, Teixeira Junior AG, Teodoro IPP, Facundo HT, da Silva CGL, Lima MVA. Association between Epstein-Barr virus (EBV) and cervical carcinoma: A meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2018;148(2):317-328.
  20. Sakakibara A, Matsui K, Katayama T, Higuchi T, Terakawa K, Konishi I. Age-related survival disparity in stage IB and IIB cervical cancer patients: Survival disparity in cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(3):686–94.
  21. Hou Y, Guo S, Lyu J, Lu Z, Yang Z, Liu D, Chen Z. Prognostic factors in Asian and white American patients with cervical cancer, considering competing risks. *Curr Oncol.* 2019;26(3):e277-e285.
  22. Wu Y, Ye S, Goswami S, Pei X, Xiang L, Zhang X, Yang H. Clinical significance of peripheral blood and tumor tissue lymphocyte subsets in cervical cancer patients. *BMC Cancer.* 2020;20(1):173.
  23. GLOBOCAN. Cervix uterine [Internet]. Lyon, France: World Health Organization; 2020 [citado el 14 de octubre del 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-factsheets.pdf>
  24. Jain A, Bobdey S Sathwara J, Ganesh B, Saoba S, Khan A. Role of monocyte and lymphocyte counts in prognosis of cervical cancer. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016;2243–9

## ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL 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 "LINFOPENIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO AVANZADO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO DICIEMBRE 2013 Y JUNIO DE 2014", que presentan los SRES. JEAN PAUL ROMÁN ROSALES Y JOSUÉ DANIEL RUIZ AGUIRRE, 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. Brády Beltrán Garate**  
ASESOR DE LA TESIS

---

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

Lima, 25 de Noviembre de 2020

## ANEXO 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, Sres. Jean Paul Román Rosales y Josué Daniel Ruiz Aguirre 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,

Dr. BRADY BELTRAN GARATE

Lima, 20 de Octubre de 2020

## ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR LA SECRETARIA ACADÉMICA



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDU/CD

**Facultad de Medicina Humana**  
Manuel Huamán Guerrero

Oficio N°2283-2020-FMH-D

Lima, 21 de diciembre de 2020

Señor  
ROMAN ROSALES JEAN PAUL  
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis.

De mi mayor consideración:

Me dirijo a usted para hacer conocimiento que el proyecto de tesis "LINFOPENIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE CÁNCER DE CUERPO UTERINO AVANZADO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO DICIEMBRE 2013 Y JUNIO DE 2014", 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 17 de diciembre de 2020.

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

Sin otro particular,

Atentamente



  
Mg. Hilda Jurupe Chico  
Secretaria Académica

*"Formamos seres humanos para una cultura de Paz"*

Av. Benavides 5440 - Urb. Las Gardenias - Surco | Central: 708-0000  
Apartado postal 1801, Lima 33 - Peru | Anexo: 6016  
Email: dec.medicina@urp.pe - www.urp.edu.pe/medicina | Telefax: 708-0106





**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
LICENCIAMIENTO INSTITUCIONAL RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 040-2016-SUNEDU/CD

**Facultad de Medicina Humana**  
Manuel Huamán Guerrero

Oficio N°2284-2020-FMH-D

Lima, 21 de diciembre de 2020

Señor  
RUIZ AGUIRRE JOSUE DANIEL  
Presente. -

ASUNTO: Aprobación del Proyecto de Tesis.

De mi mayor consideración:

Me dirijo a usted para hacer conocimiento que el proyecto de tesis "LINFOPENIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO AVANZADO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO DICIEMBRE 2013 Y JUNIO DE 2014", 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 17 de diciembre de 2020.

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

Sin otro particular,



Atentamente

  
Mg. Hilga Jurupe Chico  
Secretaria Académica

*"Formamos seres humanos para una cultura de Paz"*

Av. Benavides 5440 - Urb. Las Gardenias - Surco | Central: 708-0000  
Apertado postal 1801, Lima 33 - Perú | Anexo: 6010  
Email: dec.medicina@urp.pe - www.urp.edu.pe/medicina | Telefax: 708-0106

## ANEXO 4: CARTA DE ACEPTACIÓN DE EJECUCIÓN DE LA TESIS POR LA SEDE HOSPITALARIA CON APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Lima, 20 de octubre 2020

Señores:  
**JEAN PAUL ROMÁN ROSALES**  
**JOSUÉ DANIEL RUIZ AGUIRRE**

Investigadores Principales  
Presente.-


De nuestra consideración:

Es grato dirigirnos a ustedes para saludarlos cordialmente y a la vez informarles que el departamento de oncología evaluó y aprobó el documento, "LINFOPENIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO AVANZADO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDUARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO DICIEMBRE 2013 Y JUNIO DE 2014"

De acuerdo con las normas se autoriza el uso de base de datos de los pacientes de nuestro servicio para dicho estudio. Respetando la privacidad y confidencialidad de cada uno de ellos.

Sin otro particular, quedamos a ustedes.

Atentamente.

  
**Dr. BRADY BELTRÁN GARATÉ**  
Jefe del servicio de Oncología

**COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION**

**FACULTAD DE MEDICINA “MANUEL HUAMAN GUERRERO”**

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**CONSTANCIA**

El Presidente del Comité de Etica de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación :

**Título: “LINFOPENIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE CÁNCER DECUELLO UTERINO AVANZADO EN EL HOSPITAL NACIONALDARGO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO DICIEMBRE2013 Y JUNIO DE 2014”.**

Investigadores:

Jean Paul Román Rosales - Josué Daniel Ruiz Aguirre

Código del Comité: **PG-74-2020**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría REVISION EXPEDITA, por un período de 1 año.

El investigador podrá continuar con su proyecto de investigación, considerando completar el título de su proyecto con el hospital, la ciudad y el país donde se realizará el estudio y adjuntar resumen debiendo presentar un informe escrito a este Comité al finalizar el mismo. Así mismo, la publicación del presente proyecto quedará a criterio del investigador.

Lima, 29 de diciembre del 2020



Dra. Sonia Indacochea Cáceda  
Presidente del Comité de Etica de Investigación

## ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
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 "LINFOPENIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO AVANZADO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO DICIEMBRE 2013 Y JUNIO DE 2014", que presentan los Señores JOSUÉ DANIEL RUIZ AGUIRRE Y JEAN PAUL ROMÁN ROSALES 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

Mg. MÓNICA CALDERÓN ANTICONA  
MIEMBRO

DR. RAÚL SEBASTIÁN AYALA  
MIEMBRO

Dr. JHONY A. DE LA CRUZ VARGAS

Dr. BRADY BELTRAN GARATE

Lima, 12 de mayo 2022

## ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN

LINFOPENIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO AVANZADO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO DICIEMBRE 2013 Y JUNIO DE 2014

### INFORME DE ORIGINALIDAD



### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>repositorio.urp.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>5%</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to Universidad Ricardo Palma</b> Trabajo del estudiante	<b>4%</b>
<b>3</b>	<b>pesquisa.bvsalud.org</b> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>4</b>	<b>Submitted to Universidad de San Martín de Porres</b> Trabajo del estudiante	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>www.slideshare.net</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>6</b>	<b>hdl.handle.net</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

## ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL CURSO TALLER



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

### VII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS MODALIDAD VIRTUAL

#### CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que el Sr.

**JEAN PAUL ROMÁN ROSALES**

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2020 y enero 2021, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

**LINFOPENIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO AVANZADO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO DICIEMBRE 2013 Y JUNIO DE 2014. Con la propuesta de dos autores.**

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y válido 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, 12 de enero de 2021

  
Dr. Jhony De La Cruz Vargas  
Director del Curso Taller

  
Dra. Maria del Socorro Alatriza Gubierrez Vda. De Bambarón  
Decana (e)



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

**VII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS  
MODALIDAD VIRTUAL**

**CERTIFICADO**

Por el presente se deja constancia que el Sr.

**JOSUÉ DANIEL RUIZ AGUIRRE**

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2020 y enero 2021, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

**LINFOPENIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO AVANZADO EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS EN EL PERIODO DICIEMBRE 2013 Y JUNIO DE 2014. *Con la propuesta de dos autores.***

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, 12 de enero de 2021.

  
Dr. Jhony De La Cruz Vargas  
Director del Curso Taller

  
Dra. Maria del Socorro Alabriza Gubierrez Vda. De Bambarén  
Decana (e)

## ANEXO 8: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Diseño de investigación	Metodología
<p><b>Problema principal</b> ¿Es la linfopenia un factor pronóstico de cáncer de cuello uterino avanzado en pacientes atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014?</p>	<p><b>Objetivo general.</b> Determinar si la linfopenia es un factor pronóstico de cáncer de cuello uterino avanzado en pacientes atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.</p> <p><b>Objetivos específicos</b> - Determinar la asociación entre el estadio clínico y sobrevida global en pacientes atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014. -Determinar la asociación del subtipo histológico y la sobrevida global en pacientes con cáncer de cuello avanzado atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014. -Determinar el recuento de linfocitos en las pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014. -Determinar la asociación entre la edad y la sobrevida global en pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.</p>	<p><b>Hipótesis General</b> La linfopenia es un factor asociado a cáncer de cuello uterino avanzado en pacientes atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.</p> <p><b>Hipótesis Específicas:</b> - Existe asociación entre el estadio clínico y sobrevida global en pacientes atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014. -Existe asociación del subtipo histológico y la sobrevida global en pacientes con cáncer de cuello avanzado atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014. -El recuento de linfocitos es bajo en las pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014. -Existe asociación entre la edad y la sobrevida global en pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado atendidas en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.</p>	<p><b>Variables independientes</b> • Linfopenia</p> <p><b>Variables dependientes</b> • Sobrevida global</p> <p><b>Variables intervinientes</b> • Edad • Estadio • Subtipo histológico • Tratamiento</p>	<p><b>Estudio de tipo:</b> Según la intervención del investigador: Observacional</p> <p>Según el alcance: analítico</p> <p>Según la secuencia temporal: Transversal</p> <p>Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo</p>	<p><b>Población</b> La población de estudio son las pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino avanzado atendidas en el Servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de Diciembre 2013 y Junio de 2014.</p> <p><b>Técnicas e instrumentos</b> Los datos obtenidos por medio del registro de atención se ordenarán y procesarán, valiéndonos del programa estadístico SPSS versión 24.0. Para la estimación de la sobrevida global se utilizará las curvas de Kaplan Meier, para determinar la asociación entre las variables independientes y la sobrevida global utilizaremos el Modelo de Regresión de Cox</p>



## ANEXO 9: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Operacionalización de las variables							
Variables	Definición conceptual	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Instrumento	
Variable independiente Linfopenia	Es un trastorno de la sangre caracterizado por un descenso del número de linfocitos hasta niveles por debajo del rango mínimo normal(<1000 mm <sup>3</sup> )	Cualitativa	Grados	Ordinal	>1600 mm <sup>3</sup> (0) <1600 mm <sup>3</sup> (1)	Base del registro de atención	
Variables dependiente	Sobrevida global	Tiempo transcurrido en meses desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte o fecha de último control	Cuantitativa	meses	De razón		
Variables intervinientes	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa	Años	De razón		En etáreos
	Estadio	Determina la extensión y gravedad de cáncer de cuello uterino	Cualitativa	Sistema de estadificación TNM	Ordinal		IIB (0) IIIB (1)
	Subtipo histológico	Tipo de cáncer de cuello uterino	Cualitativa	Tipo	Nominal	Escamoso no queratinizante (0) Escamoso queratinizante (1)	
	Tratamiento	Terapia recibida para el cáncer cervical	Cualitativa	Frecuencia	Nominal	RT (0) QT/RT (1)	

**ANEXO 10: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS O INSTRUMENTOS  
UTILIZADOS**

NOMBRES:

EDAD:

ESTADIO CLÍNICO:

SUBTIPO HISTOLÓGICO:

RECuento DE LINFOCITOS:

TRATAMIENTO:

FECHA DE ÚLTIMO CONTROL O DE FALLECIMIENTO:

## ANEXO 11: BASES DE DATOS (EXCEL)

	B	C	D	E	F	G	H	I
1	Hospital	edad_cod(<45=0, ≥45=	Estado clínico	Estado_cod (IB=0, IIB=1)		Subtipo histológico	¿amoso no queratinizante=0	Esc. Linfocitos absolut
2	HNERM	58	1	IIB		1 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, no queratinizante, infiltrante	0	2760
3	HNERM	48	1	IIB		1 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, no queratinizante, infiltrante	0	2210
4	HNERM	78	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide bien diferenciado, queratinizante, con características de infiltración	1	1520
5	HNERM	41	0	IIB		0 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, no queratinizante, infiltrante	0	1780
6	HNERM	63	1	IIB		1 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, no queratinizante, infiltrante	0	450
7	HNERM	36	0	IIB		0 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, no queratinizante, infiltrante	0	1670
8	HNERM	58	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide infiltrante medianamente diferenciado no queratinizante	0	1400
9	HNERM	52	1	IIB		0 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, no queratinizante	0	1030
10	HNERM	83	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, no queratinizante papilar. Por las características de las muestras, no se determinó invasividad	0	500
11	HNERM	63	1	IIB		0 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, no queratinizante, infiltrante	0	2900
12	HNERM	55	1	IIB		1 carcinoma epidermoide pobremente diferenciado no queratinizante infiltrante con embolia linfocelular. Bordes quirúrgicos comprometidos.	0	2130
13	HNERM	48	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide infiltrante medianamente diferenciado, no queratinizante	0	420
14	HNERM	82	1	IIB		1 Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado no queratinizante con características que sugieren infiltración.	0	4110
15	HNERM	38	0	IIB		0 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado con queratinización focal, infiltrante.	0	1470
16	HNERM	74	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, no queratinizante, infiltrante, con áreas de necrosis.	0	1040
17	HNERM	80	1	IIB		1 Carcinoma epidermoide infiltrante pobremente diferenciado, no queratinizante con extensas áreas de necrosis tumoral	0	3500
18	HNERM	44	0	IIB		0 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado infiltrante, no queratinizante.	0	1000
19	HNERM	53	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide infiltrante medianamente diferenciado, no queratinizante con pequeño fragmentos consistente con carcinoma epidermoide que	0	640
20	HNERM	34	0	IIB		0 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado infiltrante no queratinizante	0	380
21	HNERM	40	0	IIB		1 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado infiltrante.	0	1670
22	HNERM	56	1	IIB		1 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, infiltrante.	0	260
23	HNERM	37	0	IIB		0 carcinoma epidermoide bien diferenciado, queratinizante, infiltrante, con gran respuesta linfoide	1	1370
24	HNERM	86	1	IIB		1 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, no queratinizante, infiltrante	0	610
25	HNERM	49	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide infiltrante, medianamente diferenciado no queratinizante, que compromete el 100%	0	500
26	HNERM	68	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, queratinizante infiltrante.	1	1030
27	HNERM	52	1	IIB		0 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, queratinizante, infiltrante de crecimiento digitiforme.	1	2500
28	HNERM	41	0	IIB		1 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, no queratinizante, infiltrante	0	1210
29	HNERM	35	0	IIB		0 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, no queratinizante, infiltrante	0	2400
30	HNERM	59	1	IIB		0 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, no queratinizante G2, infiltrante	0	1190
31	HNERM	34	0	IIB		0 Carcinoma epidermoide queratinizante, bien diferenciado (G1 infiltrante)	1	2580
32	HNERM	59	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide no queratinizante medianamente diferenciado, infiltrante	0	2600
33	HNERM	59	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, no queratinizante infiltrante.	0	460
34	HNERM	83	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide no queratinizante, medianamente diferenciado (G2), infiltrante	0	1950
35	HNERM	55	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide infiltrante medianamente diferenciado (G2).	0	350
36	HNERM	55	1	IIB		0 carcinoma epidermoide bien diferenciado no queratinizante infiltrante en la biopsia remitida	1	1950

37	HNERM	57	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado no queratinizante, infiltrante.	0	2820
38	HNERM	42	0	IIB		0 Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado (G2) no queratinizante, infiltrante.	0	310
39	HNERM	36	0	IIB		0 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado (G3) infiltrante	1	2360
40	HNERM	66	1	IIB		0 carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, no queratinizante, infiltrante	0	5130
41	HNERM	71	1	IIB		0 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, no queratinizante, infiltrante	0	2560
42	HNERM	60	1	IIB		1 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, infiltrante, no queratinizante, en la biopsia revisada como cervix.	0	2530
43	HNERM	39	0	IIB		0 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, no queratinizante infiltrante.	0	1450
44	HNERM	74	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, no queratinizante infiltrante.	0	3080
45	HNERM	43	0	IIB		0 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado no queratinizante, infiltrante.	0	410
46	HNERM	43	0	IIB		0 Carcinoma escamoso moderadamente diferenciado infiltrante de cervix con áreas cribiformes, no queratinizante.	0	1030
47	HNERM	35	0	IIB		0 Carcinoma escamoso moderadamente diferenciado no queratinizante de cervix. La biopsia no tiene estroma por lo que no se puede determinar infiltración	0	3020
48	HNERM	63	1	IIB		0 carcinoma epidermoide bien diferenciado, queratinizante, infiltrante en la biopsia revisada.	1	3580
49	HNERM	51	1	IIB		0 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado queratinizante infiltrante con microabscesos.	1	690
50	HNERM	35	0	IIB		0 Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, microinvasor que compromete la muestra en toda su extensión.	0	3050
51	HNERM	57	1	IIB		1 Carcinoma escamoso medianamente diferenciado (G2), no queratinizante, infiltrante.	0	1130
52	HNERM	64	1	IIB		0 Carcinoma escamoso pobremente diferenciado infiltrante de cuello uterino.	0	1820
53	HNERM	51	1	IIB		1 Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado (G2) infiltrante, no queratinizante en la muestra estudiada.	0	2220
54	HNERM	60	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, no queratinizante, infiltrante, en la muestra recibida.	0	3720
55	HNERM	58	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide con características infiltrantes (el fragmento mayor mide 2mm.), fragmentado.	0	2140
56	HNERM	83	1	IIB		1 Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado (G2) no queratinizante, infiltrante.	0	4030
57	HNERM	75	1	IIB		1 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, no queratinizante, infiltrante.	0	2250
58	HNERM	51	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, no queratinizante, infiltrante.	0	670
59	HNERM	92	1	IIB		1 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, no queratinizante, infiltrante.	0	1370
60	HNERM	55	1	IIB		1 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, no queratinizante, infiltrante.	0	1510
61	HNERM	57	1	IIB		1 Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, queratinizante, infiltrante.	1	760
62	HNERM	30	0	IIB		0 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, queratinizante, infiltrante.	1	1540
63	HNERM	38	0	IIB		0 Carcinoma epidermoide infiltrante variante papilar.	0	1830
64	HNERM	47	1	IIB		1 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, no queratinizante infiltrante.	0	1870
65	HNERM	50	1	IIB		0 carcinoma epidermoide medianamente diferenciado, no queratinizante, infiltrante en la biopsia	0	680
66	HNERM	64	1	IIB		1 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, no queratinizante, infiltrante.	0	1950
67	HNERM	45	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, no queratinizante, infiltrante de cervix	0	2000
68	HNERM	54	1	IIB		1 Carcinoma epidermoide bien diferenciado de tipo condilomatoso, crecimiento evolutivo, de características infiltrantes	0	1820
69	HNERM	43	0	IIB		0 Carcinoma epidermoide infiltrante, no queratinizante medianamente diferenciado (G2)	0	4040
70	HNERM	65	1	IIB		0 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, no queratinizante, infiltrante.	0	230
71	HNERM	54	1	IIB		1 Carcinoma epidermoide variante papilar, infiltrante.	0	2720

1	Hospital	edad_cod((45=0, ≥45=	Estadio clínico	Estadio_cod(IIb=0, IIb=1)	Subtipo histológico	amoso no queratinizante=0, Esc.	Linfocitos absolut
72	HNERM	55	1	IIb	1 Carcinoma escamoso pobremente diferenciado, no queratinizante, infiltrante	0	1070
73	HNERM	37	0	IIb	0 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, no queratinizante, infiltrante	0	730
74	HNERM	83	1	IIb	0 Carcinoma epidermoide pobremente diferenciado de características infiltrantes	0	800
75	HNERM	65	1	IIb	0 Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado no queratinizante, infiltrante.	0	1410
76	HNERM	39	0	IIb	0 Carcinoma escamoso pobremente diferenciado, no queratinizante, infiltrante.	0	1870
77	HNERM	33	0	IIb	0 Carcinoma epidermoide medianamente diferenciado no queratinizante, infiltrante.	0	2000
78	HNERM	55	1	IIb	0 CARCINOMA ESCAMOSO, MEDIANAMENTE DIFERENCIADO, NO QUERATINIZANTE, INFILTRANTE.	0	520
79	HNERM	72	1	IIb	0 CA EPIDERMÓIDE G3, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE CON ÁREAS DE TIPO ADENÓIDE QUÍSTICO	0	1120
80	HNERM	48	1	IIb	1 CA EPIDERMÓIDE G2 INFILTRANTE	0	1850
81	HNERM	58	1	IIb	0 CA EPIDERMÓIDE G2, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	2780
82	HNERM	85	1	IIb	0 CA EPIDERMÓIDE G3, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	1940
83	HNERM	61	1	IIb	0 CA EPIDERMÓIDE G2, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	740
84	HNERM	72	1	IIb	1 CA EPIDERMÓIDE G2, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	840
85	HNERM	74	1	IIb	0 CA EPIDERMÓIDE G3, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	850
86	HNERM	29	0	IIb	1 CA EPIDERMÓIDE G2, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	340
87	HNERM	29	0	IIb	0 CA EPIDERMÓIDE G3, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	2010
88	HNERM	66	1	IIb	1 CA EPIDERMÓIDE G2, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	1410
89	HNERM	76	1	IIb	1 CA EPIDERMÓIDE G2, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	2070
90	HNERM	73	1	IIb	1 CA EPIDERMÓIDE G2, QUERATINIZANTE Y NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	1	1860
91	HNERM	32	0	IIb	0 CA EPIDERMÓIDE G2, QUERATINIZANTE Y NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	1	1040
92	HNERM	46	1	IIb	1 CA EPIDERMÓIDE G3, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	1080
93	HNERM	36	0	IIb	0 CA EPIDERMÓIDE G2, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	620
94	HNERM	62	1	IIb	1 CA EPIDERMÓIDE G3, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	920
95	HNERM	75	1	IIb	1 CA EPIDERMÓIDE G3, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	1740
96	HNERM	69	1	IIb	0 CA EPIDERMÓIDE G2, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	1780
97	HNERM	41	0	IIb	1 CA EPIDERMÓIDE G2 INFILTRANTE	0	520
98	HNERM	43	0	IIb	1 CA EPIDERMÓIDE G3, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	1300
99	HNERM	43	0	IIb	0 CA EPIDERMÓIDE G3, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	910
100	HNERM	28	0	IIb	1 CA EPIDERMÓIDE G3, NO QUERATINIZANTE INFILTRANTE	0	1870