



## Artículo Original

# Valor del hemograma automatizado pretratamiento como predictor de sobrevida a 5 años en cáncer de cuello uterino estadio clínico IIB - IVA

## Value of pretreatment automated hemogram as a 5-year survival predictor in uterine cervical cancer clinical stage IIB-IVA

DOI

Luciana Isabel Luna-Abanto<sup>1,a</sup>, Edgar Fermín Yan-Quiroz<sup>2,b</sup>

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.141.872>

### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar el valor del hemograma automatizado pretratamiento como predictor de sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio clínico IIB-IVA. **Material y Métodos:** Análisis de sobrevida que evaluó a 48 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de cuello uterino estadio clínico IIB-IVA tratadas con quimiorradioterapia atendidas en el servicio de Oncología Médica en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017. **Resultados:** La edad media de las pacientes fue  $51,78 \pm 12,06$  años (Rango: 32-77 años). El tamaño tumoral promedio fue de  $5,55 \pm 1,33$  cm (Rango: 3 - 9 cm). En cuanto al estadio clínico según la clasificación FIGO se encontró que el 77,7% fue catalogada como estadio IIB, 20,8% como IIIB y el 2,1% tuvo diagnóstico de cáncer de cérvix estadio IVA. En el análisis univariado se encontró que la anemia, leucocitosis, trombocitosis, índice neutrófilo/linfocito, neutrofilia e índice plaquetas/linfocitos alto no son predictores de sobrevida actuarial a 5 años ( $p > 0,05$ ), en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad a 5 años se encontró que la anemia, leucocitosis e índice neutrófilo/linfocito pretratamiento presentaron una tendencia a la significancia ( $p = 0,05-0,1$ ) y la neutrofilia pretratamiento es un predictor de sobrevida libre de enfermedad a 5 años siendo estadísticamente significativo (0% vs 38,9%,  $p = 0,026$ ). **Conclusión:** La neutrofilia pretratamiento ( $> 7500 \mu\text{L}$ ) es un factor pronóstico de sobrevida libre de enfermedad a 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio clínico IIB-IVA sometidas a quimiorradioterapia.

**Palabras Clave:** Sobrevida; Neoplasias del Cuello Uterino; Pronósticos; Quimiorradioterapia. (Fuente: DeCS-BIREME).

### ABSTRACT

**Objective:** To identify the value of the automated pretreatment blood count as a predictor of actuarial survival and 5-year disease-free actuarial survival in patients with clinical stage IIB-IVA cervical cancer. **Material and Methods:** Analysis of survival that evaluated 48 patients with pathologic diagnosis of clinical stage IIB-IVA cervical cancer treated with chemoradiotherapy treated at the Medical Oncology service at the Virgen de la Puerta High Complexity Hospital during the period 2015-2017. **Results:** The mean age of the patients was  $51.78 \pm 12.06$  years (Range: 32-77 years). The average tumor size was  $5.55 \pm 1.33$  cm (Range: 3 - 9 cm). Regarding the clinical stage according to the FIGO classification, it was found that 77.7% was classified as stage IIB, 20.8% as IIIB and 2.1% had a diagnosis of stage IVA cervical cancer. Univariate analysis found that anemia, leukocytosis, thrombocytosis, neutrophil / lymphocyte index, neutrophilia, and high platelet / lymphocyte index are not predictors of 5-year actuarial survival ( $p > 0.05$ ), in terms of disease-free survival at 5 years it was found that anemia, leukocytosis and pretreatment neutrophil / lymphocyte index showed a trend towards significance ( $p = 0.05-0.1$ ) and pretreatment neutrophilia is a predictor of 5-year disease-free survival, being statistically significant (0% vs 38.9%,  $p = 0.026$ ). **Conclusion:** Pretreatment neutrophilia ( $> 7,500 \mu\text{L}$ ) is a prognostic factor for 5-year disease-free survival in patients with clinical stage IIB-IVA cervical cancer undergoing chemoradiotherapy

**Keywords:** : Survival; Uterine Cervical Neoplasms; Prognostic; Chemoradiotherapy . (Source: DeCS-BIREME).

### FILIACIÓN

1. Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo, La Libertad, Perú.
2. Servicio de Cirugía Oncológica del Hospital EsSalud Alta Complejidad "Virgen de la Puerta", La Libertad, Perú.
  - a. Estudiante de Medicina Humana.
  - b. Médico Especialista en Cirugía Oncológica.

### ORCID

1. Luciana Isabel Luna Abanto  
[0000-0003-4367-2088](https://orcid.org/0000-0003-4367-2088)
2. Edgar Fermín Yan Quiroz  
[0000-0002-9128-4760](https://orcid.org/0000-0002-9128-4760)

### CORRESPONDENCIA

Luciana Isabel Luna Abanto  
Dirección: Av. Larco 798 Vista Alegre - Trujillo, La Libertad.  
Celular: 929956594

### EMAIL

[lunaabantoluciana@gmail.com](mailto:lunaabantoluciana@gmail.com)

### CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores niegan conflictos de interés.

### FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento.

### REVISIÓN DE PARES

Recibido: 29/07/2021  
Aceptado: 30/03/2021

### COMO CITAR

Luna-Abanto, L., & Yan-Quiroz, E. Valor del hemograma automatizado pretratamiento como predictor de sobrevida a 5 años en cáncer de cuello uterino estadio clínico IIB - IVA. Revista Del Cuerpo Médico Del HNAAA, 2021, 14(1), 40 - 48. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.141.872>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.  
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109  
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731  
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa  
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

## INTRODUCCIÓN

Actualmente el cáncer sigue siendo la más alta problemática sanitaria mundial<sup>(1)</sup>. Según el Observatorio Global del cáncer, en la población femenina se encuentra la neoplasia maligna del cuello uterino en segundo lugar después de la neoplasia maligna de mama<sup>(2)</sup>. En el Perú la neoplasia maligna de cuello uterino se estadifica en segundo más frecuente luego del cáncer de mama, con 21.1 nuevos casos y 8 muertes por cada 100 000 mujeres<sup>(3)</sup>. Sin embargo, en La Libertad durante los años 2007 al 2016 la neoplasia maligna de cuello uterino se encuentra como la de más frecuencia todos los años<sup>(4)</sup>.

En las pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado la cirugía no es el tratamiento de elección debido a la alta probabilidad de necesitar posteriormente quimiorradioterapia; el fin de utilizar ambos de manera concurrente es que la quimioterapia haga más susceptibles a las células malignas al efecto de la radiación, generando conjuntamente mayor muerte de estas células<sup>(5)</sup>.

En La Libertad la neoplasia maligna de cuello uterino es un problema sanitario debido a que se encuentra como la primera causa en incidencia y mortalidad, siendo diagnosticadas en estadios avanzados por lo que son tratadas con quimiorradioterapia, he aquí la importancia de estudiar factores que nos pronostican la respuesta al tratamiento. Si bien la anemia es un factor pronóstico ya estudiado se están evaluando otros parámetros hematológicos en la sobrevida de este grupo de pacientes, sin embargo no hay estudio que incluya todos los nuevos parámetros investigados; por lo que se esboza el subsiguiente proyecto de investigación con el fin de determinar la significancia pronóstica de siete parámetros hematológicos en la sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años, debido a que estos factores nos permitirán identificar a las mujeres con alto riesgo de resistencia al tratamiento y recurrencia de la enfermedad, y a partir de los resultados del presente estudio puedan servir de base para investigaciones sobre nuevas medidas potencialmente terapéuticas para optimizar estos valores y así aumentar si la sobrevida de dichas pacientes.

El objetivo del estudio fue identificar el valor del hemograma automatizado pretratamiento como predictor de sobrevida a 5 años de las pacientes con cáncer de cuello uterino estadio IIB-IVA tratadas con quimiorradioterapia.

## MATERIAL Y METODOS

**Diseño del estudio:** Análisis de sobrevida, observacional, ambispectivo y longitudinal.

**Población:** Pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con quimiorradioterapia en el Servicio de Oncología Médica del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo 2015-2017 que cumplan los siguientes criterios de selección. Dada la naturaleza del estudio se trabajará con todas las pacientes que cumplan los criterios de selección durante el periodo de estudio mencionado. (Censo muestra)

**Criterios de selección:** se incluyeron  $\geq 18$  años, con diagnóstico clínico y anatomopatológico de carcinoma epidermoide de cuello uterino en estadio IIB a IVA, con datos

de registro para identificar el estado actual del paciente y con el registro de variables intervinientes, excluyéndose a la neoplasia sincrónica o metacrónica.

### Definición operacional de las variables

- Concentración de Hemoglobina (6)
  - Normal :  $> 11.5$  g/dL
  - Anemia :  $\leq 11.5$  g/dL
- Recuento absoluto de Leucocitos (7)
  - Normal :  $< 9\ 000$   $\mu$ L
  - Leucocitosis :  $\geq 9\ 000$   $\mu$ L
- Recuento absoluto de Plaquetas (8)
  - Normal :  $< 350\ 000$   $\mu$ L
  - Trombocitosis :  $\geq 350\ 000$   $\mu$ L
- Recuento absoluto de Neutrófilos (9)
  - Normal :  $\leq 7\ 500$   $\mu$ L
  - TNeutrofilia :  $> 7\ 500$   $\mu$ L
- Recuento absoluto de linfocitos (10)
  - Normal :  $> 639$   $\mu$ L
  - Linfopenia :  $\leq 639$   $\mu$ L
- Índice Neutrófilo/Linfocito (11)
  - Normal :  $< 2.5$
  - Elevado :  $\geq 2.5$
- Índice Plaquetas/Linfocito (12)
  - Normal :  $< 172.050$
  - Elevado :  $\geq 172.050$

**Sobrevida actuarial:** Es la probabilidad de sobrevida, calculada en porcentajes, a partir de datos del seguimiento mínimo del paciente de un año, tomando en cuenta el último paciente captado en el período de estudio.

- Censurado: Vivo o perdido de vista
- Fallecido

**Sobrevida actuarial libre de enfermedad:** Es la probabilidad de enfermar, calculada en porcentajes, a partir de datos del seguimiento mínimo del paciente de un año, tomando en cuenta el último paciente captado en el período de estudio.

- Censurado: Sin enfermedad o perdido de vista
- Enfermedad: Evidencia física o radiológica de reaparición de la enfermedad luego del tratamiento

### Procedimientos y técnicas:

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

- a) Seleccionar a las pacientes por el diagnóstico CIE 10: C53 durante el periodo 2015-2017.
- b) Se revisaron las historias clínicas, seleccionando a las pacientes que cumplieran los criterios de selección en dicho periodo que fueron tratadas con quimiorradioterapia.
- c) Se recabó información de las pacientes en la hoja de recolección de datos tanto mediante la revisión de la historia clínica en físico como en el del sistema, tomando como fecha de ingreso al estudio el primer hemograma luego del diagnóstico anatomopatológico de carcinoma epidermoide, además se registró el número de teléfono, dirección, DNI de las pacientes y la fecha de fallecimiento.
- d) Se verificaron las fechas de fallecimiento en el sistema de RENIEC mediante el número de DNI a las pacientes que

fueran necesarios.

- e) Se llamaron a las pacientes que fueran necesarias para verificar su estado actual de salud y/o enfermedad.

**Plan de análisis de datos:** Para el registro de los datos se utilizó el programa Microsoft Excel 2019. Para el análisis estadístico se usó el paquete estadístico IBM SPSS STATISTICS 25.

- a) **Estadística Descriptiva:** Se usará media y desviación estándar para la descripción de las variables cuantitativas, y porcentajes para las variables cualitativas.
- b) **Estadística Analítica:** Para predecir la sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años de las pacientes se usará el método de Kaplan Meier, y prueba de Log Rank para comparar ambas curvas de sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad con un tiempo de seguimiento mínimo de 1 año (31 diciembre 2018) y máximo de 3. La significancia estadística será del 5% ( $p < 0,05$ ).

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

## RESULTADOS

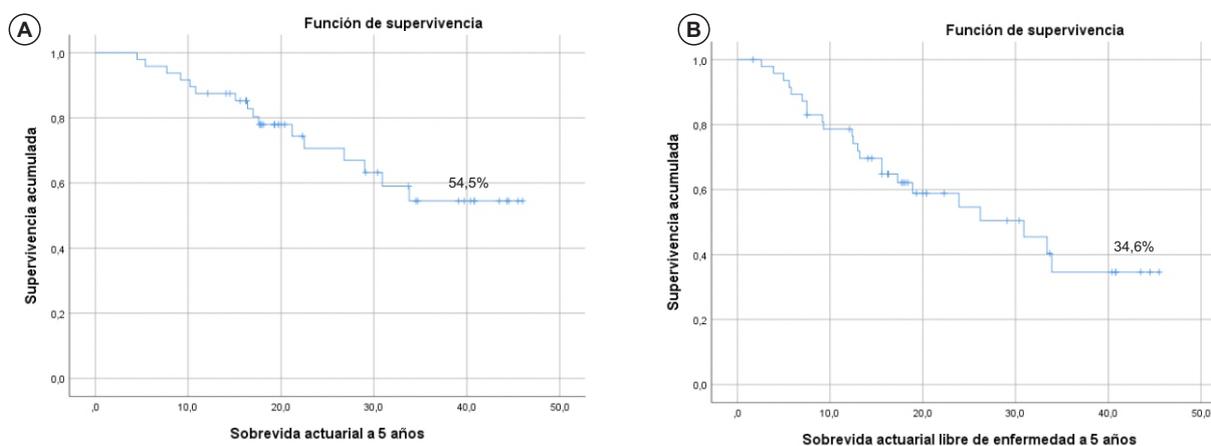
### Población basal de estudio.

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

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

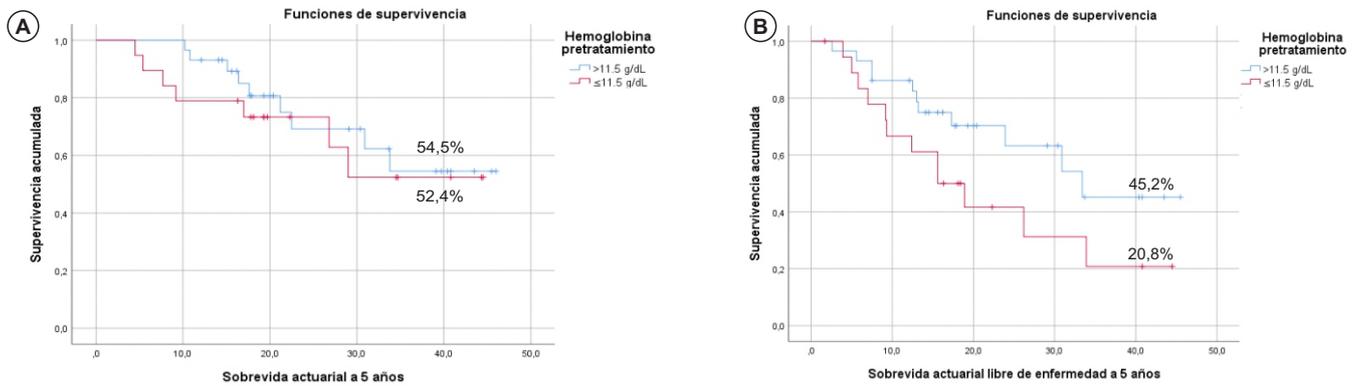
El 39,6% presentó una hemoglobina pretratamiento  $\leq 11.5$  g/dL. El 33,3% presentó leucocitos pretratamiento  $\geq 9000$   $\mu\text{L}$ . El 35,4% presentó un nivel de plaquetas  $\geq 350\ 000$   $\mu\text{L}$ . El 47,9% presentó un Índice Neutrófilos/Linfocitos  $\geq 2$ . El 12,5% presentó neutrófilos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

**Sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino IIB-IVA durante el periodo 2015-2017.** La sobrevida actuarial a 5 años en la población global de pacientes fue de 54,5% (Fig. 1A), mientras que su sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años fue de 34,6% (Fig. 1B).

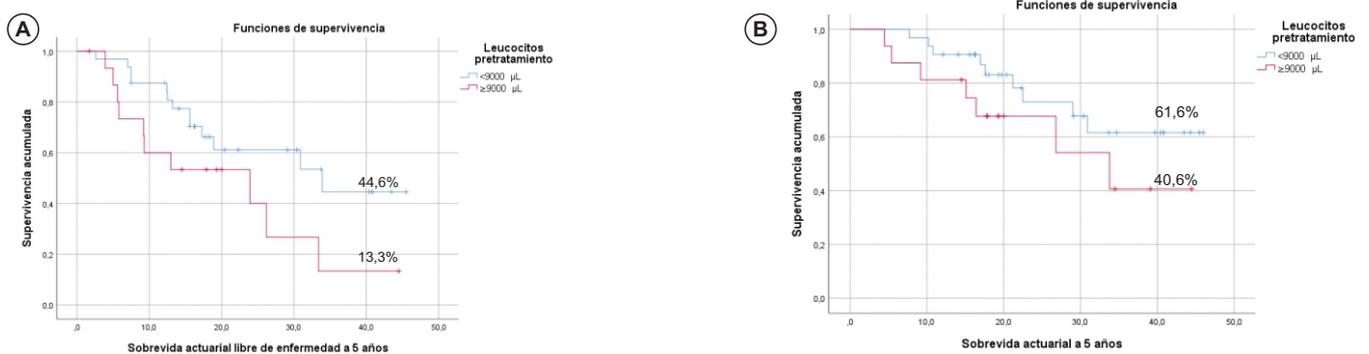


**Figura 1**  
Sobrevida a 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino IIB-IVA durante el periodo 2015-2017. A: Sobrevida actuarial. B: Sobrevida actuarial libre de enfermedad.

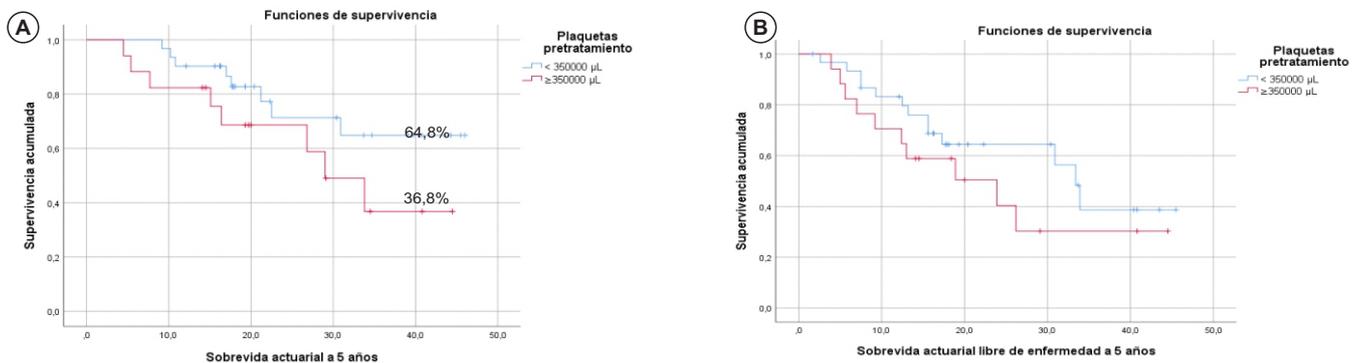
**Factores predictores del hemograma automatizado en la sobrevida actuarial y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino IIB-IVA durante el periodo 2015-2017**



**Figura 2**  
Sobrevida a 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino IIB-IVA durante el periodo 2015-2017 según hemoglobina pretratamiento. A: Sobrevida actuarial. B: Sobrevida actuarial libre de enfermedad

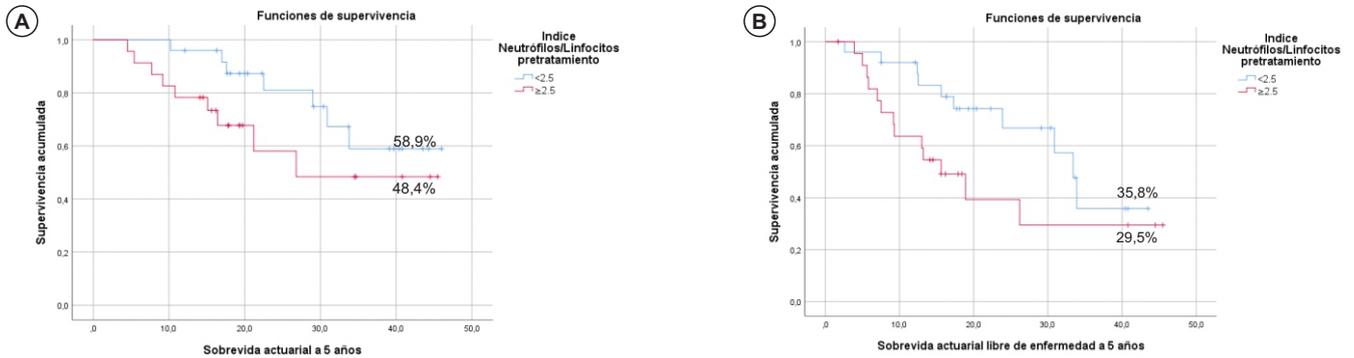


**Figura 3**  
Sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino IIB-IVA durante el periodo 2015-2017 según leucocitos pretratamiento. A: Sobrevida actuarial. B: Sobrevida actuarial libre de enfermedad

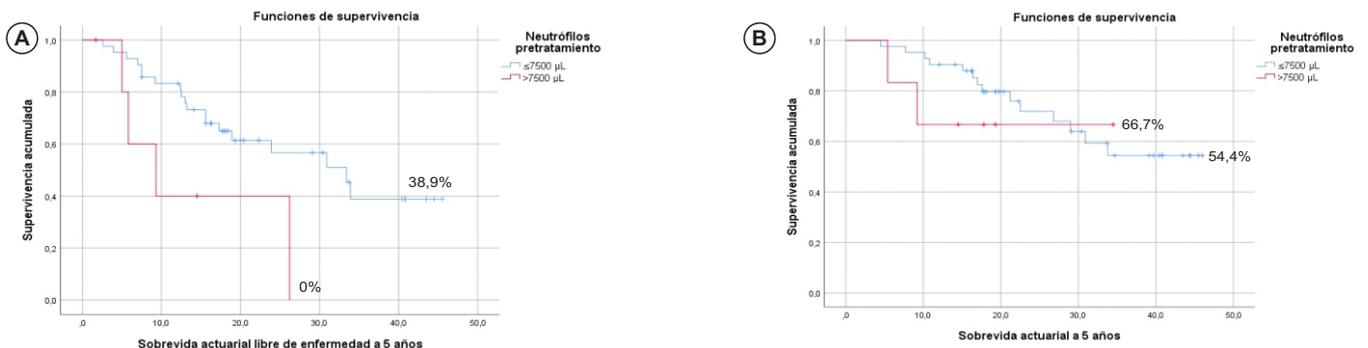


**Figura 4**  
Sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino IIB-IVA durante el periodo 2015-2017 según plaquetas pretratamiento. A: Sobrevida actuarial. B: Sobrevida actuarial libre de enfermedad

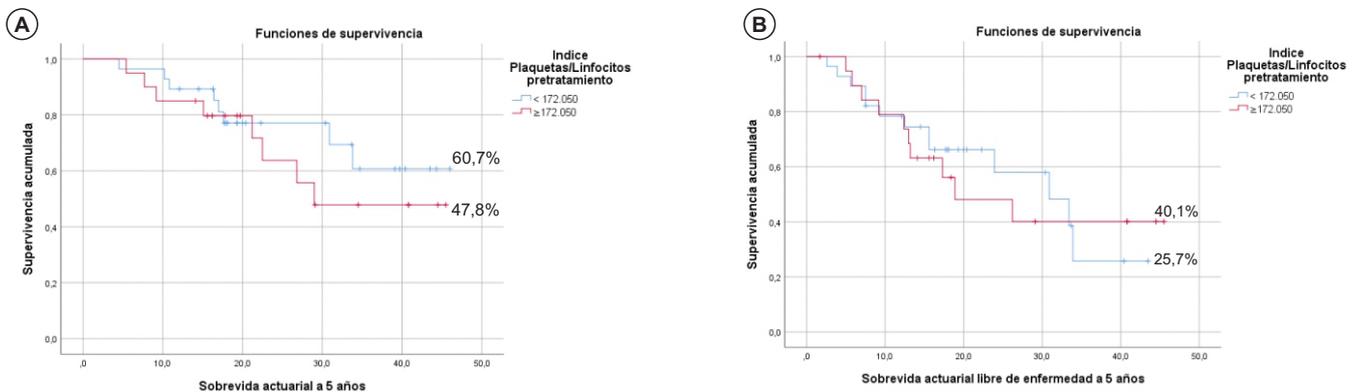
**Factores predictores del hemograma automatizado en la supervida actuarial y supervida actuarial libre de enfermedad a 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino IIB-IVA durante el periodo 2015-2017**



**Figura 5**  
Supervida actuarial libre de enfermedad a 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino IIB-IVA durante el periodo 2015-2017 según índice Neutrófilos/Linfocitos pretratamiento. A: Supervida actuarial. B: Supervida actuarial libre de enfermedad



**Figura 6**  
Supervida actuarial libre de enfermedad a 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino IIB-IVA durante el periodo 2015-2017 según leucocitos pretratamiento. A: Supervida actuarial. B: Supervida actuarial libre de enfermedad



**Figura 7**  
Supervida actuarial libre de enfermedad a 5 años en pacientes con cáncer de cuello uterino IIB-IVA durante el periodo 2015-2017 según índice Plaquetas/Linfocitos pretratamiento. A: Supervida actuarial. B: Supervida actuarial libre de enfermedad

**Hemoglobina pretratamiento:** Se dividió a las pacientes con hemoglobina pretratamiento  $>11,5\text{g/dL}$  y  $\leq 11,5\text{gr/dL}$  alcanzando una tasa de sobrevida actuarial a 5 años de 54,5% y 52,4% respectivamente ( $p=0,575$ ) (Fig. 2A) y una tasa de sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años de 45,2% y 20,8% respectivamente ( $p=0,083$ ) con tendencia a la significancia (Fig. 2B).

**Leucocitos pretratamiento:** Según los niveles de leucocitos pretratamiento  $<9000\ \mu\text{L}$  y  $\geq 9000\ \mu\text{L}$  presentaron una tasa de sobrevida actuarial a 5 años de 61,6% y 40,6% respectivamente ( $p=0,188$ ) (Fig. 3A), y una sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años de 44,6% y 13,3% respectivamente ( $p=0,064$ ) con tendencia a la significancia (Fig. 3B).

**Plaquetas pretratamiento:** Según el nivel de plaquetas pretratamiento  $<350000\ \mu\text{L}$  y  $\geq 350000\ \mu\text{L}$  tuvieron una sobrevida actuarial a 5 años de 64,8% y 36,8% respectivamente ( $p=0,125$ ) (Fig. 4A), y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años de 38,7% y 30,3% respectivamente ( $p=0,228$ ) (Fig. 4B).

**Índice Neutrófilos/linfocitos pretratamiento:** Las pacientes que presentaban índice Neutrófilos/linfocitos  $<2,5$  y  $\geq 2,5$  presentaron una sobrevida actuarial a 5 años de 58,9% y de 48,4% respectivamente ( $p=0,140$ ) (Fig. 5A), y sobrevida actuarial libre de enfermedad de 35,8% y 29,5% ( $p=0,079$ ) con tendencia a la significancia (Fig. 5B).

**Neutrófilos pretratamiento:** Las pacientes presentaban neutrófilos pretratamiento  $\leq 7500\ \mu\text{L}$  y  $>7500\ \mu\text{L}$  tuvieron una sobrevida actuarial a 5 años de 54,4% y 66,7% respectivamente ( $p=0,554$ ) (Fig. 6A), y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años de 38,9% de 0% ( $p=0,026$ ) siendo estadísticamente significativo (Fig. 6B).

**Índice de Plaquetas/Linfocitos pretratamiento:** Las pacientes tenían un índice de Plaquetas/Linfocitos  $<172,050$  y  $\geq 172,050$  tuvieron una tasa de sobrevida actuarial a 5 años de 60,7% y 47,8% respectivamente ( $p=0,422$ ) (Fig. 7A), sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años de 25,7% y 40,1% respectivamente ( $p=0,851$ ) (Fig. 7B).

## DISCUSIÓN

El cáncer de cuello uterino es la segunda neoplasia más frecuente a nivel mundial y nacional después del cáncer de mama, sin embargo, ocupa el primer lugar en La Libertad; traduciéndose esto en muchos años de vida potencialmente perdidos<sup>(2-4,13)</sup>.

En cuanto a nuestra serie de 48 pacientes se mostró una mayor frecuencia de los estadios clínicos IIB (77,1%) y el IIIB (20,8%) que coincide con el registro hospitalario de cáncer IREN Norte que al momento del diagnóstico se mostraba mayor frecuencia en el estadio II y III a diferencia del I y el IV<sup>(4)</sup>. En cuanto a la edad de las pacientes estuvo comprendida entre 32 a 77 años, siendo variada. Ambos hechos podrían reflejar que si bien hay métodos de prevención, detección y seguimiento; el tamizaje cervicouterino no llega a una cobertura óptima la cual debería ser superior al 70%, en la región La Libertad para el año 2010 la cobertura fue solo del 9,0% y según Registro Hospitalario de Cáncer de ESSALUD a

nivel nacional el diagnóstico por tamizaje al 2019 fue de 29,8% y la cobertura de tamizaje por Papanicolaou fue de 20%, por lo que la mayoría de los casos son detectados en estadios avanzados y en edades avanzadas<sup>(14,15)</sup>. Debido a que la mayoría son diagnosticados en estadios avanzados, estas son tratadas con quimiorradioterapia, por lo cual recae la importancia en identificar a los factores predictores de sobrevida; para así identificar a las pacientes con alto riesgo.

La sobrevida actuarial a 5 años en la población global de esta serie fue 54,5%, mientras que la sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años fue de 34,6%. La anemia asociada confiere bajos niveles de oxígeno a nivel tumoral, generando zonas de hipoxemia lo que se traduce en una menor producción de radicales libres, menor daño y menor muerte de células tumorales durante la radioterapia<sup>(16)</sup>. En nuestro estudio las pacientes con anemia antes del tratamiento presentaron una menor sobrevida actuarial a 5 años (52,4% vs 54,5%) sin embargo, no fue estadísticamente significativa ( $p=0,575$ ), y menor sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años (20,8% vs 45,2%) que presentó una tendencia a la significancia ( $p=0,083$ ). Si bien algunos estudios como de Koullis et al<sup>(6)</sup> de 257 pacientes tratadas con quimiorradioterapia encontraron que tanto la anemia pretratamiento como durante el tratamiento se asociaron significativamente con un peor pronóstico a 5 años de sobrevida global y sobrevida libre de progresión. Otro estudio con mayor tamaño poblacional realizado por Bishop et al<sup>(17)</sup> realizan un análisis de sobrevida en 2454 pacientes con cáncer de cuello uterino estadio FIGO IA-III encontrando que la anemia ( $< 10\text{g/dL}$ ) no se correlacionó con el resultado final de la sobrevida específica de enfermedad, supervivencia libre de recurrencia central y aquella libre de metástasis a distancia luego de la quimiorradioterapia, debido a que las pacientes presentaban niveles de hemoglobina más bajos durante el tratamiento que antes del tratamiento; mientras que los niveles bajos durante el tratamiento se correlacionaba con un pronóstico adverso en la sobrevida.

La leucocitosis es una respuesta inflamatoria sistémica, si bien su mecanismo no está aclarado, se cree que los niveles elevados de citocinas inflamatorias y factores de crecimiento crean un microambiente que promueven la carcinogénesis y la progresión tumoral, además las células supresoras derivadas de mieloides disminuyen la actividad de los linfocitos citotóxicos<sup>(7)</sup>. En nuestra serie, en relación a las pacientes con leucocitosis pretratamiento, si bien presentaron una menor sobrevida actuarial a 5 años (40,6% vs 61,6%), no fue significativamente estadístico como factor predictor ( $p=0,188$ ); además presentaron una menor sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años (13,3% vs 44,6%) mostrando una tendencia a la significancia ( $p=0,064$ ). A diferencia de los estudios como en el de Mabuchi et al (18) quienes estudiaron 258 pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con radioterapia, encuentran que la leucocitosis asociada al tumor se presentó en el 14,3% de las pacientes siendo un factor independiente de sobrevida, y Cho et al<sup>(7)</sup> encontraron que la leucocitosis relacionada al tumor definida como 2 o más valores de leucocitosis antes o durante el tratamiento de 2456 pacientes se encontraba solo en el 16%, y se relacionó a una menor sobrevida global y menor sobrevida libre de falla locoregional, revelando la naturaleza agresiva de los cánceres de cuello uterino que presentan leucocitosis asociada al tumor y Escande et al analizan a 113

pacientes con quimioradioterapia concomitante IVB mostrando que es un factor independiente de peor sobrevida libre de falla local<sup>(9)</sup>.

Las células tumorales producen interleucina 6 (IL 6) estimulan la síntesis de trombopoyetina hepática generando trombocitosis, las plaquetas activas estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos a nivel tumoral además de la invasión y metástasis debido a que las protege contra la detección del sistema inmune<sup>(8,19,20)</sup>. En el presente trabajo, observamos que las pacientes con trombocitosis pretratamiento presentan una menor tasa de sobrevida actuarial a 5 años (36,8% vs 64,8%) y sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años (30,3% vs 38,7%) a 5 años; sin embargo, ambos no fueron estadísticamente significativos ( $p=0,125$ ,  $p=0,228$ ). A diferencia de nuestros resultados, Kozasa et al<sup>(6)</sup> evalúan a 684 pacientes de las cuales el 12,7% presentaba trombocitosis y estas se relacionaban con una menor sobrevida libre de progresión y sobrevida global, encontrando que eran factores pronósticos independientes. Además, Kawano et al<sup>(19)</sup> encontró que el 14%<sup>(39)</sup> presentaban trombocitosis pretratamiento se asociaba a una menor sobrevida global y Koulis et al<sup>(6)</sup> reportó que de 257 pacientes el 24,5% de las pacientes presentaban trombocitosis pretratamiento que fueron tratadas con quimioradioterapia radical y que se asoció menores tasas de sobrevida y sobrevida libre de progresión a 5 años.

En la neutrofilia también se encuentra una mayor concentración de células mieloides intratumorales que facilitan la progresión y resistencia a la radioterapia<sup>(9)</sup>. Además, la linfopenia se relaciona con un peor pronóstico debido a que estos son los responsables de identificar y destruir las células tumorales, además de demostrar el pobre estado general de la paciente<sup>(21)</sup>. Las pacientes que presentaban Índice Neutrófilos/Linfocitos alto pretratamiento presentaron una menor sobrevida actuarial a 5 años (48,4% vs 58,9%) sin ser estadísticamente significativo ( $p=0,140$ ) y menor sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años (29,5% vs 35,8%) con tendencia a la significancia ( $p=0,079$ ). Por otro lado, los estudios como de Cho et al<sup>(7)</sup> encontraron que el índice Neutrófilo/Linfocito alto se asoció con peor pronóstico de sobrevida, Prabawa et al<sup>(12)</sup> analizaron a 282 pacientes donde evidenciaron que el índice Neutrófilo/Linfocito fue predictor de estadio avanzado en cáncer de cérvix y Mizunuma et al<sup>(11)</sup> encontraron que 35 de 56 pacientes de cáncer de cuello uterino tratadas con quimioradioterapia concurrente presentaban un índice Neutrófilo/Linfocito alto demostrando que este era un factor significativo como pronóstico de sobrevida global y sobrevida libre de progresión.

En cuanto a las que presentaban neutrofilia pretratamiento se observó una mayor tasa de sobrevida actuarial a 5 años (66,7% vs 54,4%) no siendo estadísticamente significativo ( $p=0,554$ ), pero con una menor tasa de sobrevida actuarial libre de enfermedad a los 5 años (0% vs 38,9%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,026$ ) por lo tanto es un factor predictor de sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años. Este resultado concordaría con el estudio de Escande et al<sup>(9)</sup> en el que encontró que la neutrofilia era un factor pronóstico significativo de sobrevida libre de falla local pero no se relacionó con la sobrevida

global.

Si bien todas nuestras pacientes presentaron niveles de linfocitos pretratamiento  $> 639 \mu\text{L}$ ; hay estudios como el cohorte Coreano<sup>(22)</sup> que evidencio que la linfopenia grado 4 medido durante el tratamiento era un factor pronóstico de sobrevida específica de enfermedad a 5 años y sobrevida libre de progresión a 3 años, y en otro estudio por Cho et al<sup>(10)</sup> concluyen que la linfopenia y anemia simultánea en la segunda semana de tratamiento es un factor pronóstico de sobrevida específica de enfermedad y sobrevida libre de enfermedad.

Las pacientes con índice Plaquetas/Linfocitos altos pretratamiento  $\geq 172,050$  tuvieron una menor tasa de sobrevida actuarial a 5 años (47,8% vs 60,7%) y una mayor sobrevida actuarial libre de enfermedad a 5 años (40,1% vs 25,7%), sin embargo, ambos no fueron estadísticamente significativos. En el estudio de Kozasa et al<sup>(6)</sup> que incluyo a un mayor número de pacientes, 684 con estadio clínico I al IVB, de tipo histológico carcinoma de células escamosas y no carcinoma de células escamosas, ya sea tratadas con cirugía, quimioradioterapia concurrente, radioterapia o quimioterapia; encontraron que un índice elevado de Plaquetas/Linfocitos (obtenido mediante la curva ROC) fue un factor de riesgo independiente para sobrevida global y sobrevida libre de progresión. Por otro lado, Prabawa et al<sup>(12)</sup> en un estudio de 282 pacientes tanto de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma, refieren que un índice elevado de Plaquetas/Linfocitos pretratamiento se asoció como factor de riesgo para cáncer de cérvix invasivo.

En cuanto a los resultados en nuestro estudio podemos ver que la neutrofilia es un factor pronóstico de sobrevida libre de enfermedad a 5 años. Si bien en las variables se evidencio una menor sobrevida, y dos una mayor sobrevida estas no fueron estadísticamente significativas, sin embargo, la anemia, leucocitosis, índice Neutrófilos/Linfocitos alto presentaron una tendencia a la significancia en la sobrevida libre de enfermedad a 5 años; lo cual se podría esclarecer su utilidad como pronóstico realizando estudios con un mayor tamaño muestral.

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

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(1): 7-30.
2. International Agency for Research on Cancer. Cancer today [Internet]. [citado 23 de julio de 2020]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
3. Payet E, Pérez P, Poquioma E, Diaz E. Registro de Cancer de Lima Metropolitana 2010-2012. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Vol 5: 1-173.
4. Yache E, Morales M. Registro Hospitalario IREN norte Informe 2017. 2017: 1-58.
5. Smith S, Prewett S. Principles of chemotherapy and radiotherapy. *Obstet Gynaecology and Reproductive Medicine.* 2017; 27(7):206-12.
6. Koulis T, Kornaga E, Banerjee R, Phan T, Ghatage P, Magliocco A,

- et al. Anemia, leukocytosis and thrombocytosis as prognostic factors in patients with cervical cancer treated with radical chemoradiotherapy: A retrospective cohort study. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2017; 4: 51-6.
7. Cho Y, Kim KH, Yoon HI, Kim GE, Kim YB. Tumor-related leukocytosis is associated with poor radiation response and clinical outcome in uterine cervical cancer patients. *Ann Oncol*. 2016; 27(11): 2067-74
  8. Kozasa K, Mabuchi S, Komura N, Yokoi E, Hiromasa K, Sasano T, et al. Comparison of clinical utilities of the platelet count and platelet-lymphocyte ratio for predicting survival in patients with cervical cancer: a single institutional study and literature review. *Oncotarget*. 2017; 8(33): 55394-404.
  9. Escande A, Haie-Meder C, Maroun P, Gouy S, Mazeron R, Leroy T, et al. Neutrophilia in locally advanced cervical cancer: A novel biomarker for image-guided adaptive brachytherapy? *Oncotarget*. 2016; 7(46): 74886-94.
  10. Cho O, Chun M, Oh Y-T, Noh OK, Chang S-J, Ryu H-S, et al. Prognostic implication of simultaneous anemia and lymphopenia during concurrent chemoradiotherapy in cervical squamous cell carcinoma. *Tumor Biology*. 2017; 39(10): 1-9.
  11. Mizunuma M, Yokoyama Y, Futagami M, Aoiki M, Takai Y, Mizunuma H. The pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts therapeutic response to radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015: 1-8.
  12. Prabawa I, Bharghah A, Liwang F, Tandio D, Tandio A, Lestari A, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as a Predictive Value of Hematological Markers in Cervical Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20 (3): 863-868.
  13. Gaffney D, Hashibe M., Kepka D., Maurer K., Werner T.. Too many women are dying from cervix cancer: Problems and solutions. *Gynecologic Oncology*. 2018; 151(3):547-54.
  14. Albújar-Baca P. El tamizaje citológico del cáncer cérvicouterino en la Región La Libertad, 2010. 2013; 30(1): 10-3.
  15. Medina KP-A, Román-Vargas H, Díaz-Vélez C. ¿es óptima la cobertura de tamizaje de cáncer de cérvix en el seguro social del Perú?. *Revista Venezolana de Oncología*. 2020; 32(3): 198-9.
  16. Flores-Balcázar C, Rosales-Pérez S. Anemia y radioterapia: papel de los agentes eritropoyéticos. 2014; 10(1:13): 1-7.
  17. Bishop A, Allen P, Klopp A, Meyer L, Eifel P. Relationship Between Low Hemoglobin Levels and Outcomes After Treatment With Radiation or Chemoradiation in Patients With Cervical Cancer: Has the Impact of Anemia Been Overstated? *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2015; 91(1): 1-10.
  18. Mabuchi S, Matsumoto Y, Kawano M, Minami K, Seo Y, Sasano T, et al. Uterine Cervical Cancer Displaying Tumor-Related Leukocytosis: A Distinct Clinical Entity With Radioresistant Feature. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014;106(7): 1-11.
  19. Kawano M, Mabuchi S, Matsumoto Y, Sasano T, Takahashi R, Kuroda H, et al. Prognostic Significance of Pretreatment Thrombocytosis in Cervical Cancer Patients Treated With Definitive Radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25(9): 1656-62.
  20. Sharma D, Singh G. Thrombocytosis in gynecological cancers. *J Can Res Ther*. 2017; 13(2): 193-7.
  21. Wu E, Oduyebo T, Cobb L, Cholakian D, Kong X, Fader A, et al. Lymphopenia and its association with survival in patients with locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2016; 140(1): 76-82.
  22. Cho O, Chun M, Chang S-J, Oh Y-T, Noh OK. Prognostic Value of Severe Lymphopenia During Pelvic Concurrent Chemoradiotherapy in Cervical Cancer. *Anticancer research*. 2016; 36: 3541-8.