

Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con cáncer cervicouterino infiltrante tratadas con radioterapia y quimioterapia concomitante

Prognostic factors related to mortality in patients with infiltrating cervical cancer treated with radiotherapy and concomitant chemotherapy

Victor Ernesto González-Velázquez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9756-8257>

Elys María Pedraza-Rodríguez² <https://orcid.org/0000-0002-6521-1541>

Lissi Lisbet Rodríguez-Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0001-8921-9655>

Sergio Marcelino Santana-Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-9364-8046>

Serafín Palmas-Mora³ <https://orcid.org/0000-0002-9295-6610>

José Carlos Villazón-Curbelo⁴ <https://orcid.org/0000-0003-3251-5773>

¹ Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara. Cuba.

² Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara. Cuba.

³ Hospital Universitario Ginecobstétrico Mariana Grajales. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara. Cuba.

⁴ Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. Cienfuegos. Cuba.

* **Autor para correspondencia:** Correo electrónico: glezvictorernesto@gmail.com

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

RESUMEN

Introducción: el cáncer cervicouterino constituye una de las primeras causas de mortalidad en el sexo femenino. La determinación de factores pronósticos de mortalidad es una temática que carece de debate en la literatura científica.

Objetivo: determinar los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con cáncer cervicouterino infiltrante tratadas con radioterapia y quimioterapia concomitante. **Métodos:** estudio observacional de cohorte retrospectivo en pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino infiltrante en el periodo comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2015, tratadas en el Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. La cohorte expuesta quedó constituida por las pacientes fallecidas a los tres años del diagnóstico (n=60) y la cohorte no expuesta por pacientes vivas a dicho plazo (N=60). **Resultados:** a través del análisis multivariado de regresión de Cox se determinó que el tamaño tumoral ≥ 4

cm ($p=0,000$; HR: 9,544; IC: 4,654 - 12,254), la afectación parametrial ($p=0,002$; HR: 5,012; IC: 2,100 - 9,213), la afectación ganglionar ($p=0,008$; HR: 2,066; IC: 1,210 - 3,527) y valores de hemoglobina nadir < 11 g/dl ($p=0,024$; HR: 2,005; IC: 1,095 - 3,675) como factores pronósticos de mortalidad. **Conclusiones:** la identificación de factores pronósticos de mortalidad favorece la estratificación adecuada a pacientes con mayor probabilidad de fallecer en los tres años posteriores al diagnóstico, y de orientar una mejor conducta terapéutica.

Palabras Clave: cáncer cervicouterino; factores pronósticos; radioterapia; quimioterapia

ABSTRACT

Introduction: cervical cancer is one of the first causes of mortality in females. The determination of the prognostic factors has not been widely addressed in the scientific literature.

Objective: to determine the prognostic factors related to mortality in patients with infiltrating cervical cancer treated with concomitant radiotherapy and chemotherapy.

Methods: observational, retrospective cohort study in patients with a diagnosis of infiltrated cervical cancer in the period from January 2010 to December 2015, treated at the Celestino Hernández Robau University Hospital. The exposed cohort was constituted by the patients who died three years after diagnosis ($n=60$) and the cohort not exposed by live patients within this period ($N=60$).

Results: through the multivariate Cox regression analysis, it was determined that the tumor size ≥ 4 cm ($p = 0,000$; HR: 9.544, CI: 4.654 - 12.254), parametrial involvement ($p = 0,002$, HR: 5,012, CI: 2,100 - 9,213), lymph node involvement ($p = 0,008$, HR: 2.066, CI: 1.210 - 3.527) and nadir hemoglobin values <11 g/dl ($p = 0.024$, HR: 2.005, CI: 1.095 - 3.675) as factors published mortality.

Conclusions: the identification of mortality prognostic factors favors the stratification of patients with greater probability of dying in the three years after diagnosis and the best therapeutic orientation.

MeSH: cervical cancer; prognostic factors; radiotherapy; chemotherapy

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino es una enfermedad de progresión lenta, se desarrolla como consecuencia de la infección persistente ocasionada por alguno de los tipos de virus del papiloma humano (VPH) identificados como de alto riesgo y vinculados con este cáncer; ocasionan gradualmente lesiones epiteliales en la región cervical que pueden evolucionar a lesiones malignas.⁽¹⁾

La infección VPH de alto riesgo es una condición necesaria para el desarrollo de una lesión cervical, pero solo una fracción de las lesiones precursoras progresan a

cáncer invasor. Esto implica que se requiere la presencia de factores adicionales para aumentar las probabilidades de progresión a cáncer invasor.⁽²⁾

En un estudio publicado en el año 2010, se evaluó la infección por VPH en 10 575 pacientes con confirmación histológica de cáncer cervicouterino infiltrante pertenecientes a 38 países (Asia, Europa, América Latina y el Caribe, América del Norte, Oceanía y África Subsahariana) y los resultados revelaron que el 85 % de las pacientes fueron positivas a ADN del VPH. Los ocho serotipos más comunes de VPH detectados fueron: 16, 18, 33, 35, 45, 52 y 58; la incidencia combinada de ellos en las pacientes infectadas resultó de 91%.⁽³⁾

Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer cervicouterino es el cuarto cáncer más común en las mujeres, con un reporte de aproximadamente 528 000 casos nuevos y 266 000 fallecimientos por esta causa cada año.⁽⁴⁾

En América Central y América del Sur, el cáncer cervicouterino ocupa el segundo y tercer lugar dentro de las enfermedades oncológicas más frecuentes en el sexo femenino. A pesar del ligero descenso de su incidencia en la última década en países como Argentina, Brasil, Chile y Costa Rica, las tasas de mortalidad se han incrementado y permanecen estables en muchos países de estas regiones. Una notable disminución en su mortalidad fue percibida durante la década de 1990 en las mayores de 25 años en Chile y Costa Rica ⁽⁵⁾, hecho que pudo estar condicionado por la incorporación de programas de pesquisaje y detección precoz.

En Cuba, existe un Programa de diagnóstico precoz del cáncer cervicouterino ⁽⁶⁾ desde el año 1968 como parte de las actividades que destacan a la nación en el campo de la atención primaria de salud; está integrado por tareas que contemplan desde la toma de la muestra para evaluación citológica a toda fémina mayor de 25 años, hasta el seguimiento de las pacientes diagnosticadas y tratadas para una evaluación y control posterior, con un plazo no menor a cinco años.

A pesar de todos los esfuerzos y la implementación de intervenciones dirigidas a su prevención, esta afección ocupa la quinta causa de muerte dentro de las enfermedades oncológicas en Cuba, en el año 2018 se reportaron 548 defunciones que obedecen a su causa, para una tasa de 9,7 por cada 100 000 habitantes.⁽⁷⁾

En Villa Clara se han realizado varios estudios ^(8, 9) que confirman una alta frecuencia de enfermedades malignas ginecológicas, lo cual afecta significativamente la calidad de vida y constituye una causa de años de vida potencialmente perdidos en mujeres.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) establece su clasificación de acuerdo con la diseminación local o sistémica de los tumores del cuello del útero en los estadios I-B1 a IV-B. El tumor clasificado en estadio I-B1

presenta una lesión clínica visible menor o igual a 4 cm en su diámetro mayor, mientras el tumor en estadio IV-B se extiende más allá de la pelvis o invade la mucosa vesical o rectal, con metástasis a distancia (peritoneales, ganglionares mediastínicas, supraclaviculares y paraaórticas, pulmonares, hepáticas, óseas).⁽¹⁰⁾

Tratamientos establecidos para los estadios de la enfermedad⁽¹¹⁾

- Estadios iniciales: exéresis del tumor (los métodos más empleados son la histerectomía tradicional y la técnica de Wertheim–Meigs).
- Estadio IB: se consideran dos opciones terapéuticas que incluye el tratamiento quirúrgico con radioquimioterapia neoadyuvante o la radioterapia (teleterapia y braquiterapia) con quimioterapia concomitante basada en la utilización de cisplatino.

Actualmente, los mejores resultados en cuanto a la supervivencia de las pacientes han sido reportados con el uso de la radioterapia combinada con quimioterapia concomitante, la cual sensibiliza las células cancerígenas, las convierte en células diana y condiciona la apoptosis.

La aplicación de la braquiterapia reduce significativamente la radiotoxicidad, el daño a los tejidos sanos y aumenta el volumen de radiación a la zona afectada.⁽¹²⁾

La combinación de radioquimioterapia es recomendada por el Instituto Nacional de Oncología y desde hace dos décadas continúa siendo la más utilizada como tratamiento estándar.

Existe una vacuna contra el VPH que se ha implementado en países de América Latina, que es la región en desarrollo más avanzada en su utilización pero los sistemas para su monitoreo son débiles, se suma además una escasez de datos de cobertura disponibles.⁽¹³⁾

La determinación de los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con cáncer cervicouterino permitiría proponer un tratamiento más oportuno en las que posean mayor riesgo, ya sea de índole preventivo o curativo; en función de esto se proyecta esta investigación y el fundamento de su importancia.

El objetivo del presente estudio se enfocó en determinar los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con cáncer cervicouterino infiltrante tratadas con radioterapia y quimioterapia concomitante.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectivo en el Hospital Universitario Celestino Hernández Robau de la provincia de Villa Clara, Cuba. La población estuvo constituida 169 pacientes diagnosticadas de cáncer cervicouterino infiltrante en el período comprendido de enero de 2010 a diciembre de 2015 que no hayan sido sometidas a intervención quirúrgica como parte del tratamiento propio de este tipo de cáncer, y que recibieron tratamiento con

radioterapia y quimioterapia concomitante en el período de estudio. El tratamiento fue llevado a cabo por médicos oncólogos y radioterapeutas, quienes también llevaron a cabo el seguimiento de las pacientes en las consultas multidisciplinarias de la institución de acuerdo con los protocolos establecidos. Se evaluó la mortalidad de las pacientes a los 3 años del diagnóstico, por lo que se tuvo en cuenta el estado hasta diciembre de 2018.

Se seleccionó una muestra de 120 pacientes en dos grupos: la cohorte expuesta quedó constituida por las pacientes fallecidas a los tres años del diagnóstico (n=60) y la cohorte no expuesta por pacientes vivas a dicho plazo (N=60) seleccionadas al azar mediante un muestreo aleatorio simple. Se escogió este tamaño muestral en la cohorte no expuesta para garantizar la existencia de una relación 1:1 y así eliminar los sesgos inherentes a la selección.

Se excluyeron de la investigación las pacientes en las que se desconociera su estado a los tres años del diagnóstico, así como aquellas que fallecieron por causas ajenas a la enfermedad oncológica o a su tratamiento.

Todas las variables fueron evaluadas posterior al diagnóstico. Como variables independientes según antecedentes y formas clínicas: edad, número de partos eutócicos, enfermedad cervical previa, forma clínica de presentación. Según características clínicas al diagnóstico: escala de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) al diagnóstico, estadio al diagnóstico, afectación parametrial al diagnóstico, afectación ganglionar al diagnóstico, histología, tamaño tumoral. Según complementarios y tratamiento: valor de hemoglobina al diagnóstico, valor de hemoglobina nadir, tiempo de radioterapia, dosis de radioterapia, ciclos de quimioterapia. El estado a los tres años del diagnóstico fue establecido como variable dependiente o de respuesta.

La información se recolectó a través de las historias clínicas de las pacientes que integraron la muestra (fuente primaria de información), solicitadas previamente al Departamento de Archivo y Estadística de la Institución.

La datos obtenidos fueron almacenados y procesados en el *Statistical Package for Social Sciences* versión 21.0 para Windows. Para determinar las diferencias entre los grupos establecidos, según variables cualitativas, se usó el test estadístico de Chi cuadrado basado en su hipótesis de homogeneidad, y la prueba de Fisher según correspondiera. Las medias de las variables cuantitativas fueron comparadas a través de la prueba t de Student de comparación de medias para grupos independientes en aquellas variables que presentaron una distribución normal (fue probada la normalidad a través la prueba de Kolmogorov Smirnov). Las variables cuantitativas que no se distribuyeron normalmente fueron comparadas a través de la prueba U de Mann Whitney. Se valoraron las diferencias entre variables como estadísticamente significativas cuando el valor de la significación asintótica bilateral resultó ser inferior a 0,05 ($p < 0,05$). Se valoró la

capacidad predictiva de las variables cuantitativas con significación estadística para predecir mortalidad mediante el estadístico C, área bajo la curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). En general, un modelo con un estadístico $C > 0,70$ posee capacidad predictiva. Se realizó la regresión de Cox para determinar las variables que constituyeron factores pronósticos de mortalidad, en este análisis multivariado fueron incluidas aquellas variables cualitativas que en el análisis bivariado presentaron un valor de $p \leq 0,05$ y las que demostraron capacidad predictiva en el análisis de la curva ROC, todas clasificadas como dicotómicas. Se trabajó con una confiabilidad del 95%.

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución, bajo los principios éticos de Beneficencia, no Maleficencia, Justicia y Autonomía.

RESULTADOS

La media de edad fue mayor en la cohorte expuesta, aunque la diferencia entre las medias no resultó ser estadísticamente significativa. En cuanto al número de partos eutócicos, no existió relación significativa entre las categorías, pero resultó la variable con menor nivel de significación asintótica bilateral ($p=0,090$). No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las distintas formas clínicas de presentación (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de pacientes según antecedente de enfermedad cervical, paridad y formas clínicas de presentación.

Variables	Total N=120 (%)	Grupo fallecidas n=60 (%)	Grupo vivas n=60 (%)	p
Edad^a	52,25±12,12	55±9,15	49,4±14,03	0,064
< 60 años	79 (65,8)	38 (63,3)	41 (68,3)	0,701
≥ 60 años	41 (34,2)	22 (36,7)	19 (31,7)	
Partos eutócicos				
< 2	102 (85)	45 (75)	57 (95)	0,090
2 - 3	12 (10)	10 (16,7)	2 (3,3)	
≥ 4	6 (5)	5 (8,3)	1 (1,7)	
Enfermedad cervical previa				
Si	10 (8,3)	7 (11,7)	3 (5)	0,322
No	110 (91,7)	53 (88,3)	57 (95)	
Forma clínica de presentación				
Asintomático (citología de control)	13 (10,8)	7 (11,7)	6 (10)	0,491
Sangrado vaginal	94 (78,3)	44 (73,3)	50 (83,3)	
Dolor	7 (5,8)	5 (8,3)	2 (3,3)	
Flujo vaginal sanguinolento	6 (5)	4 (6,7)	2 (3,3)	
Fuente: historias clínicas. ^a Resultado expresado como media±DE ^b Estadísticamente significativo				

En cuanto a la distribución de pacientes según características clínicas al diagnóstico, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ambas

cohortes en cuanto al estado general según la escala ECOG ($p=0,000$). De igual forma sucedió con el estadio tumoral ($p=0,001$), la afectación parametrial ($p=0,000$) y la afectación ganglionar ($p=0,000$), ambas al inicio del diagnóstico. En el análisis del tamaño tumoral también se detectaron diferencias representativas entre las medias ($p=0,000$), y en el análisis cualitativo de esta variable se obtuvo que los tumores diagnosticados mayores a 4 cm se relacionaron significativamente con la cohorte expuesta ($p=0,000$) (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de pacientes según características clínicas al diagnóstico.

Variables	Total N=120 (%)	Grupo fallecidas n=60 (%)	Grupo vivas n=60 (%)	p
Estado general (escala ECOG)				
ECOG ₀	4 (3,3)	3 (5)	1 (1,7)	0,000 ^b
ECOG ₁	9 (7,5)	6 (10)	3 (5)	
ECOG ₂	73 (60,8)	17 (28,3)	56 (93,3)	
ECOG ₃	34 (28,3)	34 (56,7)	0 (0)	
Estadio al diagnóstico (FIGO)				
IB1 a II-A	8 (6,7)	0 (0)	8 (13,3)	0,001 ^b
II B	89 (74,2)	38 (63,3)	50 (83,3)	
III	16 (13,3)	15 (25)	2 (3,3)	
IV-A	7 (5,8)	7 (11,7)	0 (0)	
Afectación parametrial				
Sí	112 (93,3)	59 (98,33)	53 (88,3)	0,000 ^b
No	8 (6,7)	1 (1,66)	7 (11,7)	
Sí	44 (36,7)	34 (56,7)	10 (16,7)	0,000 ^b
No	76 (63,3)	26 (43,3)	50 (83,3)	
Histología				
Carcinoma escamoso	86 (71,7)	42 (70)	44 (73,3)	0,711
Adenocarcinoma	23 (19,2)	11 (18,3)	12 (20)	
Carcinoma neuroendocrino	7 (5,8)	5 (8,3)	2 (3,3)	
Otros	4 (3,3)	2 (3,3)	2 (3,3)	
Tamaño tumoral ^a	4,63±1,04	5±1,07	4,2733±0,88	0,000 ^b
< 4,0 cm	59 (49,2)	3 (5)	56 (93,3)	0,000 ^b
≥ 4,0 cm	51 (60,8)	57 (95,0)	4 (6,7)	
Fuente: historias clínicas. ^a Resultado expresado como media±DE ^b Estadísticamente significativo				

En el análisis de los resultados de los exámenes complementarios existieron notables diferencias entre los valores de la hemoglobina al diagnóstico ($p=0,023$) y la hemoglobina nadir ($p=0$). El tiempo de tratamiento con radioterapia menor a cuatro semanas resultó asociarse elocuentemente con la cohorte expuesta ($p=0,025$) (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de pacientes según resultados de los exámenes complementarios y tratamiento.

Variables	Total N=120 (%)	Grupo fallecidas n=60 (%)	Grupo vivas n=60 (%)	p
-----------	--------------------	---------------------------------	----------------------------	---

Hemoglobina al diagnóstico ^a	11,75±1,64	11,32±1,82	12,19±1,31	0,000 ^b
< 11 g/dl	25 (20,8)	18 (30)	7 (11,7)	0,023 ^b
≥ 11 g/dl	95 (79,2)	42 (70)	53 (88,3)	
Hemoglobina nadir ^a	11,15±2,60	10,13±2,30	12,17±2,49	0,000 ^b
< 11 g/dl	66 (55)	46 (76,6)	20 (33,3)	0,000 ^b
≥ 11 g/dl	54 (45)	14 (23,3)	40 (66,7)	
Tiempo de Radioterapia (semanas) ^a	6,21±2,33	7,18±2,75	5,23±1,18	0,000 ^b
< 4 semanas	105 (87,5)	48 (80)	57 (95)	0,025 ^b
≥ 4 semanas	15 (12,5)	12 (20)	3 (5)	
Dosis de radioterapia (cGy)^a				
Externa (Tele)	4872 ± 532	4150 ± 240	4915 ± 325	0,591
Interna (Braqui)	2050 ± 623	1623 ± 732	2390 ± 643	
Dosis de Quimioterapia ^a (mg/m ² SC)	40,72±5,32	46,63±9,32	38,54±8,14	0,062
<4 ciclos	64 (53,3)	32 (53,3)	21 (35)	0,354
5-6 ciclos	56 (46,7)	28 (46,7)	39 (65)	
Fuente: historias clínicas. ^a Resultado expresado como media±DE ^b Estadísticamente significativo				

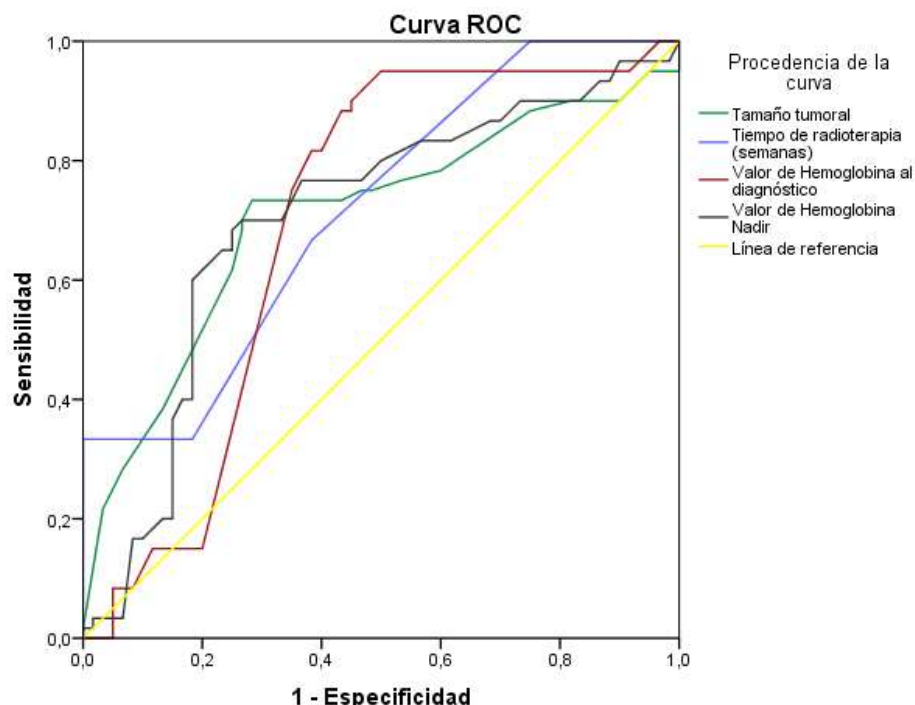
El análisis del área bajo la curva ROC de las variables cuantitativas cuyas medias resultaron ser significativamente diferentes, se observa como el valor del estadístico C correspondiente al tamaño tumoral quedó establecido en 0,706, convirtiéndolo en una aceptable capacidad predictiva. De igual manera se obtuvieron los valores del tiempo de radioterapia y el valor de la hemoglobina nadir (C=0,717 y 0,702 respectivamente), los cuales también traducen capacidad predictiva de mortalidad (Tabla 4).

Tabla 4. Áreas bajo las curvas ROC correspondientes a las variables cuantitativas que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariado.

Variables resultado de contraste	Área	Error típico	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Tamaño tumoral	0,706	0,049	0,610	0,801
Tiempo de radioterapia (semanas)	0,717	0,046	0,627	0,807
Valor de hemoglobina al diagnóstico	0,694	0,051	0,593	0,794
Valor de hemoglobina nadir	0,702	0,050	0,605	0,799
Hipótesis nula: área verdadera=0,5				
Fuente: análisis estadístico.				

En el figura 1 se muestran las curvas ROC correspondientes a las variables cuantitativas resultantes del análisis bivariado. (Figura 1)

Figura 1. Curva ROC correspondiente a la capacidad discriminatoria de las variables cuantitativas que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariado.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Fuente: tabla 4.

Los resultados del análisis multivariado de riesgos proporcionales determinaron como variables que constituyeron factores pronósticos de mortalidad a los tres años del diagnóstico las siguientes: el antecedente de tamaño tumoral ≥ 4 cm al diagnóstico ($p=0$; HR: 9,544; IC: 4,654 - 12,254), la afectación parametrial al diagnóstico ($p=0,002$; HR: 5,012; IC: 2,100 - 9,213), la afectación ganglionar al diagnóstico ($p=0,008$; HR: 2,066; IC: 1,210 - 3,527) el valor de hemoglobina nadir < 11 g/dl ($p=0,024$; HR: 2,005; IC: 1,095 - 3,675), la respuesta parcial o no respuesta al tratamiento ($p=0,001$; HR: 4,322; IC: 2,165 - 7,068) y la recidiva local o sistémica ($p = 0,018$; HR: 3,798; IC: 1,654 - 5,749). (Tabla 5)

Tabla 5. Variables predictoras de mortalidad en pacientes con cáncer cervicouterino infiltrante. Análisis de la regresión de Cox.

Variables	Coefficiente de regresión	Error típico	X ² de Wald	p	Hazar Ratio IC (95%)
Tamaño tumoral $\geq 4,0$ cm	3,653	0,610	8,922	0,000 ^b	9,544 (4,654 - 12,254)
Afectación parametrial al diagnóstico	1,546	0,441	6,387	0,002 ^b	5,012 (2,100 - 9,213)
Afectación ganglionar al diagnóstico	2,726	0,273	7,064	0,008 ^b	2,066 (1,210 - 3,527)
Hemoglobina nadir < 11 g/dl	1,696	0,696	5,073	0,024 ^b	2,005 (1,095 - 3,675)

Fuente: análisis estadístico.

^b Estadísticamente significativo

IC (95%): intervalo de confianza asintótico al 95 %

DISCUSIÓN

Entre los factores de mal pronóstico en pacientes con cáncer cervicouterino en estadios avanzados, el tamaño tumoral mayor a 4 cm, conocido como modalidad Bulkin, constituye una característica clínica que afecta significativamente la evolución de la enfermedad. En el presente estudio, el tamaño tumoral mayor o igual a 4 cm resultó ser un factor pronóstico de mortalidad.

Meng et al.⁽¹⁴⁾ obtuvo en su investigación que el tamaño tumoral menor o igual a 4 cm constituyó un factor protector en una muestra de 223 pacientes entre 29 y 79 años de edad. *Kawashima et al.*⁽¹⁵⁾ analizaron la evolución de 84 pacientes con adenocarcinoma de cuello uterino y describieron que las pacientes con tumores mayores a 45 mm al diagnóstico presentaron mayor mortalidad a los tres años y mayor frecuencia de invasión metastásica local.

Solís et al.⁽¹⁶⁾ describió que las pacientes analizadas en su investigación que presentaban lesiones de mayor tamaño, obtuvieron una menor supervivencia libre de enfermedad, afirmando que el estadio IIIB, un diámetro tumoral clínico mayor o igual a 7 cm y la no realización de braquiterapia, fueron factores asociados a pronósticos no favorables.

En cuanto a la afectación parametrial al diagnóstico, los autores del presente estudio analizaron que constituyó un factor pronóstico de mortalidad. La afectación parametrial traduce la invasión local del tumor y la posible diseminación ganglionar a distancia.

Los resultados del presente estudio no coinciden con los de *Isohashi et al.*⁽¹⁷⁾ porque en su investigación de cohorte multicéntrica en 96 pacientes se determinó que la afectación parametrial no constituyó un factor pronóstico de mortalidad ni de recidiva; sin embargo, describen que la presencia de esta característica sí aumenta la probabilidad de fallecer en 1,9 veces.

Pérez et al.⁽¹⁸⁾ establecieron que el tamaño tumoral y la metástasis a parametrio resultaron factores pronósticos independientes, y su combinación también constituyó un factor pronóstico de mortalidad, coincidentemente con nuestra investigación.

Aldaz-Roldán et al.⁽¹⁹⁾ en un estudio publicado en el año 2017, afirman que el estadio clínico en las pacientes con cáncer de cuello uterino es uno de los principales factores que determinan la supervivencia global, la supervivencia libre de recaída y la supervivencia libre de progresión. El adecuado estadiamiento puede estar vinculado a la estimación del pronóstico de las pacientes. En el presente estudio se demostró que existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los estadios de la FIGO ($p=0,001$); sin embargo, dicha variable no demostró capacidad predictiva en el análisis multivariado.

La afectación ganglionar en el cáncer cervicouterino resulta siempre un factor de mal pronóstico ⁽¹⁷⁾, paralelamente con los resultados de la presente investigación, se obtuvo que la presencia de adenopatías al diagnóstico se asoció significativamente con la mortalidad, resultando un factor pronóstico de la misma.

Yagi et al.⁽²⁰⁾ establecieron en su estudio que la presencia de adenopatías linfáticas locales y regionales se asociaron significativamente con una disminución de la sobrevida global a los cinco y diez años.

Zhang et al.⁽²¹⁾ en un estudio realizado a 89 pacientes con cáncer cervicouterino tratadas con radioterapia, obtuvo que las pacientes con adenopatías al inicio del diagnóstico, además de presentar menor tiempo de sobrevida global, también se asociaron con la mortalidad en los primeros cinco años del diagnóstico.

Las cifras de hemoglobinas posteriores al tratamiento con radioterapia se asocian a la hemoglobina basal de cada individuo.⁽²²⁾ La destrucción de los hematíes por las radiaciones causa un importante descenso en su cuantía, lo que desencadena manifestaciones humorales que responden a un síndrome anémico y sus manifestaciones consecuentes en pacientes oncológicos e inmunodeprimidos.

Ji et al.⁽²³⁾ describe la aparición de la toxicidad hematológica con la disminución de la sobrevida global, así como con la mortalidad en los primeros tres años del diagnóstico. En el presente estudio los valores de hemoglobina nadir inferiores a 11 g/dl constituyeron un factor pronóstico de mortalidad en las pacientes.

Pérez et al.⁽¹⁸⁾ afirma que los valores altos hemoglobina nadir constituyen un factor predictivo independiente de alcanzar una respuesta clínica completa, obteniendo además que sus concentraciones por debajo de 11 g/dl constituyen un factor pronóstico de mortalidad de manera independiente, y asociado con otras variables como el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y la afectación parametrial al diagnóstico.

Los factores determinados como predictores de mortalidad en el presente estudio reflejan una mayor agresividad del tumor, así como un mayor nivel de diseminación local y a distancia conjuntamente con la afectación del sistema hematopoyético y, por tanto, del sistema inmunitario, lo que compromete de antemano la evolución de pacientes tratadas con dosis altas de radioterapia y quimioterapia.

CONCLUSIONES

El tamaño tumoral mayor o igual a 4 cm, la afectación parametrial al diagnóstico, la afectación ganglionar al diagnóstico y la hemoglobina nadir menor a 11 g/dl constituyen factores pronósticos de mortalidad en pacientes con cáncer cervicouterino infiltrante tratadas con radioterapia y quimioterapia concomitante. Su identificación temprana puede contribuir a lograr una mayor sobrevida y reducir complicaciones relacionadas al tratamiento mediante la correcta estratificación de

las pacientes con más probabilidad de morir en los tres años posteriores al diagnóstico.

Contribución de los autores

Victor Ernesto González-Velázquez: concepción y diseño del estudio, recolección de los datos, procesamiento estadístico, redacción del artículo.

Elys María Pedraza-Rodríguez: concepción y diseño del estudio, recolección de los datos, revisión crítica del artículo.

Lissi Lisbet Rodríguez-Rodríguez: concepción y diseño del estudio, recolección de los datos, revisión crítica del artículo.

Sergio Marcelino Santana-Rodríguez: recolección de los datos, revisión crítica del artículo.

Serafín Palmas-Mora: búsqueda bibliográfica y revisión crítica del artículo.

José Carlos Villazón-Curbelo: búsqueda bibliográfica, redacción y revisión crítica del artículo.

Todos los autores hemos leído y aprobado el manuscrito para su publicación. Aceptamos la responsabilidad del contenido a publicar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez MP, Valdés JMB, Alonso M del CV, Cáceres OT, Vltres MA, Marrero LG. Enseñanza de acciones preventivas del cáncer cervicouterino en el proceso de formación del estudiante de medicina. Panorama Cuba y Salud [Internet]. 19 de enero de 2018 [citado 8 de junio de 2019];13(1). Disponible en: <http://revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/791>
2. Hernández-Hernández DM, Apresa-García T, Patlán-Pérez RM. Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 15 de mayo de 2015 [citado 8 de junio de 2019];53(S2):154-61. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=62982>
3. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. The Lancet Oncology [Internet]. 1 de noviembre de 2010 [citado 19 de junio de 2019];11(11):1048-56. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204510702308>
4. World Health Organization. World Health Statistics 2018. Geneve: WHO Press; 2019 [citado 8 de junio de 2019]. Disponible en: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/
5. Murillo R, Herrero R, Sierra MS, Forman D. Cervical cancer in Central and South America: Burden of disease and status of disease control. Cancer Epidemiology [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [citado 19 de junio de 2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cem.2016.08.001>

- 2019];44:S121-30. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877782116301084>
6. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Diagnóstico Precoz del Cáncer Cérvico Uterino. La Habana; 2001. [Internet]. [citado 17 de junio de 2019]. Disponible en:
https://www.redalyc.org/pdf/5535/Resumenes/Resumen_553557482018_1.pdf
 7. Anuario Estadístico de Salud 2017. La Habana: Ministerio de Salud Pública, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas en Salud; 2018. [Internet]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
 8. Pedraza-Rodríguez EM, González-Velázquez VE, Medina-Morales JI, Rodríguez-Rodríguez LL. Caracterización clínica del dolor y la calidad de vida en pacientes con tumores malignos. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2 de mayo de 2019 [citado 2019 Sep 27];15(2):233-241. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu/index.php/galeno/article/download/601/pdf>
 9. González-Velázquez VE, Pedraza-Rodríguez EM, Rodríguez-Rodríguez LL. Pacientes con tumores malignos tributarios de cuidados paliativos en el municipio Placetas. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2 de mayo de 2019 [citado 2019 Sep 27];15(2):224-232. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu/index.php/galeno/article/download/611/pdf>
 10. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Iatrakis G, Romanidis C, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. J BUON [Internet]. 2016 [citado 19 de junio de 2019];21(2):320-5. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/27273940>
 11. Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. Gynecologic Oncology [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 17 de junio de 2019];152(1):87-93. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009082581831309X>
 12. Division of Cancer Prevention and Control, National Center for Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention. Cervical Cancer. Atlanta, GA. 2011;33:34-45. [Internet]. [citado 17 de junio de 2019]. Disponible en:
https://www.redalyc.org/pdf/1952/Resumenes/Resumen_195255662006_1.pdf
 13. Luciani S, Bruni L, Agurto I, Ruiz-Matus C. Implementación y monitoreo de la vacuna contra el VPH en América Latina. Salud Publica mex [Internet]. 22 de enero de 2019 [citado 17 de junio de 2019];60(6):683-92. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=84599>
 14. Meng Q, Wang W, Liu X, Hou X, Lian X, Sun S, et al. Escalated radiation and prophylactic extended field nodal irradiation are beneficial for FIGO IIIB cervical cancer patients' prognosis. Radiation Oncology [Internet]. 20 de noviembre de 2018 [citado 8 de junio de 2019];13(1):223. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1172-1>

15. Kawashima A, Isohashi F, Mabuchi S, Sawada K, Ueda Y, Kobayashi E, et al. A 3-year follow-up study of radiotherapy using computed tomography–based image-guided brachytherapy for cervical cancer. *J Radiat Res* [Internet]. 1 de marzo de 2019 [citado 8 de junio de 2019];60(2):264-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jrr/article/60/2/264/5288300>
16. Solís JA, Silva M, Bravo E, León M, Merino G, Díaz R, et al. Pronóstico del cáncer cérvico uterino estadios IIB-IIIB tratados con radio quimioterapia: experiencia Hospital Van Buren, Valparaíso, Chile. 1 [Internet]. 2007 [citado 17 de junio de 2019];58(4):268-76. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/436>
17. Isohashi F, Takano T, Onuki M, Arimoto T, Kawamura N, Hara R, et al. A multi-institutional observational study on the effects of three-dimensional radiotherapy and weekly 40-mg/m² cisplatin on postoperative uterine cervical cancer patients with high-risk prognostic factors. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 1 de mayo de 2019 [citado 8 de junio de 2019];24(5):575-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10147-018-01380-z>
18. Pérez JMM. Estudio de factores pronósticos y predictivos de respuesta en cáncer de cérvix tratado con radioterapia y quimioterapia concomitante [Internet] [http://purl.org/dc/dcmitype/Text]. Universidad de Zaragoza; 2016 [citado 17 de junio de 2019]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=77433>
19. Aldaz-Roldán PR, Correa JM. Supervivencia global, libre de enfermedad y progresión a cinco años de seguimiento en pacientes con carcinoma escamoso de cuello uterino según estadio clínico. *Rev Med Vozandes* 2017; 28: 21–25.
20. Yagi A, Ueda Y, Kakuda M, Tanaka Y, Ikeda S, Matsuzaki S, et al. Epidemiologic and Clinical Analysis of Cervical Cancer Using Data from the Population-Based Osaka Cancer Registry. *Cancer Res* [Internet]. 15 de marzo de 2019 [citado 8 de junio de 2019];79(6):1252-9. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/79/6/1252>
21. Zhang X, Lv Z, Lou H. The clinicopathological features and treatment modalities associated with survival of neuroendocrine cervical carcinoma in a Chinese population. *BMC Cancer* [Internet]. 7 de enero de 2019 [citado 8 de junio de 2019];19(1):22. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5147-2>
22. Evaluación de fallos tras el análisis de la historia de cribado en mujeres diagnosticadas de cáncer infiltrante de cuello uterino - ScienceDirect [Internet]. [citado 8 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656716302694>
23. Ji S, Hu Q, Zhu J, Chen J, Chen Q, Liu Z, et al. Combined pretreatment with 18F-FDG PET/CT and Comet assay guides the concurrent chemoradiotherapy of locally advanced cervical cancer: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 3 de agosto de 2018 [citado 8 de junio de 2019];19(1):416. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2800-7>

