

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

Prognostic Factors of Mortality in Patients with Cervical Cancer Treated with Radiotherapy and Concomitant Chemotherapy

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

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

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

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

Serafín Palmas-Mora^{3†} <https://orcid.org/0000-0002-9295-6610>

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

Luis Enrique Pérez-Moreno¹ <https://orcid.org/0000-0001-8873-2692>

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

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

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

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

*Autor para la correspondencia: glezvictorernesto@gmail.com

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 tratadas con radioterapia y quimioterapia concomitante.

Métodos: Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo con pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino infiltrante en el período comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2015, que fueron 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 temprana de factores pronósticos de mortalidad favorece la estratificación adecuada de pacientes con mayor probabilidad de fallecer en los tres años posteriores al diagnóstico, lo cual puede contribuir a lograr una mayor supervivencia y reducir complicaciones relacionadas al tratamiento.

Palabras clave: cáncer cervicouterino; factores pronósticos; radioterapia; quimioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is one of the leading causes of mortality in women. The determination of prognostic factors for mortality is a topic that lacks debate in the scientific literature.

Objective: To determine the prognostic factors of mortality in patients with cervical cancer treated with radiotherapy and concomitant chemotherapy.

Methods: A retrospective observational cohort study was carried out with patients diagnosed with infiltrating cervical cancer from January 2010 to December 2015. These subjects were treated at Celestino Hernández Robau University Hospital. The exposed cohort consisted of patients who died three years after diagnosis (n = 60) and the non-exposed cohort consisted of patients alive at that time (n = 60).

Results: Through the multivariate Cox regression analysis, it was determined that 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 mortality forecasts.

Conclusions: The early identification of prognostic factors for mortality favors the adequate stratification of patients with greater probability of dying in the three years after diagnosis, which can contribute to achieving greater survival and reducing complications related to treatment.

Keywords: cervical cancer; prognostic factors; radiotherapy; chemotherapy.

Recibido: 02/12/2022

Aprobado: 09/02/2023

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⁾

Los factores de mal pronóstico asociados al cáncer de cuello uterino descritos en la bibliografía más actualizada son la mayor edad y las metástasis detectadas en cualquier momento entre el diagnóstico y el tratamiento. Sin embargo, la respuesta a la quimioterapia se ha asociado con un buen pronóstico,⁽³⁾ pero la respuesta de la enfermedad a la asociación de radioterapia y quimioterapia adyuvante no se ha descrito en la literatura.

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 de edad, hasta el seguimiento de las pacientes diagnosticadas y tratadas para una evaluación y control posterior, con un plazo no menor que 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 2021 se reportaron 539 defunciones que obedecen a su causa. Las edades comprendidas entre 40 y 79 años fueron las más afectadas, para una tasa de 9,6 por cada 100 000 mujeres.⁽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.

El sistema de estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) con frecuencia se usa para los cánceres de los órganos reproductores femeninos, incluyendo el cáncer de cuello uterino. Para el cáncer de cuello uterino, se usa la etapa clínica que se basa en los resultados del examen físico del médico, las biopsias, los estudios por imágenes y algunas otras pruebas que se realizan en ciertos casos, tales como la cistoscopia y la rectoscopia. El tumor clasificado en estadio I-B1 presenta una lesión que ha alcanzado una profundidad mayor de 5 mm, no se ha propagado a ganglios linfáticos adyacentes ni a otras localizaciones distantes, mientras que el tumor en estadio IV-B se ha diseminado a órganos fuera del área pélvica tales como ganglios linfáticos distantes, los pulmones y los huesos.⁽¹⁰⁾

En la actualidad, los mejores resultados en cuanto a la sobrevida 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, por lo que junto a la menor edad de diagnóstico y la ausencia de metástasis se ha asociado con un buen pronóstico.^(11,12,13) 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.

El objetivo del estudio fue determinar los factores pronósticos de mortalidad en pacientes con cáncer cervicouterino 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 por 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. 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 tres 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 a 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 se evaluaron posterior al diagnóstico. Como variables independientes según antecedentes y formas clínicas, se definieron: edad, número de partos eutócicos, enfermedad cervical previa y forma clínica de presentación. Según características clínicas al diagnóstico: escala de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG),⁽¹⁴⁾ estadio según TNM,⁽¹⁵⁾ afectación parametrial, afectación ganglionar, histología y tamaño tumoral. Según complementarios y tratamiento, se definieron: valor de hemoglobina, valor de hemoglobina nadir, tiempo del inicio del tratamiento con radioterapia, dosis de radioterapia y ciclos de

quimioterapia. Se estableció como variante dependiente o de respuesta, el estado a los tres años del diagnóstico.

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.

Los datos obtenidos se almacenaron y procesaron 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 Ji al 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 (se probó la normalidad a través la prueba de Kolmogorov Smirnov). Las variables cuantitativas que no se distribuyeron normalmente se compararon a través de la prueba U de Mann Whitney.

Las diferencias entre variables se consideraron 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 %. La investigación se diseñó y ejecutó según los principios para la investigación médica en seres humanos.

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 de pacientes fallecidas n = 60 (%)	Grupo de pacientes 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				
Sí	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)	

^a Resultado expresado como media ± DE.

Con relación 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 TNM ($p = 0,001$), la afectación parametrial ($p = 0,000$) y la afectación ganglionar ($p = 0,000$), amabas 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)	
Afectación ganglionar				
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)	

^aResultado 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 ($p = 0,000$). El tiempo de tratamiento con radioterapia menor a cuatro semanas resultó asociarse significativamente con el grupo de pacientes fallecidas ($p = 0,025$). (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 del inicio del tratamiento con radioterapia	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)	

^a Resultado expresado como media ± DE; ^b Estadísticamente significativo.

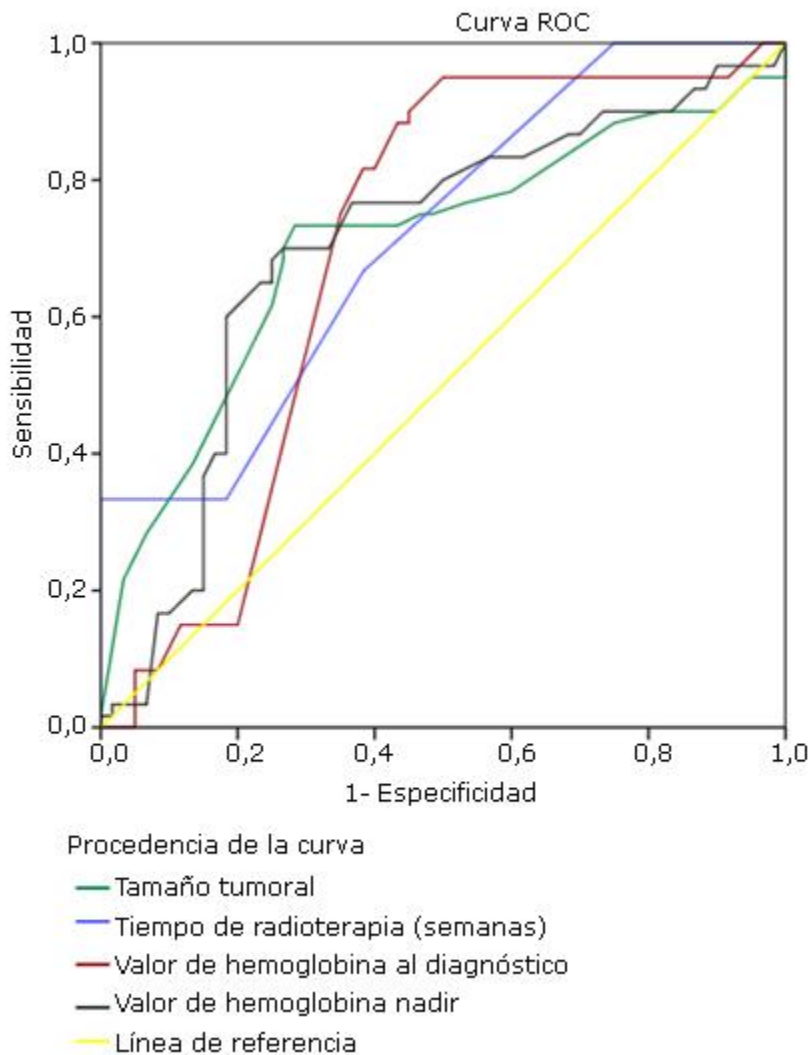
En el análisis del área bajo la curva ROC de las variables cuantitativas cuyas medias resultaron ser significativamente diferentes entre los grupos, se observa como el valor del estadístico C del tamaño tumoral fue de 0,706, con una aceptable capacidad predictiva. De igual manera, se obtuvieron los valores 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

En la figura se muestran las curvas ROC correspondientes a las variables cuantitativas resultantes del análisis bivariado.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Fuente: tabla 4

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

Los resultados del análisis multivariado de riesgos proporcionales determinaron como factores pronósticos de mortalidad a los tres años del diagnóstico, las siguientes: el antecedente de tamaño tumoral ≥ 4 ($p = 0$; 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) 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)

^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 que 4 cm, conocido como modalidad *bulking*, constituye una característica clínica que afecta significativamente la evolución de la enfermedad.⁽¹⁵⁾ En el presente estudio, el tamaño tumoral mayor o igual que 4 cm resultó ser un factor pronóstico de mortalidad.

Meng y otros⁽¹⁶⁾ obtuvieron en su investigación que el tamaño tumoral menor o igual que 4 cm constituyó un factor protector en una muestra de 223 pacientes entre 29 y 79 años de edad. *Kawashima* y otros⁽¹⁷⁾ analizaron la evolución de 84 pacientes

con adenocarcinoma de cuello uterino y describieron que las pacientes con tumores mayores que 45 mm al diagnóstico presentaron mayor mortalidad a los tres años y mayor frecuencia de enfermedad localmente avanzada.

Gadducci y Cosio⁽¹⁸⁾ describieron 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 que 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 obtenidos no coinciden con los de *Isohashi y otros*⁽¹⁹⁾ porque en su investigación de cohorte multicéntrica con 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 y otros⁽²⁰⁾ establecieron que el tamaño tumoral y la metástasis a parametrio resultaron factores pronósticos independientes y su combinación también constituyó un factor pronóstico de mortalidad, lo cual coincide con la presente investigación.

Aldaz-Roldán y otros⁽²¹⁾ 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 (TNM) ($p = 0,001$); 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,⁽¹⁹⁾ 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 esta.

Yagi y otros⁽²²⁾ 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 y otros⁽²³⁾ en un estudio realizado con 89 pacientes con cáncer cervicouterino tratadas con radioterapia, obtuvieron 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.⁽²⁴⁾ 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 consecuencias en pacientes oncológicos e inmunodeprimidos.

Ji y otros⁽²⁵⁾ describen 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 este trabajo, los valores de hemoglobina nadir inferiores a 11 g/dl constituyeron un factor pronóstico de mortalidad en las pacientes.

Pérez y otros⁽²⁰⁾ afirman 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 como resultado de esta investigación, reflejan una mayor agresividad del tumor, así como un mayor nivel de diseminación local y a distancia de conjunto 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.

El tamaño tumoral mayor o igual que 4 cm, la afectación parametrial al diagnóstico, la afectación ganglionar al diagnóstico y la hemoglobina nadir menor que 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 supervivencia 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.

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. 2018 [acceso 08/02/2023];13(1). Disponible en: <http://revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/791>
2. Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. Journal of the National Medical Association. 2020 [acceso 08/02/2023];112(2):229-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0027968420300432>
3. Campo NMS del, Matamoros LZ. Análisis estadístico implicativo en la identificación de factores pronósticos de mortalidad por cáncer cervicouterino. Acta Med Cent. 2021 [acceso 08/02/2023];15(2):188-203. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=106602>
4. World Health Organization. World Health Statistics 2021. Geneve: WHO Press; 2022 [acceso 08/02/2023]. Disponible en: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/

5. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, González P, Ferrera A, Picconi MA, et al. Multicentric study of cervical cancer screening with human papillomavirus testing and assessment of triage methods in Latin America: the ESTAMPA screening study protocol. *BMJ Open*. 2020 [acceso 08/02/2023];10(5):e035796. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/5/e035796>
6. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Diagnóstico Precoz del Cáncer Cérvico Uterino. La Habana; 2001. [acceso 08/02/2023]. Disponible en: https://www.redalyc.org/pdf/5535/Resumenes/Resumen_553557482018_1.pdf
7. Anuario Estadístico de Salud 2021. La Habana: Ministerio de Salud Pública, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas en Salud; 2022. [acceso 08/02/2023]. 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*. 2019 [acceso 08/02/2023];15(2):233-41. 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*. 2019 [acceso 08/02/2023];15(2):224-32. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu/index.php/galeno/article/download/611/pdf>
10. Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 [acceso 08/02/2023];71(4):287-98. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21663>
11. Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecologic Oncology*. 1 de enero de 2019 [acceso 08/02/2023];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. 2012 [acceso 08/02/2023];33:34-45. 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.* 2019 [acceso 08/02/2023];60(6):683-92. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=84599>

14. Corrêa GTB, Bandeira GA, Cavalcanti BG. Analysis of ECOG performance status in head and neck squamous cell carcinoma patients: association with sociodemographical and clinical factors, and overall survival. *Support Care Cancer* . 2012 [acceso 12/10/2023]; 20:2679–2685. DOI: [10.1007/s00520-012-1386-y](https://doi.org/10.1007/s00520-012-1386-y)

15. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8va Edición. Estados Unidos de América: Wiley; 2016.

16. 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*. 2018 [acceso 08/02/2023];13(1):223. DOI: [10.1186/s13014-018-1172-1](https://doi.org/10.1186/s13014-018-1172-1)

17. 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.* 2019 [acceso 08/02/2023];60(2):264-9. Disponible en:

<https://academic.oup.com/jrr/article/60/2/264/5288300>

18. Gadducci A, Cosio S. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Review of the Literature and Perspectives of Clinical Research. *Anticancer Research*. 2020 [acceso 08/02/2023];40(9):4819-28. Disponible en: <https://ar.iijournals.org/content/40/9/4819>

19. 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.* 2019 [acceso 08/02/2023];24(5):575-82. DOI: [10.1007/s10147-018-01380-z](https://doi.org/10.1007/s10147-018-01380-z)

20. Pérez JMM. Estudio de factores pronósticos y predictivos de respuesta en cáncer de cérvix tratado con radioterapia y quimioterapia concomitante. Universidad de Zaragoza; 2016 [acceso 08/02/2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=77433>
21. 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 [acceso 08/02/2023]; 2017;28:21-5. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/03/986865/04_2017_ao03.pdf
22. 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. 2019 [acceso 08/02/2023];79(6):1252-9. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/79/6/1252>
23. 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. 2019 [acceso 08/02/2023];19(1):22. DOI: [10.1186/s12885-018-5147-2](https://doi.org/10.1186/s12885-018-5147-2)
24. Castillo M, Astudillo A, Clavero O, Velasco J, Ibáñez R, de Sanjosé S. Evaluación de fallos tras el análisis de la historia de cribado en mujeres diagnosticadas de cáncer infiltrante de cuello uterino. Aten Primaria. 2018 [acceso 08/02/2023];50(3):151-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6836921/>
25. 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. 2018;19(1):416. DOI: [10.1186/s13063-018-2800-7](https://doi.org/10.1186/s13063-018-2800-7)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Lissi Lisbet Rodríguez-Rodríguez, Victor Ernesto González-Velazquez.

Curación de datos: Victor Ernesto González-Velazquez.

Análisis formal: Elys María Pedraza-Rodríguez, Victor Ernesto González-Velázquez.

Investigación: Elys María Pedraza-Rodríguez, Victor Ernesto González-Velázquez, José Carlos Villazón-Curbelo.

Metodología: Lissi Lisbet Rodríguez-Rodríguez, Victor Ernesto González-Velazquez.

Administración de proyecto: Sergio Marcelino Santana-Rodríguez.

Supervisión: Serafín Palmas-Mora.

Validación: Luis Enrique Pérez-Moreno.

Visualización: Lissi Lisbet Rodríguez-Rodríguez, Victor Ernesto González-Velazquez.

Redacción - borrador original: Lissi Lisbet Rodríguez-Rodríguez, Victor Ernesto González-Velazquez.

Redacción - revisión y edición: Lissi Lisbet Rodríguez-Rodríguez, Victor Ernesto González-Velazquez.