

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“ÍNDICE DE INMUNIDAD-INFLAMACIÓN SISTÉMICA (IIS) Y SU VALOR
PRONÓSTICO EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO LOCALMENTE
AVANZADO”**

Por

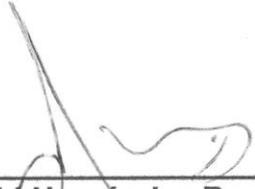
DR. EDUARDO REY TORRES CISNEROS

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

NOVIEMBRE, 2022

**“ÍNDICE DE INMUNIDAD-INFLAMACIÓN SISTÉMICA (IIS) Y SU
VALOR PRONÓSTICO EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO
LOCALMENTE AVANZADO”**

Aprobación de la tesis:



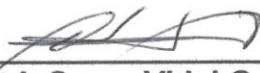
**Dr. David Hernández Barajas
Director de la tesis**



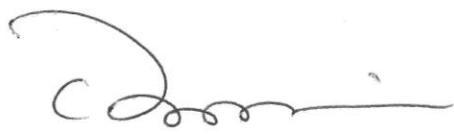
**Dra. Daneli Ruiz Sánchez
Coordinador de Enseñanza**



**Dra. María Fernanda Noriega Iriondo
Coordinador de Investigación**



**Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe del Servicio de Oncología**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser mi guía y fortaleza para hacer de mí una mejor persona.

A Carla Renata, por ser mi equipo, por creer, apoyarme y motivarme a pesar de los momentos difíciles. Por ser un ejemplo de perseverancia. Por ser mi inspiración.

A mis padres, Luz María y Eduardo, por su incondicional amor y su ejemplo de apoyo, honestidad, lucha y superación.

A mis hermanos, Karla y Esaú, por estar y recordarme siempre la maravillosa familia en la que crecí.

A mis abuelos, un abrazo al cielo.

A Rosi y Davide, por su apoyo y alegría.

A mis compañeros y que me han honrado con su amistad, Juan Manuel Martínez, Janday Nájera, Roberto Reyna, Javier Martínez, Fernando Peña, Alán Reyes, Yuridia Rodríguez; quienes con su energía, entusiasmo, charlas y reflexiones constantes me hicieron mejor en la residencia.

A mis maestros de Oncología, Dr. David Hernández, Dr. Juan Francisco González, Dra. Jackeline Lara, Dr. Omar Zayas, Dr. Alejandro de León, Dr. Edio Llerena, Dr. José Luis González, Dr. Alán Burguete, Dra. Fernanda Noriega, Dra. Daneli Ruíz, Dr. Víctor Oyervides, Dr. Carlos

Salazar y Dr. Oscar Vidal por su guía, su mano siempre presente apoyo para ser un mejor profesional.

Al Centro Universitario Contra el Cáncer, al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y la Universidad Autónoma de Nuevo León por permitir mi formación en la especialidad de Oncología Médica cumpliendo con elevados estándares de conocimiento y calidad.

A las personas que en su vulnerabilidad han depositado su confianza y salud en mi persona y que hicieron posible mi formación como médico oncólogo.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	10
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	13
Capítulo III	
3. ANTECEDENTES	20
Capítulo IV	
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
Capítulo V	
5. JUSTIFICACIÓN	24
Capítulo VI	
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	26
Capítulo VII	
7. HIPÓTESIS	27
Capítulo VIII	
8. OBJETIVO	28
Capítulo IX	
9. MATERIAL Y MÉTODOS	30

Capítulo X	
10. RESULTADOS.....	37
Capítulo XI	
11. DISCUSIÓN.....	45
Capítulo XII	
12. CONCLUSIÓN.....	51
Capítulo XIII	
13. BIBLIOGRAFÍA.....	52
Capítulo XIV	
14.RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	57

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Categorización de variables	32
2. Características de las pacientes con CaCU localmente avanzado . . .	38
3. Tabla de contingencia entre IIS y Recurrencia de la enfermedad	41
4. Prueba de chi-cuadrado	42
5. Factores asociados a recurrencia de la enfermedad	44

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Fórmula para el cálculo del índice IIS	16
2. Heterogeneidad de pacientes con CaCU localmente avanzado	23
3. Fórmula de cálculo de muestra	34
4. IMC en pacientes con CaCU localmente avanzado	39
5. Frecuencia de toxicidad tardía post RT/QT -> BT	39
6. Curva ROC del rendimiento del IIS para recurrencia de enfermedad	40
7. Esquema de número de pacientes con recurrencia e IIS elevado	41
8. IIS elevado y bajo con probabilidad de recurrencia	42
9. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier	43

LISTA DE ABREVIATURAS

- IIS:** Índice de Inmunidad-Inflamación Sistémica
- CaCU:** Cáncer de cuello uterino
- VPH:** Virus del papiloma humano
- IL-6:** Interleucina 6
- IFN- γ :** Interferón gamma
- TNF- α :** Factor de necrosis tumoral alfa
- VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular
- EMT:** Transición epitelio-mesénquima
- PMPs:** Micropartículas derivadas de plaquetas
- TGF beta:** Factor de crecimiento transformante beta
- NF-kB:** Factor nuclear kappa beta
- TILs:** Linfocitos estromales intratumorales
- PCR:** Proteína C reactiva
- RNL:** Razón neutrófilo/linfocito
- cm:** centímetros
- FIGO:** Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
- PD-L1:** Ligando 1 de muerte programada
- TNM:** Tamaño tumoral, afección ganglionar, metástasis
- PD-L1:** Ligando 1 de muerte programada
- SLR:** Supervivencia libre de recurrencia
- VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana
- PD-L1:** Ligando 1 de muerte programada

OR: Razón de momios

IC: Intervalo de confianza

IO: Inmunoterapia

RT: Radioterapia

QT: Quimioterapia

BT: Braquiterapia intracavitaria

IMC: Índice de Masa Corporal

Hb: Hemoglobina

Gy: Unidad Gray

Fx: Fracción

CBP: Carboplatino

LR: Razón de verosimilitud

CAPÍTULO I

RESUMEN

“ÍNDICE DE INMUNIDAD-INFLAMACIÓN SISTÉMICA (IIS) Y SU VALOR PRONÓSTICO EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO LOCALMENTE AVANZADO”

Antecedentes. El cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de tumor más frecuente en las mujeres a nivel mundial. Entre un 84-90% de los casos ocurren en regiones de bajo y mediano desarrollo. En México es la segunda neoplasia en incidencia y segunda causa de muerte por cáncer en la mujer. El virus del papiloma humano (VPH) es fundamental para el desarrollo de neoplasias de cuello uterino y se puede detectar en más del 98% de los casos de cáncer de cuello uterino. Las células inflamatorias y su interacción con el microambiente tumoral tienen un papel importante en el desarrollo y progresión del cáncer. Existe evidencia que la inflamación sistémica, subrogada por incremento en los neutrófilos, incremento en las plaquetas y la disminución de la función de los linfocitos se asocia con crecimiento y proliferación de las células cancerígenas, incremento de los mecanismos de angiogénesis y la consecuente progresión tumoral.

Se han desarrollado y propuesto índices y escalas pronóstico de inflamación e inmunidad para correlacionar con recurrencia o progresión de la enfermedad y menor supervivencia; herramientas de utilidad principalmente en la situación y medios de recursos limitados. El índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS), basado en la cuenta de las 3 líneas celulares: neutrófilos, linfocitos y plaquetas, se ha evaluado como factor pronóstico en tumores

sólidos como hepatocarcinoma y cáncer renal. Es una herramienta simple, novedosa, accesible y potencial biomarcador pronóstico.

En comparación con otros índices, hasta este momento no existe evidencia del IIS y su potencial rol en cáncer de cuello uterino localmente avanzado. El objetivo de este trabajo es determinar si el índice de inmunidad-inflamación sistémica se asocia con recurrencia de la enfermedad.

Material y métodos. Estudio de cohorte retrospectivo y descriptivo de pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino en etapa localmente avanzada, y que recibieron tratamiento de radioterapia concomitante con quimioterapia secuenciada con braquiterapia intracavitaria en el servicio de oncología del Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Se seleccionaron pacientes con un seguimiento mayor de los 36 meses en la consulta de oncología médica, y que tuvieron su visita médica de primera vez durante el periodo de 2010 a junio de 2019. Se revisaron los expedientes clínicos y del sistema electrónico. Se incluyeron 223 pacientes en el análisis, y el cálculo del IIS se realizó con la biometría hemática de valoración previa a inicio de tratamiento. Se utilizaron los programas Microsoft Excel versión 2209 para la captura de variables de la base de datos, y para el análisis estadístico el software IBM SPSS Statistics versión 29.0.

Resultados. De las 223 pacientes incluidas en el estudio la edad media fue de 45.3 años (18 – 75 años). El 33.2% de las pacientes presentó algún grado de obesidad con IMC >30 kg/m², mientras que un 32.2% tuvieron un índice de masa corporal normal (18.5-24.9 kg/m²). El 23% de las pacientes tuvo comorbilidad, siendo la principal la diabetes tipo 2, seguida de hipertensión arterial y en menor número otra como hipotiroidismo.

Respecto a las características anatomopatológicas del cáncer de cuello uterino, el 62% presentó un tumor mayor de 4 cm, y un 43.5% presentó

metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos. La principal histología fue la de células escamosas en un 89.7%, y con grado histológico moderadamente diferenciado en un 78.5%.

El 60.98% de las pacientes se presentaron con anemia con Hb <12 g/dL, siendo el sangrado transvaginal la principal causa. Un 14% de las pacientes presentaron creatinina elevada >1 mg/dL previo al tratamiento, principalmente por presencia de hidronefrosis y obstrucción urinaria.

81 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad, lo que corresponde al 36.32%. La tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 3 años fue del 67.26%. En cuanto a toxicidad tardía, el 26% de las pacientes presentaron cistitis por radioterapia y el 43% con criterio histopatológico de proctopatía por radioterapia.

Con base a la curva ROC, el punto de corte para considerar IIS elevado fue de 6.43×10^5 con sensibilidad de 78% y especificidad del 61%. Un IIS elevado correlaciono con un mayor riesgo de recurrencia respecto a un IIS no elevado con $p < 0.001$. La razón de momios (OR) fue de 5.54 (IC95% 2.97-10.32) para recurrencia de la enfermedad con un IIS elevado.

La mediana de SLE no fue alcanzada en el grupo de pacientes sin elevación del IIS, mientras que en el grupo de pacientes con IIS elevado la mediana de SLE fue de 39 meses.

Conclusión. Un IIS elevado se relaciona con una mayor recurrencia y menor supervivencia libre de enfermedad en cáncer de cuello uterino localmente avanzado. El IIS es un biomarcador accesible y fácilmente disponible con valor pronóstico, útil en la práctica diaria y se justifica su uso en futuras investigaciones como biomarcador predictivo en el tratamiento de este grupo de pacientes con gran heterogeneidad.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CaCU) es el cuarto tipo de tumor más frecuente en las mujeres a nivel mundial. En 2020, se presentó un estimado de 604 000 nuevos casos y 340 000 muertes. Lo que representó un incremento de 50 000 casos en incidencia y 30 000 casos en mortalidad, respecto a datos de 2018.¹ Entre un 84-90% de los casos de CaCU ocurren en regiones de bajo y mediano ingreso o en vías de desarrollo.² En México el CaCU es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer.¹

El virus del papiloma humano (VPH) es fundamental para el desarrollo de neoplasias de cuello uterino y se puede detectar en más del 98% de los casos de cáncer de cuello uterino.³ Los tipos histológicos más comunes son el de células escamosas (70%) y el adenocarcinoma (25%).⁴

Si bien la infección por el VPH de alto riesgo por sí sola no es suficiente para causar cáncer, es crítica en la regulación de las vías que promueven los sellos distintivos del cáncer a través de las oncoproteínas principales E6 y E7. Estos incluyen el mantener la señalización proliferativa y la adquisición de inmortalidad replicativa, con el consecuente bloqueo de apoptosis e inhibición de la detención del ciclo celular de las células de cáncer. Las células adquieren la capacidad de inducir angiogénesis o neoformación de vasos sanguíneos, y la activación de invasión y metástasis. A través de la interleucina 6 (IL-6) y otras citocinas se promueve un microambiente tumoral proinflamatorio, sin embargo, se desarrollan mecanismos para evitar su destrucción promoviendo la evasión inmune.⁵

El microambiente tumoral y, en particular, la respuesta inflamatoria tiene un papel fundamental en el desarrollo y progresión del cáncer. El vínculo entre inflamación y cáncer fue observado por primera vez por Virchow, quien detectó leucocitos dentro de los tumores y planteó la hipótesis de que la inflamación interviene la proliferación celular. Las células inflamatorias infiltrantes de tumores son responsables de producir mediadores inflamatorios y citocinas que inducen angiogénesis, crecimiento tumoral, invasión y metástasis. Un incremento en neutrófilos y la disminución en función de los linfocitos se asocian con incremento y proliferación celular tumoral y los mecanismos anteriores, y se reconoce que pueden estar asociados con la inflamación sistémica.⁶

Los linfocitos intervienen de forma crucial en la defensa contra las células tumorales mediante la inducción de muerte celular por citotoxicidad e inhibiendo proliferación y migración, es decir, establecen la respuesta inmune del huésped contra el cáncer. Además de la destrucción mediada por citotoxicidad celular, los linfocitos secretan múltiples citocinas, como el interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) para controlar el crecimiento tumoral.⁷ Los neutrófilos presentan un rol clave para suprimir la actividad citotóxica de los linfocitos, particularmente las células NK (del inglés natural killer) y linfocitos T activados. Y a nivel sistémico se conoce que son capaces de promover la adhesión de las células tumorales en órganos a distancia por medio de la liberación de factores como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y diversas proteasas.^{6,7}

Acorde a algunos estudios, se describe que las plaquetas inducen a las células tumorales circulantes a la transición epitelio-mesénquima (EMT) y promueven la extravasación a sitios metastásicos. Los factores derivados de plaquetas y las micropartículas derivadas de plaquetas (PMPs), reclutan granulocitos, principalmente neutrófilos, y guían la formación de nichos metastásicos tempranos debido a que las plaquetas asociadas al tumor activan

vías del factor de crecimiento transformante beta (TGF beta) y factor nuclear kappa B (NF-kB) en las células tumorales. Así como también contribuyen a angiogénesis y progresión tumoral.⁸

El desarrollo del cáncer tiene una base genética, ocurre cuando los genes presentan mutaciones y un funcionamiento anormal. Sin embargo, la respuesta inflamatoria del huésped tiene un papel fundamental en el desarrollo y progresión del cáncer, como se ha descrito.^{6,7} La mejor comprensión de estos mecanismos a partir de la ciencia básica, la biología molecular, celular e inmunología, y a través de la medicina traslacional, han proporcionado evidencia de que el sistema inmunológico es capaz de librar batallas contra el cáncer. La inmunoterapia contra el cáncer ha revolucionado el campo de la oncología al prolongar la supervivencia de los pacientes con tumores incurables. El número de pacientes elegibles para tratamientos contra el cáncer basados en el sistema inmunitario se incrementa cada vez más, a medida que estas terapias se posicionan como la primera línea para muchas indicaciones de cáncer.⁹

En la última década se han desarrollado y propuesto diversas escalas e índices pronósticos basados en marcadores de inflamación e inmunidad. Éstos se basan en los componentes medibles de la respuesta inflamatoria asociada a tumor, como las células inmunitarias infiltrantes, siendo los linfocitos estromales intratumorales (TILs) un ejemplo; y la respuesta inflamatoria sistémica, como la proteína C reactiva (PCR) y reactantes de fase aguda. La combinación de estos componentes y otros hematológicos han generado interés e índices pronósticos asociados con supervivencia en pacientes con cáncer. El objetivo es correlacionar con desenlaces como supervivencia y/o recurrencia del cáncer, para poder otorgarles un papel como biomarcadores en la identificación y selección de pacientes para la optimización del tratamiento. Al ser biomarcadores económicos y fácilmente disponibles se justifica una mayor investigación para intentar demostrar su valor pronóstico para la toma de

decisiones clínicas, principalmente en la situación y medios de recursos limitados.^{10, 11}

Las escalas pronósticas, basadas en la inflamación e inmunidad, con las células inflamatorias periféricas, como la razón neutrófilo/linfocito (cuenta absoluta de neutrófilos entre la cuenta absoluta de linfocitos) y la razón plaqueta/linfocito (cuenta de plaquetas entre el número absoluto de linfocitos) se han evaluado como factores pronósticos y predictores de inflamación, disfunción endotelial, riesgo cardiovascular y mortalidad en distintas situaciones clínicas como síndromes coronarios agudos, evento vascular cerebral, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, tromboembolia pulmonar, sepsis, en la evaluación preoperatoria, entre otros.^{11, 12}

En pacientes con cáncer, el identificar a aquellos con alto riesgo de recurrencia o progresión y menor supervivencia; no es fácil con los índices clínico-patológicos tradicionales. Y no pueden reflejar de manera integral el equilibrio del estado inflamatorio e inmunológico del huésped. En 2014 se propuso un índice novedoso, definido como el índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS), basado en la cuenta de las 3 líneas celulares: neutrófilos, linfocitos y plaquetas. El IIS integra la razón neutrófilo/linfocito (RNL) y la razón plaqueta/linfocito (RPL), y se calcula de la siguiente manera:¹³

$$\text{IIS} = \frac{\text{Recuento de plaquetas}}{\text{Recuento de linfocitos}} \times \frac{\text{Recuento de neutrófilos}}{\text{Recuento de linfocitos}}$$

Figura 1. Fórmula para el cálculo del Índice de Inmunidad-Inflamación sistémica

El IIS se ha utilizado sobre todo en oncología. Un índice IIS elevado es debido al incremento de los neutrófilos y plaquetas sumado a una disminución de los linfocitos, lo que sugiere mecanismos de inflamación presente y una respuesta inmune disminuida; lo que pudiera correlacionar con invasión y

metástasis de las células tumorales resultando en progresión del cáncer y una menor supervivencia. Es decir, que un cambio en el IIS indica que el microambiente del paciente ha desarrollado un estado inflamatorio que promueve metástasis a través de la EMT y recurrencia del cáncer.^{7, 9, 3}

En 2014, el trabajo de Hu y colaboradores propuso el índice IIS y exploró su valor pronóstico en pacientes con carcinoma hepatocelular. De forma retrospectiva se analizaron 133 pacientes con hepatocarcinoma y resección quirúrgica. Se propuso el índice IIS como un nuevo factor pronóstico independiente y predictor de recurrencia y supervivencia en este grupo de pacientes, sobre todo en aquellos con alfafetoproteína negativa. Su elevación se asoció significativamente con invasión vascular, tumores de mayor tamaño y recurrencia temprana. Posteriormente se realizó una cohorte prospectiva de validación de 123 pacientes.¹³ Como se ha mencionado previamente, el potencial mecanismo de la elevación del índice IIS resulta de la diseminación de células tumorales a la circulación, permitiendo que las células escapen de la vigilancia inmunológica e incrementan el nivel de células tumorales circulantes.^{5, 7, 9, 13} Al ser un índice de fácil determinación y reproducibilidad, aunado a la publicación de este trabajo, se promovió al índice IIS como una herramienta útil en la práctica clínica.¹³

Como factor independiente, el índice IIS fue superior al compararlo con la razón neutrófilo/linfocito y la razón plaqueta/linfocito en un estudio retrospectivo de 919 pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas. Su cálculo con los valores previos al tratamiento resultó en significancia clínica como indicador pronóstico de supervivencia.¹⁴ En otro estudio retrospectivo de 455 pacientes, con cáncer gástrico posterior a resección curativa, a través del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y regresión de Cox, los índices basados en inflamación se identificaron como un factor independiente de mal pronóstico.¹⁵ En otro análisis de 355 pacientes con cáncer de células renales en etapa avanzada y tratados con el inhibidor multikinasa sunitinib como primera línea de

tratamiento, la evaluación del índice IIS previo a un inicio de tratamiento contra el cáncer y su cambio en 6 semanas fueron evaluados como factor pronóstico y predictivo. La disminución del índice IIS fue asociado con un mejor pronóstico, como posible efecto del sunitinib en el recuento de células periféricas secundaria a la disminución del proceso inflamatorio. Este estudio propone que el cambio en el índice IIS puede predecir la respuesta a tratamiento y el resultado clínico en pacientes con carcinoma de células renales, adicionalmente es una herramienta simple y accesible para monitorizar a estos pacientes.¹⁶

El papel de los índices inflamatorios (IIS, RNL, RPL) se ha evaluado poco en cáncer de cuello uterino.¹⁷ Un poco más de la mitad de los casos de CaCU involucran afección regional o a distancia en el momento del diagnóstico. Aquellos con enfermedad localmente avanzada corresponden al 36% acorde a los datos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, sin embargo, en nuestro medio puede llegar a corresponder a un 60%. La enfermedad localmente avanzada se define como un tumor >4 cm, que invade útero, pared pélvica o el tercio inferior de vagina, hidronefrosis y/o ganglios linfáticos afectados, así como invasión a la mucosa rectal, vejiga o extensión más allá de la pelvis verdadera.¹⁸

La quimioterapia basada en cisplatino como agente único concurrente con la radioterapia es el pilar del tratamiento. En este escenario con intención curativa, las secuelas o toxicidades agudas y tardías se derivan en gran medida de la irradiación de la pelvis, lo cual puede representar un problema en la supervivencia y calidad de vida.¹⁸

El CaCU localmente avanzado representa un grupo heterogéneo de pacientes, corresponde a las etapas clínicas IB3, II, III y IVA de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) 2018, y presenta supervivencias globales a 5 años en un rango muy amplio del 70% al 20%. En términos anatomopatológicos, la enfermedad localmente avanzada corresponde

cuando presenta alguna de las siguientes características: tumor mayor de 4 cm, invasión al útero, la pared pélvica o tercio inferior de la vagina, presencia de hidronefrosis, afección de ganglios linfáticos N+ o invasión a la mucosa rectal, vejiga o extensión más allá de la pelvis verdadera. Ante la falta de biomarcadores para la selección y estratificación de pacientes los estudios que han evaluado un tratamiento neoadyuvante o de inducción a la concurrencia de quimioterapia y radioterapia han resultado negativos. Y el ensayo fase III OUTBACK no mostró beneficio de un tratamiento adyuvante a la concurrencia de quimioterapia y radioterapia.^{4, 18}

En el año 2021 en el congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica se presentó el ensayo fase III KEYNOTE-826, el cual demostró en CaCU enfermedad avanzada que agregar al tratamiento el inhibidor de punto de control inmunitario Pembrolizumab, un anticuerpo anti PD-L1 otorgo beneficio en supervivencia libre de progresión y supervivencia global. La expresión de PD-L1 disminuye la respuesta inmune de los linfocitos T, constituye un blanco terapéutico y representa un biomarcador basado en inmunidad efectiva.¹⁹

CAPÍTULO III

ANTECEDENTES

Como se ha descrito previamente, el papel de los índices inflamatorios (IIS, RNL, RPL) se ha evaluado poco en cáncer de cuello uterino.^{11, 17}

En 2012 se publicó un análisis retrospectivo de pacientes con CaCU en Korea. Se encontró que una RNL elevada previo al tratamiento fue un factor independiente para supervivencia global y representó un biomarcador costo-efectivo para estratificar el riesgo de recurrencia y muerte en las pacientes con CaCU.²⁰ Los índices RNL y RPL, evaluadas previo a histerectomía y linfadenectomía, en pacientes con CaCU en etapa clínica temprana correlacionan con características histológicas de alto riesgo y consideración de tratamiento adyuvante.²¹

El estudio de Huang y colaboradores, publicado en 2018, es el primer trabajo que prueba el índice IIS en cáncer de cuello uterino. Se incluyeron 458 pacientes con CaCU en dos cohortes, una primaria y otra de validación. Entre todos los índices inflamatorios evaluados, el índice IIS fue el único factor pronóstico independiente. Con el análisis de Kaplan-Meier un índice IIS elevado se asocio con peor supervivencia en pacientes con cáncer de cuello uterino etapa clínica temprana (IA a IIA de la FIGO). Con lo anterior se sugiere que la respuesta inflamatoria sistémica de las pacientes con CaCU puede predecir el resultado de la supervivencia postoperatoria. Un índice IIS mayor tuvo correlación significativa con tumores de mayor tamaño. En todas las etapas de la FIGO incluidas en el estudio, el índice IIS conservo su valor pronóstico y represento un complemento para la estadificación. Los autores concluyen que el índice IIS es capaz de predecir de forma independiente la supervivencia

global de pacientes con cáncer de cuello uterino que reciben tratamiento quirúrgico. Elaborar un nomograma de pronóstico basado en el índice IIS fue un modelo confiable pronóstico y predictivo de la supervivencia postoperatoria de pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa clínica temprana. ¹⁷

En otro estudio de 120 pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado se combinaron los valores séricos de plaquetas y neutrófilos como factor pronóstico. Este trabajo, publicado en 2020, demostró que los niveles elevados de plaquetas y neutrófilos evaluados previo al tratamiento concurrente de radioterapia y quimioterapia se correlacionaron con peor supervivencia global. En el análisis de regresión de Cox la determinación sérica de plaquetas y neutrófilos tiene capacidad pronóstica. ²²

A la fecha, se han propuesto diversos índices o parámetros hematológicos como biomarcadores pronósticos en cáncer. Entre ellos, el índice inmunidad-inflamación sistémica (IIS) es una herramienta novedosa y potencial biomarcador pronóstico. ¹⁷ El índice IIS representa un método universalmente disponible que se caracteriza por un enfoque no invasivo, de fácil acceso y bajo costo. No existe evidencia sobre su potencial rol en cáncer de cuello uterino localmente avanzado.

CAPÍTULO IV

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Históricamente, la clasificación y estadificación del cáncer se centró en las características histopatológicas y anatómicas con el sistema TNM (T de tamaño tumoral, N de afección ganglionar o nodal, M de presencia o ausencia de metástasis). La investigación sobre el microambiente tumoral, el rol de las células inflamatorias e inmunes y el éxito de la inmunoterapia han permitido el desarrollo de nuevos y potentes biomarcadores pronósticos y predictivos basados en la inmunidad.⁶

Nos encontramos en la era de la medicina oncológica de precisión. La integración de biomarcadores en el pronóstico, estratificación y selección de pacientes ha mejorado la oferta terapéutica y con ello la supervivencia en cáncer.²³ Lamentablemente no ha ocurrido en todos los tipos de cáncer, el cáncer de cuello uterino es un tipo de cáncer en el cual no se ha logrado la integración de dichos biomarcadores.²⁴

A nivel mundial, el CaCU es el cuarto tumor más frecuente en la mujer. En México es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer.¹ Podemos agruparlo en etapa temprana o localizada, etapa localmente avanzada o afección locorregional, y etapa avanzada o metastásica. El grupo de pacientes con etapa localmente avanzada representa un grupo heterogéneo de pacientes.¹⁸ Es el grupo de pacientes más frecuente en las regiones de bajos y medianos ingresos, corresponde al 60% de las pacientes.⁴

La quimioterapia basada en cisplatino como agente único concurrente con la radioterapia es el pilar del tratamiento.¹⁸ Ante la falta de biomarcadores

para la selección y estratificación de pacientes con CaCU, los estudios que han evaluado un tratamiento neoadyuvante o de inducción a la concurrencia de quimioterapia y radioterapia han resultado negativos. El ensayo fase III OUTBACK no mostró beneficio de un tratamiento adyuvante a la concurrencia de quimioterapia y radioterapia.^{4, 18}

Tener un biomarcador en CaCU, no solo tiene un rol pronóstico, potencialmente nos brinda la oportunidad de estratificar y hacer una mejor selección de pacientes y tratamientos.^{6, 23, 24}

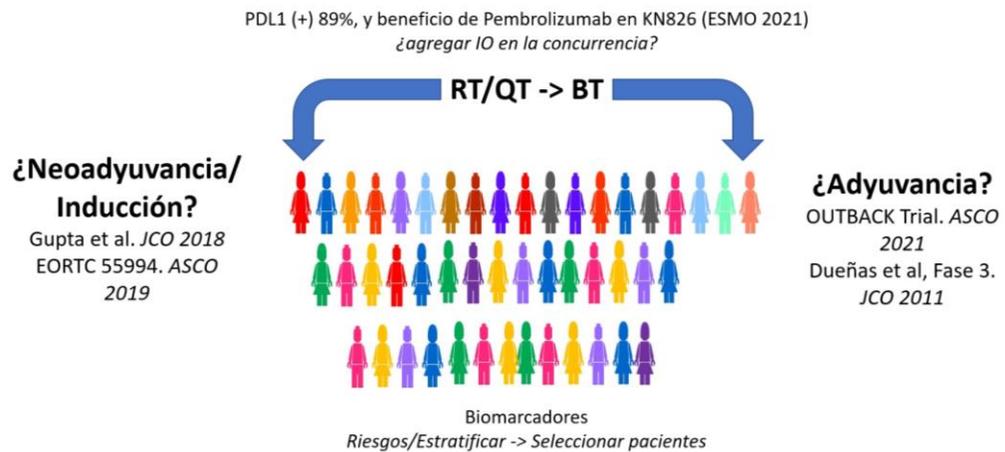


Figura 2. Heterogeneidad de pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado y estrategias de tratamiento

CAPÍTULO V

JUSTIFICACIÓN

En el área de la oncología existe un constante interés en encontrar herramientas para identificar pacientes con alto riesgo de recurrencia o progresión y menor supervivencia; objetivos difíciles de identificar utilizando únicamente los índices clínico-patológicos tradicionales. Los llamados índices de inflamación han ocupado un rol como potenciales biomarcadores predictores y de pronóstico, en el seguimiento de respuesta a tratamiento, y comparados con otros marcadores, tienen la ventaja de fácil disponibilidad, bajo costo y reproducibilidad.

En cáncer de cuello uterino en etapa clínica localmente avanzado, a pesar de recibir un tratamiento definitivo con la concurrencia de radioterapia y quimioterapia, se presentan altas de recurrencias, reportadas en aproximadamente el 30%.

En el Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario y la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), el cáncer de cuello uterino es la segunda neoplasia más frecuente en la consulta. En datos no publicados del Centro, la enfermedad localmente avanzada es la más frecuente, seguida de la etapa localizada y posteriormente metastásica. Actualmente no contamos con análisis de esta información y es factible explorar un biomarcador, lo cual podría generar información para la estratificación y selección con base a un biomarcador integrado.

Describir las características demográficas, clínicas y patológicas de las pacientes con CaCU localmente avanzado atendidas en el Centro Universitario

Contra el Cáncer de la UANL nos brindará información relevante para la comprensión y poder optimizar el tratamiento en este grupo frecuente y heterogéneo de pacientes (**Figura 2**).

CAPÍTULO VI

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Un índice de Inmunidad-Inflamación Sistémica elevado se asocia a mayor recurrencia de la enfermedad en pacientes con Cáncer de Cuello Uterino Localmente Avanzado tratadas con radioterapia concurrente con quimioterapia secuenciada con braquiterapia intracavitaria en el Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”?

CAPÍTULO VII

HIPÓTESIS

H_1 : Un índice de inmunidad-inflamación sistémica elevado en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado se relaciona con mayor recurrencia de la enfermedad.

H_0 : Un índice de inmunidad-inflamación sistémica elevado en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado NO se relaciona con mayor recurrencia de la enfermedad.

CAPÍTULO VIII

OBJETIVO

8.1 Objetivo primario

- Conocer si un Índice Inmunidad-Inflamación Sistémica elevado se relaciona a menor Supervivencia libre de recurrencia o enfermedad a 3 años en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado tratadas con radioterapia concurrente con quimioterapia secuenciada con braquiterapia intracavitaria en el Centro Universitario Contra el Cáncer.

8.2 Objetivo primario

- Describir las características clínico-patológicas de la población con cáncer de cuello uterino localmente avanzado que recibieron tratamiento en el Centro Universitario Contra el Cáncer.
- Describir la tasa de recurrencia en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado que recibieron tratamiento en el Centro Universitario Contra el Cáncer.
- Describir las toxicidades tardías del tratamiento radical con radioterapia concurrente con quimioterapia secuencial con braquiterapia intracavitaria que recibieron tratamiento en el Centro Universitario Contra el Cáncer.
- Conocer si existe correlación entre la recurrencia de la enfermedad y las variables clínico-patológicas.

- Conocer si existe correlación entre el índice inmunidad-inflamación sistémica y las variables clínico-patológicas.

CAPÍTULO IX

MATERIAL Y MÉTODOS

9.1 Diseño metodológico

Se trata de un estudio de tipo cohorte retrospectivo y descriptivo de pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino en etapa clínica localmente avanzada, y que recibieron tratamiento de radioterapia concomitante con quimioterapia secuenciada con braquiterapia intracavitaria.

9.2 Lugar de realización

Servicio de oncología del Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

9.3 Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino localmente avanzado. Posterior al tratamiento definitivo (RT/QT -> BT) con un seguimiento mayor a los 36 meses en la consulta de oncología médica, y que tuvieron su visita médica de primera vez durante el periodo de 2010 a junio de 2019.

9.4 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino localmente avanzado, que corresponde a etapa clínica IB3 a IVA de la estadificación FIGO 2018 o una de las siguientes características: tumor mayor de 4 cm, invasión al útero, la pared pélvica o tercio inferior de la vagina, presencia

de hidronefrosis, afección de ganglios linfáticos N+ o invasión a la mucosa rectal, vejiga o extensión más allá de la pelvis verdadera

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que recibieron tratamiento radical y definitivo de radioterapia concurrente con quimioterapia secuenciada con braquiterapia intracavitaria en el Centro Universitario Contra el Cáncer.
- Pacientes con inicio de vigilancia oncológica con base al abordaje estándar; que consiste en valoración clínica, estudio de imagenología (Tomografía computada y/o imagen por resonancia magnética) y evaluación con biopsia o citología cervical posterior a 8-12 semanas al término de tratamiento.
- Pacientes con seguimiento en la consulta de oncología médica del Centro Universitario Contra el Cáncer UANL con un seguimiento mayor a 36 meses.

9.5 Criterios de exclusión

- Pacientes con datos incompletos de variables sociodemográficas, clínicas y patológicas en expediente clínico y registro electrónico.
- Pacientes con pérdida en el seguimiento o menor a 36 meses.
- Pacientes con uso de esteroides, inmunomoduladores, factor estimulante de colonia de granulocitos y antibióticos previo a la visita médica pretratamiento.
- Pacientes con enfermedad reumatológica activa.

- Pacientes con infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).
- Pacientes con enfermedad hematológica conocida.

9.6 Variables

Las variables analizadas se agruparon de la siguiente forma:

- Variable dependiente: Recurrencia de la enfermedad
- Variable independiente:
 - Índice IIS, RNL, valor de hemoglobina y anemia, creatinina
 - Variables sociodemográficas: edad al diagnóstico, índice de masa corporal, comorbilidad diabetes tipo 2, comorbilidad hipertensión arterial sistémica.
 - Variables clínicas: tamaño del tumor, histología, grado histológico, involucro ganglionar, cistitis post-radioterapia, proctitis post-radioterapia, colostomía derivativa.

Categorización de las variables

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Recurrencia	Demostración objetiva con resultado histopatológica de evidencia de cáncer posterior a un periodo de tiempo libre de enfermedad	Si = 1 No = 2	N/A	Cualitativa Dicotómica
Independiente				
Edad	Tiempo cronológico de vida cumplido por la paciente al momento del diagnóstico de cáncer	0-100	años	Cuantitativa continua
Índice de masa corporal (IMC)	Peso en kg / estatura en metros al cuadrado	0-100	Kg/m ²	Cuantitativa Continua

Comorbilidad diabetes tipo 2	Diagnóstico confirmado de diabetes tipo 2	Si = 1 No = 2	N/A	Cualitativa Dicotómica
Comorbilidad hipertensión arterial sistémica	Diagnóstico confirmado de hipertensión arterial sistémica	Si = 1 No = 2	N/A	Cualitativa dicotómica
IIS (Índice Inmunidad-inflamación sistémica)	Resultado del cálculo de recuento absoluto de plaquetas X Recuento absoluto de neutrófilos/Recuento absoluto de linfocitos	0-infinito	N/A	Cuantitativa continua
RNL (Índice neutrófilo-linfocito)	Cociente neutrófilo/linfocito	0-infinito	N/A	Cuantitativa continua
Anemia	Valor de hemoglobina <12 g/dl	Si = 1 No = 2	N/A	Cualitativa dicotómica
Creatinina	Valor reportado en química sanguínea	0-infinito	mg/dL	Cuantitativa continua
Tamaño del tumor	Diámetro mayor del tumor en cm, evaluado clínicamente y/o imagen de tomografía o resonancia magnética	Si = 1 No = 2	N/A	Cualitativa dicotómica
Histología	Estirpe reportada en resultado histopatológico	Células escamosas = 1 Adenocarcinoma = 2	N/A	Cualitativa dicotómica
Grado histológico	Grado de diferenciación de las células cancerosas reportado en resultado histopatológico	Grado 1 = 1 Grado 2 = 2 Grado 3 = 3	N/A	Cualitativa politómica
Involucro ganglionar	metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos	Si = 1 No = 2	N/A	Cualitativa dicotómica
Cistitis post-radioterapia	Presencia de síntomas y signos urinarios en ausencia de infección o evidencia histopatológica	Si = 1 No = 2	N/A	Cualitativa dicotómica
Proctitis post-radioterapia	Evidencia histopatológica posterior a colonoscopia	Si = 1 No = 2	N/A	Cualitativa dicotómica
Colostomía derivativa	Realización de procedimiento en la vigilancia oncológica	Si = 1 No = 2	N/A	Cualitativa dicotómica
Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
---	---	---	---	---

Tabla 1. Categorización de las variables.

9.6 Tamaño de muestra

Para calcular el tamaño de muestra se revisó la base de datos del total de pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino y que fueron atendidas en el Centro Universitario Contra el Cáncer de la UANL en el periodo comprendido de 2010 a junio de 2019, esto con el objetivo de que las pacientes cumplieran un seguimiento en oncología mayor a 36 meses.

Se obtuvo un total de 1202 pacientes atendidas en el periodo de tiempo establecido, y se encontró que el 60%, lo cual corresponde a 724 pacientes, presentaron al diagnóstico criterios de etapa clínica localmente avanzada.

Se realizó el cálculo de muestra con la fórmula para estudios descriptivos con población finita:²⁵

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{(N-1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}$$

Figura 3. Fórmula de cálculo de muestra para estudios descriptivos con población finita.²⁵

Para esta investigación se contemplaron los siguientes parámetros: la **N** es el tamaño de nuestra población finita, la **p** el nivel de confianza estimado es del 95%, la **q** es la proporción o margen de error siendo del 5%, y la **Z** o nivel de confianza.²⁵

Tomando en cuenta los parámetros y datos anteriores, así como lo reportado en la literatura de un 30% de recurrencia antes de los 3 años

posterior al tratamiento concomitante de radioterapia y quimioterapia ²⁶ el tamaño muestral para realizar esta investigación es de 223 pacientes.

9.7 Confidencialidad

Solamente el equipo de investigación tuvo acceso a la información obtenida del expediente clínico y registro electrónico de las pacientes del estudio.

En la base de datos se identificó a las pacientes solo con su número de registro, no se incluyeron sus nombres. Con el objetivo de publicar la presente tesis de estudio, no se incluirá el nombre de los pacientes.

9.8 Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó como variables continuas y dicotómicas, las cuales correspondieron a las variables sociodemográficas, las características clínicas y patológicas de las pacientes incluidas.

Las variables se muestran por medio de media +/- desviación estándar (DE), valores mínimos y máximos en los datos de distribución normal, así como frecuencias y porcentajes para las variables dicotómicas, politómicas o categóricas. Se realizaron tablas de contingencia para procesar la información cuantitativa. Se realizó prueba de Chi cuadrada o Test de Fisher, según correspondió. Los valores de $p < 0.05$, así como no superposición entre el IC del 95% en las variables de correlación se consideraron estadísticamente significativos.

El cálculo del índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) se realizó con base a lo descrito en la categorización de variables. Posteriormente por medio de la elaboración de Curva de ROC se obtuvo el punto de corte para

determinar IIS elevado y un IIS no elevado, con su respectiva sensibilidad y especificidad como se muestra en los resultados.

Por medio de tabla de contingencia se busco la relación con recurrencia de la enfermedad y posteriormente se calculo chi cuadrada para encontrar asociación. También se realizó el calculo de razón de momios.

Todos los datos fueron capturados en el programa Microsoft Excel versión 2209 para la generación de la base de datos, y posteriormente el análisis de estadística inferencial fue mediante el software SPSS Statistics para Windows versión 29.0 de IBM.

9.9 Consideración ética

El estudio se realizó acorde a los lineamientos por la Institución y por la declaración de Helsinki en materia de investigación para la salud, así como lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, Título segundo, Capítulo 1, Artículo 17, referente a una “Investigación sin riesgo”.

Protocolo con clave de Registro ON22-00030.

CAPÍTULO X

RESULTADOS

Se incluyeron 223 pacientes en el análisis de este estudio. La edad media fue de 45.3 años, con un rango de 18 a 75 años y DE de 11.5 años (**Tabla 2**). El 2.2% (5/223) de las pacientes presento un IMC de bajo peso (<18.5 kg/m²), el 32.3% (72/223) con IMC de peso normal (entre 18.5 y 24.9 kg/m²), el 32.3% (72/223) con IMC de sobrepeso (entre 25 y 29.9 kg/m²), y el 33.2% (74/223) de las pacientes presento algún grado de obesidad con IMC >30 kg/m². La media de IMC fue de 28.3 kg/m², con un rango de 16 a 49.8 kg/m² (**Figura 4**). El 23% (51/223) de las pacientes presentó alguna comorbilidad, siendo diabetes tipo 2 la más frecuente, seguido de hipertensión arterial sistémica; y otras como hipotiroidismo, litiasis renal, depresión, fibrilación auricular y dislipidemia en un 3.1% (7/223) (**Tabla 2**).

Respecto a las características clínicas y anatomopatológicas del cáncer de cuello uterino, el 62% (138/223) presentó un tumor mayor de 4 cm, y un 43.5% (97/223) de las pacientes tuvo metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos. La principal histología fue la de células escamosas en un 89.7% (200/223), y en un 10.3% (23/223) fue adenocarcinoma. No se registraron tumores adenoescamosos, ni otros menos frecuentes. En cuanto al grado histológico de diferenciación celular fue del 1.3% un grado bien diferenciado, el 78.5% correspondió a moderadamente diferenciado o grado 2, y un 20.2% fue grado 3 o poco diferenciado (**Tabla 2**).

El 60.98% de las pacientes se presentaron con anemia, definida por una Hemoglobina (Hb) <12 g/dL. La media de Hb se calculó en 11.38 g/dL (DE 1.92). El 14% de las pacientes presentó elevación de la creatinina por arriba de 1 mg/dL y deterioro de la función renal, principalmente secundario a la

presencia de hidronefrosis y obstrucción urinaria. Sin embargo, la media de creatinina en la población total fue de 0.77 mg/dL (DE 0.3) (**Tabla 2**).

Variable		Variable	
Edad	45.3 años (DE 11.5) (Rango 18 – 75)	Tamaño tumoral Tumor >4 cm Tumor <4 cm	61.89% (138/223) 38.11% (85/223)
IMC	28.3 kg/m ² (Rango 16 a 49.8)	Hemoglobina Anemia	11.38 g/dL (DE 1.92) 60.98% (136/223)
Comorbilidad Diabetes Hipertensión Arterial Otra	23% (51/223) 73% (37/51) 61% (31/51) 14% (7/51)	Glucosa	109.92 mg/dL (DE 41.5)
Histología Células escamosas Adenocarcinoma	89.7% (200/223) 10.3% (23/223)	Creatinina Creatinina elevada >1 mg/dL	0.77 mg/dL (DE 1.92) 14%
Grado Histológico Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Poco diferenciado	1.3% (3/223) 78.5% (175/223) 20.2% (45/223)	Tratamiento QT/RT -> BT RT 50Gy/25Fx Braquiterapia 40/2 Cisplatino / CBP / Gemcitabina	100% 100% 100% 96% / 2% / 2%
Metástasis a Ganglios Linfáticos regionales	43.5% (97/223)	Toxicidad tardía Cistitis por RT Proctitis por RT Colostomía derivativa	26% (58/223) 43% (95/223) 13.4% (30/223)

Tabla 2. Características de las pacientes con CaCU localmente avanzado.

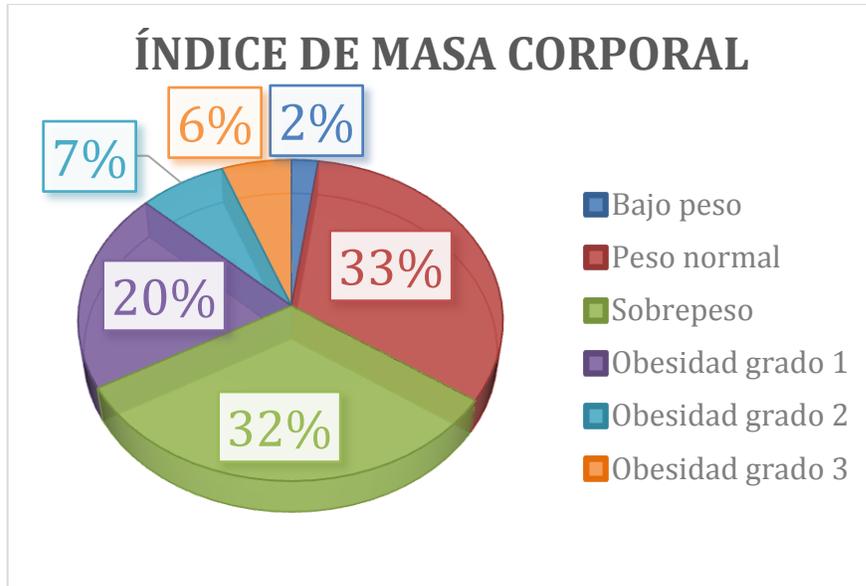


Figura 4. IMC en pacientes con CaCU localmente avanzado.

En cuanto a toxicidad tardía del tratamiento de radioterapia concomitante con quimioterapia y secuenciado con braquiterapia intracavitaria, el 26% (58/223) presentaron cistitis por radioterapia y el 43% (95/223) con criterio histopatológico de proctopatía por radioterapia. En un 13.4% (30/223) de las pacientes fueron intervenidas para la colocación de colostomía derivativa (**Figura 5**).

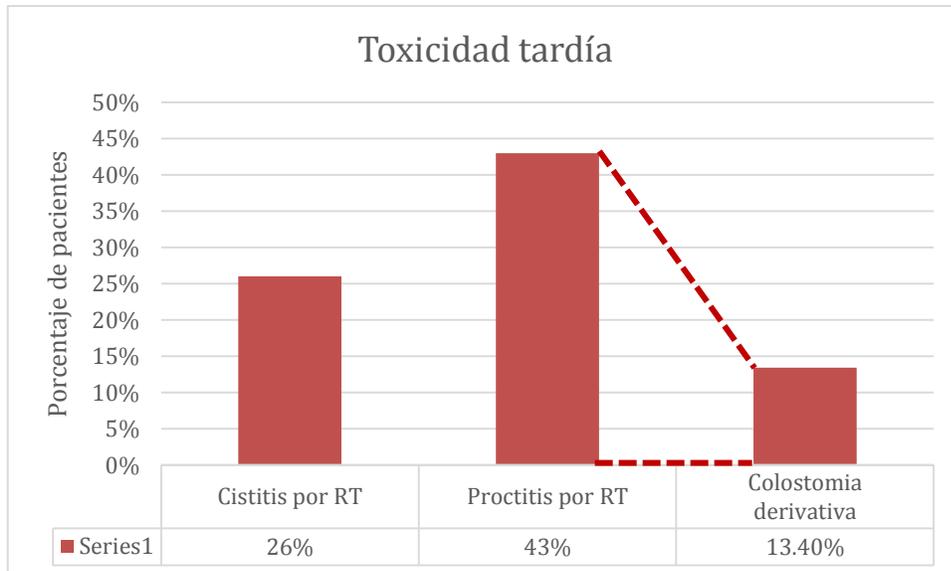


Figura 5. Frecuencia de toxicidad tardía post RT/QT -> BT.

81 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad en el seguimiento, lo que corresponde al 36.3%. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años fue del 67.3%. Se realizó análisis por curva ROC para evaluar si el índice de inmunidad-inflamación sistémica elevado tiene buen rendimiento y correlaciona con recurrencia de la enfermedad.

El índice de inmunidad-inflamación sistémica presentó un área bajo la curva de 0.766 (IC95% 0.694-0.837, $p < 0.0001$), lo cual demuestra que tiene un adecuado rendimiento para pronosticar recurrencia de la enfermedad (**Figura 6**).

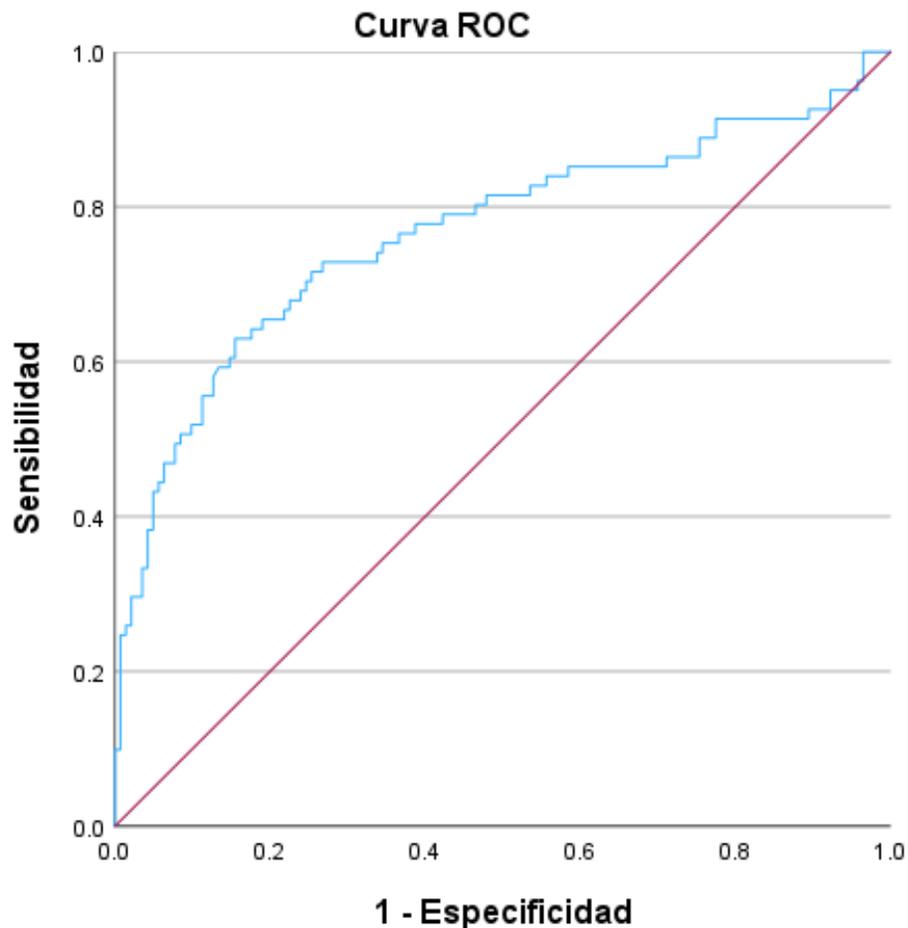


Figura 6. Curva ROC del rendimiento del IIS para recurrencia de la enfermedad.

Con base a las coordenadas de la curva, la variable del resultado de prueba o índice IIS y el área bajo la curva del análisis, se encontró como punto de corte del índice de inmunidad-inflamación sistémica el valor de 6.43×10^5 para definir como índice IIS elevado los valores por encima de este punto de corte, y como índice IIS no elevado los valores por debajo de este punto de corte. Con una sensibilidad del 77.8% y especificidad del 61.3%.

Para analizar la asociación entre índice IIS elevado y recurrencia de la enfermedad realizamos tabla de contingencia (**Tabla 3**) (**Figura 7**).

	Recurrencia	No Recurrencia	Total
Índice IIS elevado	63	55	118
Índice IIS bajo	18	87	105
Total	81	142	223

Tabla 3. Tabla de contingencia entre índice IIS y Recurrencia de la enfermedad.

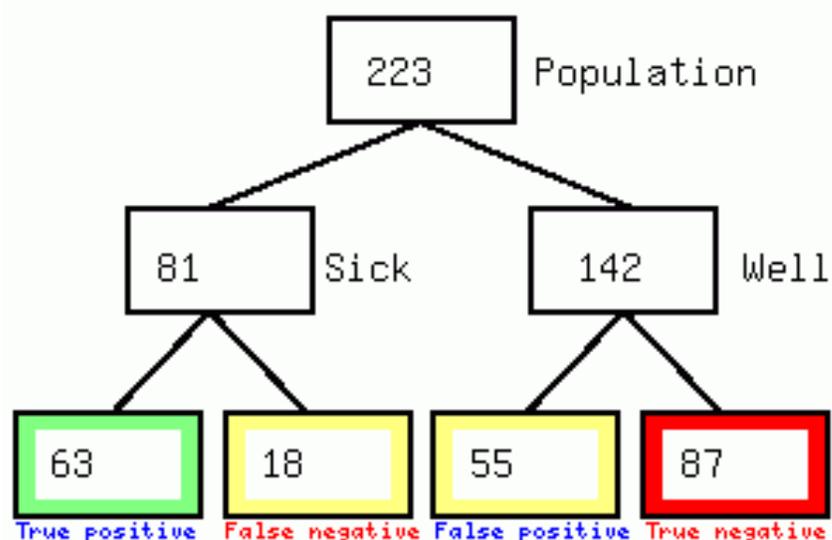


Figura 7. Número de pacientes con recurrencia (sick) y no recurrencia (well) en relación con índice IIS elevado y no elevado.

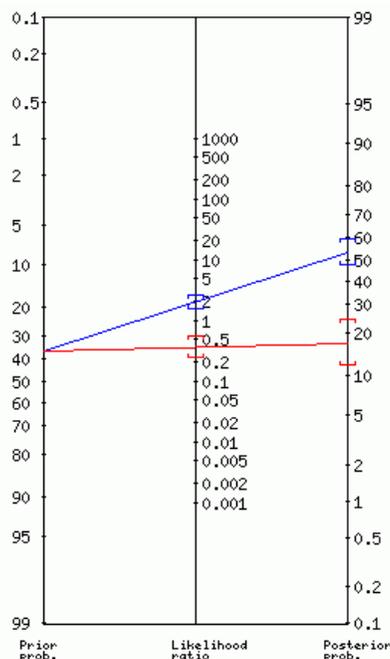
Encontramos que un índice IIS elevado correlaciona con recurrencia de la enfermedad con significancia estadística ($p < 0.001$) (**Tabla 4**).

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	34.250 ^a	2	<.001
Razón de verosimilitud	36.776	2	<.001

Tabla 4. Prueba de chi-cuadrado.

Se calculó razón de verosimilitud para la correlación de índice IIS elevado e índice IIS bajo con recurrencia de la enfermedad. Un IIS elevado o mayor a 6.43×10^5 presenta probabilidad de hasta el 53% (IC95% 47-59, LR 2.01) para recurrencia, mientras que un IIS menor a 6.43×10^5 tiene una probabilidad del 17% (IC95% 12-24, LR 0.36) para recurrencia (**Figura 8**).



Prior probability (odds): 36% (0.6)

POSITIVE TEST:

Positive Likelihood ratio: 2.01
 95% confidence interval: [1.58,2.55]
 Posterior probability (odds): 53% (1.1)
 95% confidence interval: [47%,59%]
 (~ 1 in 1.9 with positive test are sick)

NEGATIVE TEST:

Negative Likelihood ratio: 0.36
 95% confidence interval: [0.24,0.56]
 Posterior probability (odds): 17% (0.2)
 95% confidence interval: [12%,24%]
 (~ 1 in 1.2 with negative test are well)

Odds = Probability / (1-Probability)
 +LR = Sensitivity / (1 - Specificity)
 -LR = (1 - Sensitivity) / Specificity
 Posterior Odds = Prior Odds x LR

Figura 8. IIS elevado y bajo con probabilidad de recurrencia.

La razón de momios (OR) fue de 5.54 (IC95% 2.97-10.32) para recurrencia de la enfermedad con un IIS elevado.

Se realizó análisis de supervivencia mediante modelo de Kaplan-Meier, y se obtuvo que la mediana de SLE no fue alcanzada en el grupo de pacientes con IIS bajo, mientras que en el grupo de pacientes con IIS elevado la mediana de SLE fue de 39 meses con $p < 0.001$ (**Figura 9**).

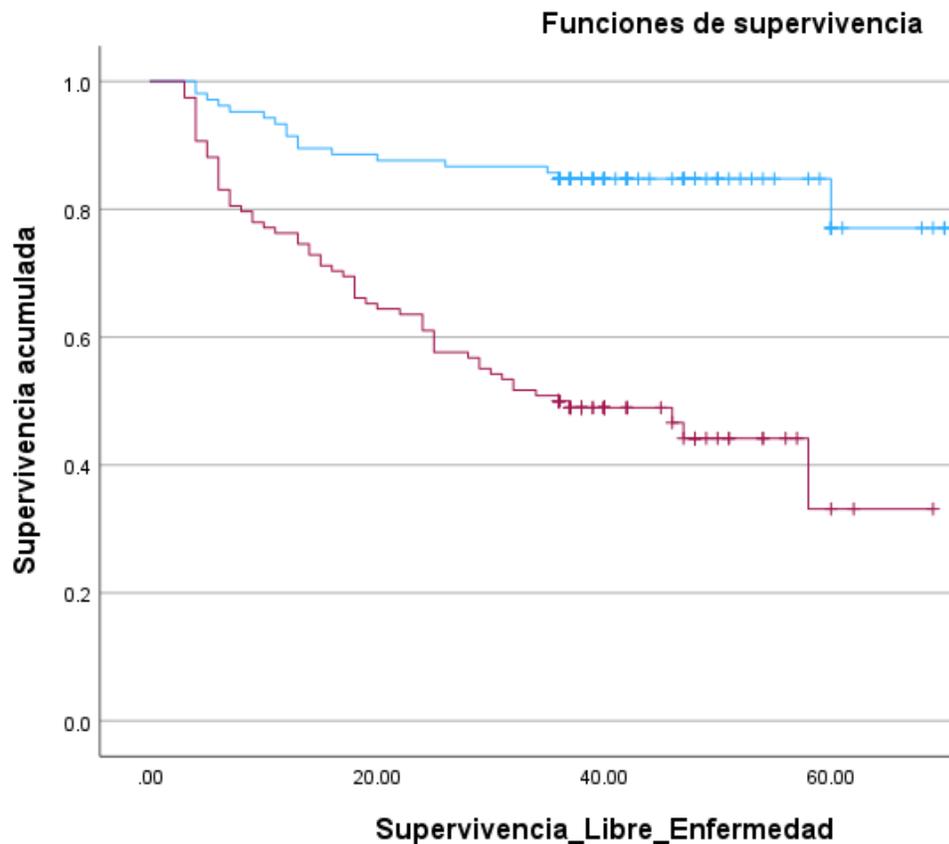


Figura 9. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para IIS elevado (color azul) y IIS bajo (color rojo).

Dentro de las variables y características de las pacientes aquellas que correlacionaron con recurrencia tumoral fueron el tamaño tumoral mayor de 4 cm ($p=0.024$) con un OR de 1.95 (IC95% 1.09-3.51), la presencia de metástasis

en ganglios regionales ($p=0.010$) con un OR de 2.06 (IC95% 1.18-3.58); mientras que el diagnóstico de proctitis por RT presentó un OR de 0.56 (IC95% 0.32-0.98) con $p=0.04$). La edad, la histología, el grado de diferenciación, anemia, cistitis por RT y presencia de colostomía no correlacionaron con recurrencia de la enfermedad (**Tabla 5**).

Variable	Valor de p mediante prueba de chi-cuadrado y tablas de contingencia
<i>Edad</i>	$p=0.701$ NS
Tamaño tumoral (>4 cm)	$p=0.024$ OR 1.95 (IC95% 1.09-3.51)
<i>Grado histológico</i>	$p=0.44$ NS
<i>Histología</i>	$p=0.23$ NS
Involucro ganglionar	$p=0.010$ OR 2.06 (IC95% 1.18-3.58)
<i>Valor de Hemoglobina (Anemia)</i>	$p=0.06$ NS
<i>Cistitis por RT</i>	$p=0.51$ NS
Proctitis por RT	$p=0.04$ OR 0.56 (IC95% 0.32-0.98)
<i>Colostomía derivativa</i>	$p=0.71$ NS

Tabla 5. Factores asociados a recurrencia de la enfermedad.

Respecto a las variables y características aquellas que correlacionaron con un IIS elevado fueron el tamaño tumoral mayor de 4 cm ($p=0.006$) con un OR de 2.16 (IC95% 1.24-3.74), y la presencia de metástasis en ganglios regionales ($p=0.04$) con un OR de 1.7 (IC95% 1.01-2.92).

Al analizar únicamente a la población que presentó recurrencia de la enfermedad, la cual corresponde al 36% (81/223), se encontró una mediana de SLE de 13 meses.

CAPÍTULO XI

DISCUSIÓN

En el presente análisis de 223 pacientes con CaCU localmente avanzado, se encontró una edad media de 45 años, edad ligeramente inferior a la reportada en la literatura. En las estadísticas de los Estados Unidos de América (EUA), se describe como edad media de diagnóstico los 50 años de edad. Mientras que en lo que respecta a México, encontramos que la mayor incidencia de cáncer de cuello uterino ocurre entre los 50 y 59 años de edad.^{1, 27} Lo anterior puede corresponder a las diferencias culturales, así como a las estrategias de prevención primaria y secundaria entre las distintas regiones geográficas; mientras que en países como EUA el 44% de los casos de CaCU se diagnostica en enfermedad localizada y el 36% como afección localmente avanzada,^{1, 2, 3} en nuestro centro apenas el 26% de las pacientes son diagnosticadas con enfermedad localizada y un 60% con enfermedad localmente avanzada, lo que confiere un peor pronóstico con mayor recurrencia y menor supervivencia global.⁴ Respecto a la menor edad media de la población, en nuestro análisis solo incluye pacientes con etapa clínica localmente avanzada.

En pacientes con enfermedad localmente avanzada, 81 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad, lo que corresponde al 36.3%. Similar a lo reportado por el grupo ginecológico francés FRANCOGYN, y que corresponde al 31.5% en afección locorregional. La recurrencia de la enfermedad puede presentarse localmente en la pelvis o región para aórtica, también la paciente puede desarrollar enfermedad recurrente con metástasis a distancia o una combinación de ambas. La mayoría de las recurrencias se documentan en el rango de 7 a 36 meses posterior al tratamiento definitivo,

definido como la radioterapia concurrente con quimioterapia y secuenciada con braquiterapia intracavitaria.^{26,28} El alto porcentaje de recurrencia en el tiempo descrito previamente, se refleja en las recomendaciones que dictan las guías de la red NCCN para seguimiento y vigilancia oncológica.²⁹ Por lo que aún existe una necesidad no cubierta en este grupo heterogéneo de pacientes.

La relación entre inflamación y cáncer se describió a finales del siglo XIX, y múltiples estudios la confirman. La inflamación promueve y perpetua la proliferación y supervivencia celular, así como su mutagénesis; en el microambiente y a nivel sistémico se da el reclutamiento de células inflamatorias. La respuesta inflamatoria sistémica es un factor de pronóstico adverso en pacientes con tumoraciones sólidas.¹⁷

El incremento de los neutrófilos produce factor VEGF como mecanismo de angiogénesis y neovascularización tumoral. Se reconoce que algunas células tumorales pueden secretar trombotocina e IL-6; con un consecuente incremento de las plaquetas, las cuales actúan sobre las células cancerosas en los mecanismos de progresión tumoral, invasión y angiogénesis. A la vez que ocurre una disminución en la cantidad y función de los linfocitos, lo que se traduce como una disminución de la vigilancia inmune.^{7, 8, 9}

Existen diversas escalas e índices pronóstico, que son sencillos y fácilmente reproducibles, en la presente tesis se seleccionó el índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS). Se considera un subrogado de la inflamación, así como de la respuesta anti-tumor y pro-tumor, es decir los mecanismos descritos líneas previas. Se exploró su valor pronóstico en pacientes con cáncer de cuello uterino con etapa clínica localmente avanzada.

Este es el primer trabajo que correlaciona el índice IIS con recurrencia de cáncer de cuello uterino localmente avanzado. Encontramos que un índice IIS elevado, con punto de corte de 6.43×10^5 a través del análisis de curva ROC,

correlaciona con recurrencia de la enfermedad ($p < 0.001$) en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzada. El incremento en el riesgo de recurrencia es de 5.54 veces acorde a lo obtenido en la razón de momios (OR).

Lo anterior nos muestra, que el índice IIS es una herramienta, que podría, incluso complementar el estadio clínico TNM y de la FIGO para identificar a pacientes de alto riesgo, con una adecuada sensibilidad. Esta idea no es nueva, en 2019 el equipo de trabajo del doctor Jaime de la Garza y el inmunólogo Mario César Salinas propusieron en TNMI³⁰, el cual incorpora el estado del sistema inmune en la clasificación del sistema de estadificación TNM con el objetivo de clasificar y seleccionar a los pacientes, para un mayor beneficio y personalización del tratamiento.

Consideramos que la combinación de la etapa clínica con el índice IIS puede contribuir a determinar un tratamiento óptimo e individualizado, sobre todo en este grupo de pacientes con heterogeneidad en la presentación clínica y su pronóstico. Equilibrar el costo-beneficio de un tratamiento es cada vez más frecuente, incluso la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) ha puesto en la mesa este aspecto y ha desarrollado una escala de magnitud de beneficio clínico, la cual otorga mayor solidez a las recomendaciones terapéuticas. El índice IIS se obtiene por medio de la determinación de un análisis de sangre o biometría hemática, lo que representa una herramienta de bajo costo y rápida aplicación para el sistema de salud.

Respecto a los factores asociados con recurrencia tumoral, estos son consistentes con lo reportado en la literatura.¹⁸ Un mayor tamaño tumoral y la afectación de ganglios linfáticos representan principales factores pronósticos adversos. El involucro de los ganglios linfáticos para-aórticos representa un peor pronóstico, con la disminución en la supervivencia global de hasta el 40%.²⁶ En la presente tesis, un tamaño tumoral mayor de 4 cm incremento el riesgo de recurrencia en un 95% (OR 1.95, IC95% 1.09-3.51) con $p = 0.024$. Mientras

que el involucro ganglionar representó un incremento en el riesgo de hasta 2 veces para recurrencia tumoral con un OR 2.06 (IC95% 1.18-3.58) estadísticamente significativo ($p=0.010$). Curiosamente el haber presentado proctitis posterior al tratamiento definitivo con quimiorradioterapia obtuvo un OR de 0.56 (IC95% 0.32-0.98) y $p=0.04$, lo cual pudiese corresponder con el tipo de técnica utilizada, como 2D versus radioterapia de intensidad modulada. Se encontró mayor frecuencia de toxicidades tardías a las reportadas en la literatura, sin embargo no se encontró asociación significativa entre cistitis y colostomía derivativa con recurrencia. Respecto a esta última complicación solo describimos una frecuencia elevada del 13.4% (30 pacientes) y no encontramos alguna asociación estadísticamente significativa. Se debe tomar en cuenta que se trata de población con enfermedad que tiene involucro locorregional y afección a la pelvis y estructuras adyacentes; no necesariamente la colostomía derivativa es secundaria a la proctopatía post-radioterapia. Sin embargo se requiere de un mayor análisis al respecto, como tipo de técnica de radioterapia utilizada, presencia de fistula o afección a vejiga y/o recto, así como recurrencia tumoral.

En nuestra población la histología más frecuente correspondió a la de células escamosas en un 89.7%, seguida de adenocarcinoma en un 10.3%. No se incluyeron otro tipo de histologías. No se encontró diferencia en cuanto a correlación con pronóstico, recurrencia ni valor del índice IIS. Tampoco el grado de diferenciación celular representó significancia estadística.

Nos parece relevante mencionar los datos respecto al índice de masa corporal, ya que en nuestra población el 65% presentó sobrepeso y algún grado de obesidad. Incluso un 6% presentó obesidad grado 3 con un IMC mayor de 40 kg/m². Lo anterior tiene relevancia e impacto en las comorbilidades presentadas, así como en el aspecto nutricional; sin embargo, se conoce que esta morbilidad puede modificar la respuesta y procesos inflamatorios, generando inflamación crónica de bajo grado.³¹ Y como se ha descrito

previamente, la liberación de factores solubles inflamatorios puede contribuir a la mutagénesis celular, supervivencia y progresión tumoral. Se requiere un mayor análisis para determinar el impacto entre obesidad, el valor del índice IIS y recurrencia de la enfermedad en las pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado.

Respecto a las variables y características aquellas que correlacionaron con un IIS elevado fueron el tamaño tumoral mayor de 4 cm ($p=0.006$) con un OR de 2.16 (IC95% 1.24-3.74), y la presencia de metástasis en ganglios regionales ($p=0.04$) con un OR de 1.7 (IC95% 1.01-2.92). Lo anterior es consistente con características que representan factores pronóstico independientes y su asociación con mayores procesos de inflamación y reclutamiento celular, así como factores pronóstico de recurrencia de la enfermedad.²⁶

Limitaciones: al tratarse de un estudio retrospectivo, puede existir un sesgo de selección y por ende en el análisis. Ante esta limitación, se puede proponer el realizar una cohorte prospectiva de validación e incluso probar el valor predictivo del índice IIS.

Otra limitación que se debe considerar de la presente tesis es que la determinación de los valores de neutrófilos, linfocitos y plaquetas pueden variar entre los laboratorios debido a diferentes reactivos e instrumentos. Lo anterior puede solucionarse al realizar en un solo laboratorio central las determinaciones en una cohorte prospectiva de validación.

También debe considerarse y tomar en cuenta que los resultados de la determinación en la biometría hemática pueden verse afectados por infección, aunque en los criterios de exclusión se tuvo en consideración este punto; sin embargo, el estado nutricional se considera también como un factor que pudiese afectar los resultados de las determinaciones de los neutrófilos,

linfocitos y plaquetas. Considerando que en la presente tesis un 32% de las pacientes presentó sobrepeso, y un 33% presentó algún grado de obesidad como se ha presentado previamente.

Sin embargo, la principal fortaleza del presente estudio es que puede ser el preámbulo para el desarrollo de ensayos clínicos en este grupo heterogéneo de pacientes con base a la estratificación y biomarcación pronóstica. El índice de inmunidad-inflamación sistémica puede considerarse la herramienta para ello.

CAPÍTULO XII

CONCLUSIÓN

La respuesta inflamatoria sistémica, así como la respuesta anti y pro-tumor puede funcionar como un factor pronóstico de recurrencia tumoral. Demostramos que un índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) elevado correlaciona con mayor recurrencia y peor supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado.

Las pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado presentan un alto porcentaje (36%) de recurrencia de la enfermedad en los primeros 36 meses posterior al tratamiento definitivo e inicio de la vigilancia oncológica.

El valor del índice de inmunidad-inflamación sistémica con punto de corte en 6.43×10^5 para definir como índice IIS elevado los valores por arriba, y como índice IIS no elevado los valores por debajo de este punto de corte; tiene una sensibilidad del 77.8% y especificidad del 61.3% para recurrencia de la enfermedad así significancia estadística con $p < 0.001$.

El índice IIS es una herramienta innovadora, accesible y disponible, de bajo costo y no invasiva. Por lo que consideramos que se trata de una herramienta con prometedora aplicación en la práctica diaria.

CAPÍTULO XIII

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin* 2021; 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *Ca Cancer J Clin* 2020; 70(1):7. DOI: 10.3322/caac.21590
3. Zhang S, Batur P. Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2019; 86(3):173-178. DOI: 10.3949/ccjm.86a.18018
4. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical Cancer. *Lancet* 2019; 393(10167): 169-182. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X
5. Roden R, Stern P. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nature Reviews Cancer* 2018; 18: 240-254. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2018.13>
6. Giraldo NA, Peske JD, Sautes-Fridman C, Fridman WH. Integrating histopathology, immune biomarkers, and molecular subgroups in solid cancer: the next step in precision oncology. *Virchows Archiv: European Journal of Pathology* 2019; 474(4): 463-474. DOI: 10.1007/s00428-018-02517-1.
7. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer related inflammation. *Nature* 2018; 454: 436-444. DOI: 10.1038/nature07205
8. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell* 2011; 20(5): 576-590. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.09.009

9. Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nature Reviews Immunology* 2020; 20: 651-668. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>.
10. Proctor M, Morrison D, Talwar D, Balmer S, Fletcher C, O'Reilly D, Foulis A, Horgan P, McMillan D. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011; 47(17): 2633-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.028>.
11. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, Leibowitz-Amit R, Sonpavde G, Knox JJ, Tran B, Tannock IF, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2014; 106(6): 1-11. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>.
12. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylos AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Medicine* 2020; 18:360. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01817-1>.
13. Hu B, Yang X, Xu Y, Sun Y, Sun C, Guo W, Zhang X, Wang W, Qiu S, Zhou J, Fan J. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 29(23): 6212-22. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-14-0442](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442).
14. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic Immune-inflammation Index, base don Platelet Counts and Neutrophil-Lymphocyte Ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *Tohoku J Exp Med* 2015; 236(4): 297-304. DOI: [10.1620/tjem.236.297](https://doi.org/10.1620/tjem.236.297).

15. Liu X, Sun X, Liu J, Kong P, Chen S, Zhan Y, Xu D. Preoperative C-Reactive Protein/ Albumin Ratio Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Gastric Cancer. *Translational Oncology* 2015 8(4): 339–345. DOI: 10.1016/j.tranon.2015.06.006.
16. Lolli C, Basso U, Derosa L, Scarpi E, Sava T, Santoni M, Crabb S, Massari F, Aieta M, Conteduca V, Maruzzo M, La Russa F, Wheeler M, Berardi R, Galli L, Giorgi U. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. *Oncotarget* 2016, (7)54: 564-571. DOI: 10.18632/oncotarget.10515.
17. Huang H, Liu Q, Zhu L, Zhang Y, Lu X, Wu Y, Liu L. Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer. *Scientific Reports* 2019; 9:3284. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39150-0>.
18. Pang SS, Murphy M, Markham MJ. Current management of locally advanced and metastatic cervical cancer in the united states. *JCO Oncol Pract* 2022; 18:417-422. DOI: 10.1200/OP.21.00795.
19. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres V, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, Tewari KS, Salman P, Hoyos E, Yañez E, Gümüs M, Olivera M, Samouëlian V, Castonguay V, Arkhipov A, Toker S, Li K, Keefe SM, Monk BJ. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1856-1867. DOI: 10.1056/NEJMoa2112435.
20. Lee YY, Choi CH, Kim HJ, Kim TJ, Lee JW, Lee JH, Bae DS, KIM BG. Pretreatment neutrophil:lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer Research* 2012; 32(4): 1555-1561. DOI: No.
21. Zhang Y, Wang L, Liu Y, Wang S, Shang P, Gao Y, Chen X. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio before platelet-lymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with cervical cancer treated

- with initial radical surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24(7): 1319-25. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000219.
22. Wang H, Cheng W, Zhou Y, Huang Y, Wang W. Combined PLT and NE to predict the prognosis of patients with locally advanced cervical cancer. *Scientific Reports* 2020; 10:11210. DOI: 10.1038/s41598-020-66387-x.
 23. Mateo J, Steuten L, Aftimos P, André F, Davies M, Garralda E, Geissler J, Husereau D, Martínez-Lopez I, Normanno N, Reis-Filho JS, Stefani S, Thomas DM, Westphalen CB, Voest E. Delivering precision oncology to patients with cancer. *Nature Medicine* 2022; 28: 658-665. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01717-2>.
 24. Manriquez EN, Zakhour M, Salani R. Precision medicine for cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2022; 34(1): 1-5. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000755.
 25. Barojas-Aguilar S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. *Salud en Tabasco* 2005; Vol 11(1-2): 333-338. [Redalyc.Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud](#)
 26. de Foucher T, Bendifallah S, Ouldamer L, Bricou A, Lavoue V, Varinot J, Canlorbe G, Carcopino X, Raimond E, Monnier L, Graesslin O, Touboul C, Collinet P, Neveu ME, Huchon C, Darai E, Ballester M. Patterns of recurrence and prognosis in locally advanced FIGO stage IB2 to IIB cervical cancer: Retrospective multicentre study from the FRANCOGYN group. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45(4):659-665. doi: 10.1016/j.ejso.2018.11.014.
 27. Anaya M, Vincent AK, Perez M. Cervical cancer trends in Mexico: incidence, mortality and research output. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(20): 8689-8692. DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.20.8689>

28. Bhatla N, Aoki D, Sharma D, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Internacional Journal of Gynecology & Obstetrics* 2018; 143(S2): 22-36. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>.
29. National Comprehensive Cancer Network. *Cervical Cancer (Version 1.2022)*.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf.
Acceso Octubre 10, 2022.
30. Salinas MC, de la Garza J. TNMI may improve current cancer staging. *Journal of Cancerology* 2019; 6:28-30.
https://www.journalofcancerology.com/pdf/joc_19_6_1_28-30.pdf
31. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 2017; 542:177-185. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature21363>

CAPÍTULO XIV

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Eduardo Rey Torres Cisneros

Candidato para el grado de
Subespecialista en Oncología Médica

Tema:

**“ÍNDICE DE INMUNIDAD-INFLAMACIÓN SISTÉMICA (IIS) Y SU VALOR
PRONÓSTICO EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO LOCALMENTE
AVANZADO”**

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

BIOGRAFÍA:

Datos Personales: Nacido en Aguascalientes, Aguascalientes el 21 de enero de 1990; hijo de Eduardo Torres Torres y Luz María Cisneros Cardoso. Casado con Carla Renata Bruni Guerrero desde enero de 2020.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, grado obtenido de Médico Cirujano en la generación 2008 - 2015.

Egresado de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, grado obtenido de la especialidad en Medicina Interna en la generación 2016 - 2020.

Posición Actual: Residente de tercer año de la subespecialidad de Oncología Médica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, desde marzo del año 2020.

DR. med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ
Subdirector de Estudios de Posgrado
Presente.-

A través de la presente certifico que la tesis del **DR. EDUARDO REY TORRES CISNEROS**, residente de la Especialidad en Oncología Médica fue sometida a análisis por medio del Programa de Originalidad Turnitin obteniendo los siguientes resultados:

TITULO DE TESIS	FECHA DEL PROCESO	IDENTIFICADOR	No. DE PALABRAS	% DEL INDICE DE SIMILITUD
Índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) y su valor pronóstico en cáncer de cuello uterino localmente avanzado	01/Nov/2022	1941569507	11002	18%

Por tal motivo se considera que el presente documento cuenta con la suficiente originalidad para no considerar evidencia de plagio. Agradeciendo las atenciones para la presente, quedo de usted.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, N.L. 01 de Noviembre del 2022.



DRA. DANELI RUIZ SÁNCHEZ
Jefe de Enseñanza de Posgrado
del Servicio de Oncología

Vo. Bo.



DR. med. OSCAR VIDAL GUTIÉRREZ
Jefe del Servicio de Oncología