

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



**“DIABETES MELLITUS: IMPACTO EN LA SOBREVIDA EN CÁNCER
CÉRVICO UTERINO”**

Por


DRA. MARÍA LUISA ROMERO LAGUNES

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

FEBRERO, 2019

**"DIABETES MELLITUS: IMPACTO EN LA SOBREVIVENCIA EN CÁNCER
CÉRVICO UTERINO**

Aprobación de la tesis:



Dr. David Hernández Barajas

Director de la tesis



Dr. José Luis González Vela

Coordinador de Enseñanza



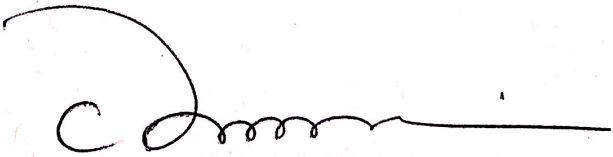
Dr. José Luis González Vela

Coordinador de Investigación



Dr. med Oscar Vidal Gutiérrez

Jefe del Servicio de Oncología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

*A Maricela por ser siempre mi mayor fortaleza y por enseñarme que el mundo es
de los persistentes*

*A Renata por ser el motor que siempre me impulsa a ser mejor, por llenar mi
vida con su alegría*

A mi padre por su apoyo incondicional y su ejemplo

A mi madre por su amor inagotable

A mi hermano por ser eje rector de mi vida

A mis profesores por su dedicación y su empeño

A mis compañeros de batalla, por inspirarme a ser mejor

A mis pacientes por su amor, su confianza incondicional y su fortaleza

A Nana...

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN.....	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.....	2
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.....	9
Capítulo IV	
4.OBJETIVOS.....	10
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	11
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.....	14
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	29
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	34
Capítulo IX	
9. ANEXOS	35
9.1 Entrevista telefónica	35
9.2 Variables Operativas.....	39
Capítulo X	
10.BIBLIOGRAFÍA	41

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO45

Tabla
1. Datos personales 15
2. Cronología de la vida 18

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Distribución de los expedientes evaluados.....	15
2. Características de las pacientes.	18
2.1. Características de las pacientes con y sin diagnóstico de DM	19
2.2. Características de las pacientes con CaCO ₃ EC I y II en función del diagnóstico de DM	20
2.3. Características de las pacientes con CaCO ₃ EC III y IV en función del diagnóstico de DM	21
2.4. Características de las pacientes con CaCO ₃ EC V en función del diagnóstico de DM	22
2.5. Características de las pacientes con CaCO ₃ EC VI en función del diagnóstico de DM	23
2.6. Características de las pacientes con CaCO ₃ EC VII en función del diagnóstico de DM	24
2.7. Características de las pacientes con CaCO ₃ EC VIII en función del diagnóstico de DM	25
2.8. Características de las pacientes con CaCO ₃ EC IX en función del diagnóstico de DM	26
2.9. Características de las pacientes con CaCO ₃ EC X en función del diagnóstico de DM	27
2.10. Características de las pacientes con CaCO ₃ EC XI en función del diagnóstico de DM	28
2.11. Características de las pacientes con CaCO ₃ EC XII en función del diagnóstico de DM	29

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Prevalencia de DM en las pacientes con diagnóstico de CaCU.....	15
2. SG de las pacientes con CaCU con y sin diagnóstico de DM.....	19
3. SLR de las pacientes con CaCU con y sin diagnóstico de DM.....	19
4. SG de las pacientes con CaCU EC IB1-IIA2 en función del diagnóstico de DM.....	20
5. SLR de las pacientes con CaCU EC IB1-IIA2 en función del diagnóstico de DM.....	21
6. SG de las pacientes con CaCU EC IIB-IVA en función del diagnóstico de DM.....	22
7. SLR de las pacientes con CaCU EC IIB-IVA en función del diagnóstico de DM.....	22
8. SG de las pacientes con CaCU EC IVB en función del diagnóstico de DM.....	23
9. SLP de las pacientes con CaCU EC IVB en función del diagnóstico de DM.....	24
10. Estado de control de la Diabetes Mellitus.....	25
11. SG de las pacientes con diagnóstico de CaCU y DM en función del estado de control de la DM.....	25

12. SLR de las pacientes con diagnóstico de CaCU y DM en función del estado de control de la DM.....	26
13. SG de las pacientes con diagnóstico de CaCU y DM en función del tratamiento con metformina.....	27
14. SLR de las pacientes con diagnóstico de CaCU y DM en función del tratamiento con metformina.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

CaCU: Cáncer Cervicouterino

DM: Diabetes Mellitus

SG: Sobrevida Global

SLE: Sobrevida Libre de Enfermedad

HR: Hazard Ratio

VPH: Virus del papiloma humano

OMS: Organización Mundial de la Salud

CDMX: Ciudad de México

IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1

IGF-1R: receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

Vs: versus

CI: Intervalo de confianza

SCE: Sobrevida Cáncer Específica

IMC: Índice de masa corporal

HbA_{1c}: Hemoglobina glicosilada

SLR: Sobrevida Libre de Recurrencia

CUCC: Centro Universitario contra el Cáncer

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica

ERC: Enfermedad Renal Crónica

QT/RT: quimio/radioterapia concurrente

RT: Radioterapia

QT: Quimioterapia

EC: Etapa Clínica

SLP: Sobrevida libre de Progresión

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

ENSANUT: Encuesta Nacional de Nutrición

CSRD: Centro de Salud Rural Disperso

INER: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán"

HGM: Hospital General de México

Capítulo I

1. RESUMEN

Introducción: A nivel mundial el CaCU ocupa el segundo lugar en incidencia y el cuarto en mortalidad por cáncer. En México ocupa el segundo lugar en frecuencia y en mortalidad. México es el sexto país con mayor número de diabéticos, siendo esta la segunda causa de muerte. Nuevo León es la entidad con mayor proporción de personas con diagnóstico de DM (15.5%). Entre el 8-18% de los pacientes con cáncer presentan DM como comorbilidad. Hay estudios que han asociado la DM con un peor pronóstico en SG y SLR en las pacientes con CaCU.

Objetivo: Comparar la sobrevida global en pacientes con diagnóstico de CaCU y DM con aquellas pacientes con CaCU sin diagnóstico de DM, evaluar este desenlace en relación a la etapa clínica y el estado de control de la DM.

Métodos: se recabó información de forma retrospectiva de las pacientes tratadas por CaCU invasor entre el 2006 y el 2016. Se incluyeron pacientes de ≥ 20 años, con histología espinocelular, adenocarcinoma o adenoescamoso. En el Grupo 1 se incluyeron 59 pacientes con diagnóstico de CaCU y DM, y en el Grupo 2 se incluyeron 118 pacientes con diagnóstico de CaCU sin DM, pareadas 1:2 en relación a la etapa clínica, edad y comorbilidades.

Resultados: La prevalencia de DM en pacientes con CaCU fue de 16%. Tras un seguimiento máximo de 142.2 meses (mediana de 40.4 meses), se evidenció una menor SG para el grupo 1, (74.6% vs 77.1%), sin ser estadísticamente significativo (p .803). La SLR fue semejante para ambos grupos (67.8% grupo 1 vs 66.9% grupo 2), sin ser estadísticamente significativo (p .608). En las pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásica, se evidenció una menor SG y SLR en el grupo 1, pero sin significancia estadística. De las pacientes con diagnóstico de DM, el 42.4% tenía la glucosa bajo control (<130 mg/dL). La SG fue menor en el subgrupo de pacientes con DM no controlada (70.6% vs 80%), sin ser estadísticamente significativa (p .32). La SLR fue semejante en ambos grupos (Grupo 1 68% vs Grupo 2 67.6%), sin ser estadísticamente significativo (p .852). Se hizo un análisis exploratorio sobre la influencia del tratamiento con metformina, evidenciando que la SG entre las pacientes que estaban recibiendo este fármaco fue mayor (84.8% vs 61.5%) en comparación con las que no lo recibían, sin significancia estadística (p 0.65). La SLR también fue mayor en el grupo que recibía el tratamiento con metformina (78.8 vs 53.8%), con una tendencia hacia la significancia estadística (p .052).

Conclusiones: Las pacientes diagnosticadas con CaCU y DM no presentaron una menor sobrevida global en comparación a aquellas con CaCU sin diagnóstico de DM. En el análisis exploratorio se evidenció una tendencia a la mejoría de la SLR en las pacientes con diagnóstico de CaCU y DM, que recibieron tratamiento con metformina.

Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN

Uno de los tipos de cáncer que se asocia a mayor morbi-mortalidad es el Cáncer Cervicouterino (CaCU). El desarrollo de CaCU presenta gran asociación con la infección del virus del papiloma humano (VPH), perteneciente a la familia *Papillomaviridae*, el agente infeccioso se encuentra en el tejido epitelial. Existen serotipos que son considerados de alto riesgo (16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 67 y 68), los cuales son encontrados en el 98% de las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado¹.

En la mujer, a nivel mundial, el CaCU ocupa el segundo lugar en incidencia (527,300), por detrás del cáncer de mama (1,670,700). Ocupa el cuarto lugar en mortalidad por cáncer (265,672), detrás del cáncer de mama (1° lugar, con 521,907), cáncer de pulmón (2° lugar, con 491,223) y cáncer colorrectal (3° lugar, con 320,294)².

Dentro de las principales causas de muerte por enfermedades crónico-degenerativas en México, se encuentra el cáncer, siendo de las primeras diez causas de muerte en los últimos 50 años. En la actualidad continúa dentro de las primeras causas de mortalidad general, situándose en el tercer lugar, después de Diabetes Mellitus (DM) y enfermedades cardiovasculares³.

En México, el CaCU ocupa el segundo lugar en frecuencia en la mujer con una incidencia de 13,960, sólo por detrás del cáncer de mama con 20,444. Asimismo, presenta el segundo lugar en mortalidad (4,769), después del cáncer de mama

(5,680)¹. En el estado de Nuevo León la tasa de defunción por CaCU fue de 5.7 mujeres por cada 10 000 habitantes⁴.

La sobrevida y pronóstico de las pacientes dependerá de la etapa en que sea diagnosticado el CaCU. Un tumor localizado al sitio primario, presenta una sobrevida a 5 años del 91%, cuando hay invasión regional (ganglios linfáticos) es del 57.1 %, si presenta metástasis a distancia del 17.3 % y cuando la etapa es desconocida, esta es del 52.2%⁵.

A pesar de todos los avances conseguidos en el tratamiento del CaCU, una gran proporción de pacientes en estadios avanzados persisten con un pobre pronóstico. Establecer un estadio clínico apropiado antes del tratamiento es vital para mejorar el pronóstico de CaCU⁶. Los factores pronósticos que afectan la sobrevida incluyen la metástasis a ganglios pélvicos, invasión estromal, invasión del espacio linfovascular y el tamaño del tumor primario⁷.

Se deben considerar otros factores asociados al pronóstico, entre ellos, una enfermedad crónico-degenerativa concomitante, como la DM. Las enfermedades crónicas no transmisibles fueron poco comunes en el siglo XIX y se convirtieron en las principales causas de muerte en el siglo XX. En la última parte del siglo XX, las muertes por enfermedades crónicas descendieron en ciertos países desarrollados, pero continúan encabezando la lista de las principales causas de muerte⁸. La morbi-mortalidad por enfermedades crónicas es un problema que ha tomado importancia en la investigación del cáncer. Se ha demostrado que la mortalidad por cáncer es mayor en pacientes recién diagnosticados que tienen una enfermedad crónica^{9,10}. Específicamente en el CaCU, el presentar una

comorbilidad al momento del diagnóstico es un factor pronóstico independiente de supervivencia⁹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó que la prevalencia global de DM en el 2000 fue de 171 millones de personas y se estima que incrementará a 366 millones en el año 2030¹¹.

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México, son -en ese orden- los países con mayor número de diabéticos. Durante las últimas décadas el número de personas que padecen DM en México se ha incrementado y actualmente es la segunda causa de muerte en el país. En el país el 9.17% de los adultos de 20 años o más tienen diagnóstico de DM, de las cuales únicamente el 85.75% atiende esta condición de salud. Del total de las mujeres en este grupo etario el 9.67% han sido diagnosticadas de DM. Las entidades con mayor proporción de personas con diagnóstico de DM son Nuevo León (15.5%), Tamaulipas (12.8%) y CDMX (11.9%)¹².

La DM se caracteriza por hiperglucemia, resultante de la combinación de resistencia a la insulina, así como secreción inadecuada de insulina y glucagón¹¹. Estas alteraciones en el metabolismo de la glucosa pueden predisponer una regulación y crecimiento celular anormales^{13,14}. Aunque la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son los principales factores asociados a cáncer¹⁵.

En general, 8-18% de los pacientes con cáncer presentan DM como comorbilidad¹³. En décadas recientes, numerosos estudios de cohorte y metaanálisis han reportado la asociación entre DM y el incremento del riesgo de desarrollar distintos tipos de cáncer, incluyendo hígado, páncreas, endometrio,

colon y mama^{7,14}. La hiperinsulinemia está asociada a un incremento tanto en incidencia como en progresión del cáncer¹⁵.

Una de las hipótesis adoptadas para explicar el mecanismo de dicha asociación involucra al factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1)⁷. La hiperglucemia e hiperinsulinemia en pacientes con DM puede reducir la producción hepática de proteína de unión a IGF-1 e incrementar los niveles de IGF-1 libre. Los niveles elevados de IGF-1 en pacientes con DM y la sobreexpresión de los receptores de IGF-1 (IGF-1R) en las células del CaCU activan la acción del IGF, resultando en un peor pronóstico. Por lo tanto, se ha establecido la hipótesis de que las células del CaCU que tienen alto grado de expresión del IGF-1R podrían ser un predictor de alto riesgo de muerte y enfermedad recurrente en etapas tempranas¹⁶.

Jiamset y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo, cuyo objetivo fue demostrar el impacto de la DM en los resultados de 444 pacientes diagnosticadas con CaCU en estadios IA2-IB1 de la FIGO, después de una histerectomía radical con linfadenectomía pélvica sin quimioterapia y/o radioterapia neoadyuvante. Se identificó una prevalencia del 9.5% de DM, ya que 402 pacientes no tenían diabetes y 42 pacientes si. Se demostró que no hubieron diferencias significativas entre el estadio de la FIGO, el tamaño del tumor, la histología, la invasión estromal, el involucro de parametrios, la invasión linfática, los márgenes quirúrgicos libres y el tratamiento adyuvante entre los dos grupos. Por otro lado, las pacientes con DM presentaban mayor edad (p 0.039) y peso (p 0.002). Las pacientes con diabetes presentaban menor invasión linfovascular que las

pacientes no diabéticas (11.90% vs. 28.36%, $p=0.022$). Se calculó la SLE a 5 años y la SG a 5 años las cuales fueron 88.49% y 96.34% respectivamente. Se demostró que la DM se asocia a peor SLE después de 5 años (HR 11.15; 95% CI, 2.00 a 62.08, $p=0.022$). En el estudio multivariado se encontró que la DM es un factor pronóstico independiente de sobrevida (HR 6.53; 95% CI, 1.95 a 21.78; $p=0.008$). Por lo tanto se concluyó que la DM se asocia a peor pronóstico en pacientes con CaCU en etapas tempranas¹¹.

Kuo y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo utilizando el Registro de Cáncer Nacional de Taiwán que buscó determinar el impacto de la DM tipo 2 en la Sobrevida Cáncer Específica (SCE) y SG de 2,946 pacientes diagnosticadas con CaCU en etapas I-IIA que recibieron tratamiento curativo. De estas, 284 (9.6%) tenían DM. Se concluyó que la SCE a 5 años y la SG eran significativamente más cortas en las pacientes diabéticas que en las no diabéticas (SCE 85.4% vs 91.5%; SG 73.9% vs 87.9%). Se corroboró que la DM es un factor independiente de pronóstico desfavorable para SCE (HR 1.46) y SG (HR 1.55) en pacientes con CaCU, incluso después de ser sometidas a tratamiento con fines curativos⁷.

In Choi y colaboradores desarrollaron un estudio en el que se evaluó la SLE y SG en 494 pacientes con diagnóstico de CaCU, de las cuales 50 tenían diagnóstico de DM (10.1%). El grupo de pacientes con diabetes, presentó una mayor edad al momento del diagnóstico que las pacientes no diabéticas; además el índice de masa corporal (IMC) fue mayor en el primer grupo. Las pacientes diabéticas presentaron niveles altos de marcadores tumorales y mayor cantidad

de enfermedades crónicas concomitantes. Por otro lado, las pacientes no diabéticas tuvieron más oportunidad de recibir un tratamiento quirúrgico que las pacientes con diabetes. Dentro del grupo de pacientes diabéticas, 24% presentaron recurrencia, en el grupo de pacientes sin diabetes solo recurrió el 16.2% (HR 1.484; 95% CI, 0.746–2.951, $p=0.131$). Sin embargo, la diferencia entre la sobrevida libre de enfermedad de ambos grupos no fue estadísticamente significativa. En el análisis de SG, 22% de las pacientes diabéticas y 14% de las no diabéticas fallecieron (HR 1.239; 95% CI, 0.606–2.533, $p=0.123$). Aquellas pacientes con adenocarcinoma y diabetes presentaron un riesgo incrementado de muerte comparado con las pacientes no diabéticas con el mismo tipo histológico, pero no fue estadísticamente significativo. En este estudio no se encontró asociación entre la diabetes mellitus y sobrevida en pacientes con CaCU, los autores refieren que estos resultados se debieron posiblemente a que las pacientes con diabetes tenían un buen control de su enfermedad por el servicio de Endocrinología, según las metas de control glicémico de la Asociación Americana de Diabetes, con hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) menor de 7% y glucosa sérica en ayunas entre 80 y 130 mg/dL^{13,17}.

Jing Li y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo para determinar que si el estado de control glicémico influenciaba los resultados oncológicos entre las pacientes mayores de 16 años diagnosticadas con CaCU localmente avanzado, EC IB2 y IIA2, que han sido sometidas a quimioterapia neoadyuvante e histerectomía radical. 388 pacientes fueron clasificadas en tres grupos, 299 pacientes sin DM, 35 pacientes con DM controlada ($HbA_{1c} <7\%$) y 54 pacientes

con DM no controlada ($HbA_{1c} > 7\%$). El 22.9% de las pacientes presentaba diabetes, de las cuales sólo 39.3% tenían buen control glicémico. La SLR a 5 años fue de 87.3% en el grupo 1, 67.9% del grupo 2, y 45.2% del grupo 3. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). La SCE a 5 años fue de 83.5%, 61.5% y 30.3%, para los grupos 1, 2 y 3 respectivamente ($p < 0.0001$). La SG a 5 años fue de 60.5%, 28.5% y 9.5% para los grupos 1, 2 y 3 respectivamente (grupo 1 vs 2: $p < 0.0001$, grupo 1 vs 3: $p < 0.0001$, grupo 2 vs 3: $p = 0.013$). Siendo la HbA_{1c} un predictor independiente para SLR (HR 3.60, 95% CI 1.96–6.61, $P < 0.0001$) y SG (HR 4.35, 95% CI 2.64– 7.17, $P < 0.0001$)¹⁸.

En el 2017 Shu Chen y colaboradores realizaron una revisión sistemática y meta-análisis, en este último se incluyeron 11 estudios con un total de 11,091 pacientes con CaCU, para determinar el impacto de la DM en la SG y SLE. La mayoría de los estudios fueron realizados en Asia y Estados Unidos. El rango de tiempo de seguimiento fue de entre 3 y 25 años. El estudio indicó que la DM es un factor independiente predictor de una peor SG (HR 1.69, 95% CI: 1.38-2.05, $p < .001$) y SLE (HR 2.09, 95% CI: 1.28-3.41, $p = .003$) en las pacientes con CaCU. En conclusión, el estudio sugiere que la diabetes es un factor pronóstico importante en las pacientes con CaCU y está asociada a un peor pronóstico de SG y SLE⁶.

Capítulo III

3. HIPÓTESIS

Las pacientes diagnosticadas con CaCU y DM tendrán una menor supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de progresión a 5 años que aquellas con CaCU sin diagnóstico de DM.

1. Comparar la supervivencia global en pacientes con CaCU y DM controlada con las pacientes con CaCU sin DM, en los subgrupos de enfermedad temprana y avanzada de la mama y metastásica.
2. Comparar la supervivencia global en pacientes con CaCU y DM controlada con las pacientes con DM descontrolada.
3. Comparar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CaCU y DM controlada con las pacientes con CaCU sin DM, en estadios tempranos y en síndromes avanzados que recibieron tratamiento curativo.
4. Comparar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con CaCU y DM controlada con las pacientes con DM descontrolada, en estadios tempranos y síndromes avanzados que recibieron tratamiento curativo.
5. Comparar la supervivencia libre de progresión en pacientes con CaCU y DM controlada con las pacientes con CaCU sin DM, en estadios metastásicos.
6. Comparar la supervivencia libre de progresión en pacientes con CaCU y DM controlada con las pacientes con DM descontrolada, en estadios metastásicos.

Capítulo IV

4. OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Comparar la sobrevida global en pacientes con CaCU y DM con aquellas pacientes con CaCU sin DM.

Objetivos secundarios

1. Comparar la sobrevida global en pacientes con CaCU y DM contra la de las pacientes con CaCU sin DM, en los subgrupos de enfermedad temprana, localmente avanzada y metastásica.
2. Comparar la sobrevida global en pacientes con CaCU y DM controlada contra la de las pacientes con DM descontrolada.
3. Comparar la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con CaCU y DM contra la de las pacientes con CaCU sin DM, en estadios tempranos y localmente avanzados que recibieron tratamiento curativo.
4. Comparar la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con CaCU y DM controlada contra la de las pacientes con DM descontrolada, en estadios tempranos y localmente avanzados que recibieron tratamiento curativo.
5. Comparar la sobrevida libre de progresión en pacientes con CaCU y DM contra la de las pacientes con CaCU sin DM, en estadios metastásicos.
6. Comparar la sobrevida libre de progresión en pacientes con CaCU y DM controlada contra la de las pacientes con DM descontrolada, en estadios metastásicos.

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional, donde se recabó información del expediente clínico de las pacientes que fueron tratadas por CaCU entre el 2006 y 2016 en el Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC) del Hospital Universitario, Dr. José Eleuterio González, en Monterrey, Nuevo León, México.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 20 años o más que hayan sido tratadas en el CUCC con diagnóstico histopatológico de cáncer cervicouterino invasor de histología espinocelular, adenocarcinoma o adenoescamoso.

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico histopatológico de tumor neuroendocrino, sarcoma o algún tipo histológico distinto a los 3 considerados en los criterios de inclusión.
- Pacientes que hayan sido diagnosticadas de un segundo tumor maligno primario.
- Aquellas pacientes de las que no se tenga registrada la suficiente información en el expediente clínico.

La clasificación de la FIGO 2009 fue utilizada para la estadificación. Las pacientes fueron divididas en dos grupos, en pacientes diabéticas y no diabéticas. Se consideraron dentro del grupo de pacientes diabéticas a todas aquellas pacientes que tuvieran el diagnóstico establecido de DM antes del diagnóstico del CaCU.

Para ello, se revisaron los expedientes físicos/electrónicos, buscando información del diagnóstico en las notas clínicas.

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra con una fórmula de comparación de dos proporciones. Esperando que la supervivencia a 5 años en pacientes de CaCU y presencia de DM sea del 70% y de las pacientes sin DM sea del 90% . Con una confianza del 95% bilateral, una potencia de 80% y una significancia de 0.05; se estableció una $K= 7.9$. Por lo que se requirieron 59 sujetos de estudio por grupo.

Este cálculo fue determinado en base a los parámetros establecidos en la literatura. El cálculo del tamaño de muestra fue realizado por los estudiantes Braulio H. Velasco Sepulveda y Juan Millan Alanis.

Las pacientes fueron pareadas en relación 2:1 en cuanto a la etapa clínica, edad y otras comorbilidades. En ambos grupos se evaluó la sobrevida global (SG), y en aquellas con enfermedad localmente avanzada que fueron sometidas a tratamiento curativo, sobrevida libre de enfermedad (SLE) y en aquellas con enfermedad metastásica la sobrevida libre de progresión (SLP). También se evaluaró el estado de control glucémico en el grupo de las pacientes con DM, en base a los estándares de tratamiento de la Asociación Americana de Diabetes del 2018, con hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) menor de 7% y/o glucosa sérica en ayunas entre 80 y 130 mg/dL, en las tomas previas al inicio del tratamiento oncológico o durante el mismo.

La fecha de cierre para evaluar la sobrevida fué establecida como el 1ero de julio del 2018, las pacientes que no fueron evaluadas en el CUCC en el año previo a

esta fecha, se les localizó telefónicamente al número de contacto que brindaron al servicio de Trabajo Social del Centro para relizarles una encuesta telefónica de sobrevida, previo consentimiento informado verbal.

Los datos fueron recopilados en una base de datos en Excel, misma que se entregó al Dr. Francisco Benavides Bravo y el Lic. Miguel Angel Salazar, del Instituto Tecnológico de Nuevo León, quienes realizaron el tratamiento estadístico de los datos, como parte de nuestro convenio de cooperación académica.

Las variables categóricas fueron comparadas con la prueba χ^2 cuadrada de Pearson. El modelo de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para evaluar los factores pronósticos independientes y para estimar los efectos ajustados de las covariables sobre la supervivencia relativa. La SLE/P y SG fueron analizados por el método de Kaplan-Meier y se realizó la comparación entre ambos grupos con la prueba de log-rank. Un valor de p de dos colas de <0.05 fué considerado estadísticamente significativo.

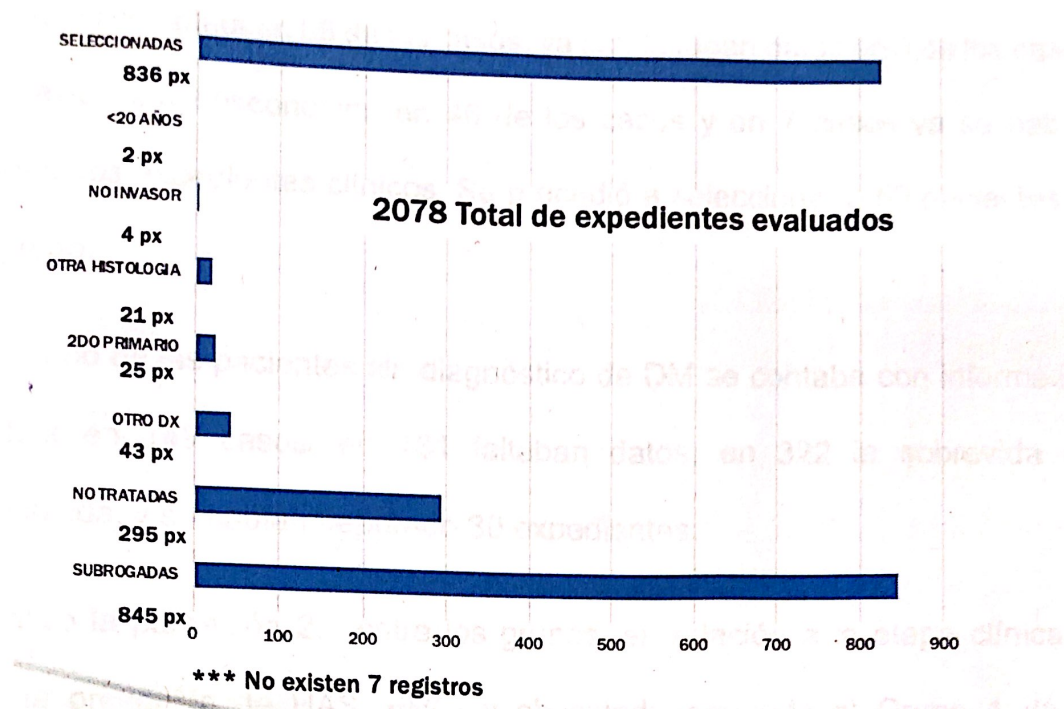
Capítulo VI

6. RESULTADOS

El número de pacientes registradas en el sistema electrónico del CUCC que acudieron a buscar atención por diagnóstico de CaCU del 1ero de enero del 2006 al 28 de julio del 2016 fueron 2,078.

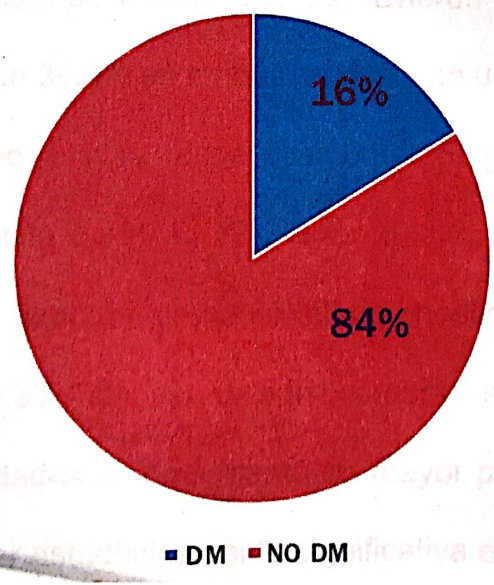
Esta base de datos fue inicialmente depurada de las pacientes cuyos expedientes no existen en el sistema electrónico intrahospitalario (7 expedientes), pacientes menores de 20 años (2 pacientes), pacientes que fueron atendidas como servicio subrogado solo para la aplicación de braquiterapia (845 pacientes), así como aquellas que tenían diagnóstico erróneo en el sistema (43 pacientes), pacientes que sólo acudieron a consulta de primera vez y no regresaron a recibir tratamiento (295 pacientes), pacientes que fueron diagnosticadas de un segundo cáncer primario (25 pacientes), pacientes cuyo CaCU fuera de una histología diferente a carcinoma espinocelular, adenocarcinoma y adenoescamoso (21 pacientes) y aquellas pacientes que fueron diagnosticadas con carcinoma no invasor (4 pacientes). Quedando con un total de 836 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban criterios que ameritaran su exclusión. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de los expedientes evaluados.



Al revisar los expedientes de estas 836 pacientes, evidenciamos que se contaba con el registro del antecedente patológico de diagnóstico de DM en 756, de las cuales 124 pacientes (16.4%) padecían la enfermedad al acudir por primera vez a nuestra consulta, y 632 pacientes (83.6%) no la padecían. (Figura 1)

Figura 1. Prevalencia de Diabetes Mellitus en las pacientes con diagnóstico de CaCU.



De estas 124 pacientes con diagnóstico de DM, solamente se contaba con la información completa en 68 de los casos, ya que faltaban datos en 3 de los casos, la sobrevida era desconocida en 46 de los casos y en 7 casos ya se habían depurado los expedientes clínicos. Se procedió a seleccionar a 59 pacientes de este grupo.

En el grupo de las pacientes sin diagnóstico de DM se contaba con información completa en 149 casos, en 131 faltaban datos, en 322 la sobrevida era desconocida, y se habían depurado 30 expedientes.

Se realizó la pareación 2:1 entre los grupos, en relación a la etapa clínica, la edad, la presencia de HAS, ERC, y obesidad; formando el Grupo 1 de 59 pacientes con diagnóstico de CaCU y diagnóstico de DM y el Grupo 2 de 118 pacientes con diagnóstico de CaCU sin diagnóstico de DM.

Las pacientes del Grupo 1 tuvieron mayor edad al diagnóstico de CaCU, 53.1 vs 49.4 años, pero sin significancia estadística ($p = .052$).

En cuanto a la presencia de comorbilidades, tuvieron la misma frecuencia de obesidad ($IMC \geq 30$), con 38.9% en ambos grupos, con una mediana de IMC 27.9 vs 28.1, para el grupo 1 y 2, respectivamente. El grupo 1 tuvo un mayor porcentaje de diagnóstico de HAS, 37.2% vs 20.3%, siendo estadísticamente significativo ($p .015$); también presentó el diagnóstico de ERC con mayor frecuencia, 8.5% vs 5.9%, sin ser estadísticamente significativo ($p .526$). La ausencia de comorbilidades se documentó en mayor porcentaje en el grupo 2, 50.8% vs 40.7%, sin ser estadísticamente significativa esta diferencia ($p .202$).

En el grupo 1, 15 pacientes (25.4%) se diagnosticaron en EC I, 25 pacientes (42.3%) en EC II, 9 pacientes (15.3%) en EC III y 10 pacientes (17%) en EC IV. En el grupo 2, 22 pacientes (18.7%) se diagnosticaron en EC I, 45 pacientes (38.1%) en EC II, 31 pacientes (26.2%) en EC III y 20 pacientes (17%) en EC IV. Al comparar los dos grupos por etapa clínica no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

En cuanto a la histología, ambos grupos presentaron la misma frecuencia de histología espinocelular (79.7%), con 47 pacientes en el grupo 1 y 94 pacientes en el grupo 2.

En cuanto al tratamiento, 18 pacientes (30.5%) fueron sometidas a tratamiento quirúrgico con intento curativo en el grupo 1 y 26 pacientes (22%) en el grupo 2, sin haber diferencia estadísticamente significativa ($p = .219$). Del grupo 1, 47 pacientes (79.7%) fueron tratadas con QT/RT concurrente con intento curativo, el 95.7% de las cuales recibió cisplatino; 99 pacientes del grupo 2 (83.9%) fueron tratadas con QT/RT concurrente con intento curativo, el 95.9% de las cuales recibió cisplatino, sin haber diferencia estadísticamente significativa ($p = .484$). Quedando de esta forma dos grupos homogéneos. (Tabla 2)

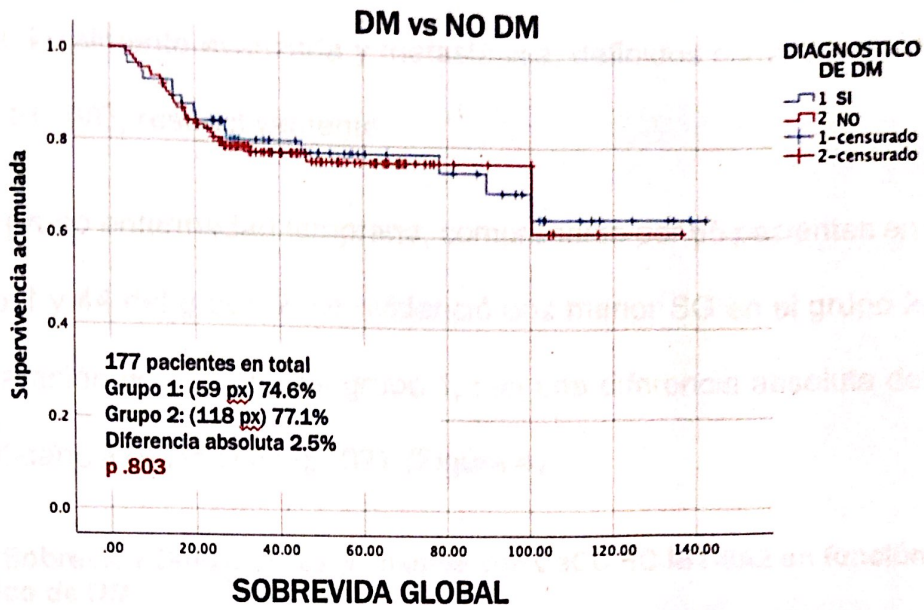
Tras un seguimiento máximo de 142.2 meses (mediana de 40.5 meses), se evidenció una SG de 74.6% para el grupo 1, y de 77.1% para el grupo 2, con una diferencia absoluta de 2.5%, sin ser estadísticamente significativa ($p = .803$). (Figura 2).

Tabla 2. Características de las pacientes.

	DM	NO DM	p
N	59	118	
Edad	25-84	24-83	
(media)	53.1	49.4	.052
IMC (mediana)	27.9	28.1	
COMORBILIDADES			
Obesidad	23 (38.9%)	46 (38.9%)	1
HAS	22 (37.2%)	24 (20.3%)	.015
ERC	5 (8.5%)	7 (5.9%)	.526
Ninguna	24 (40.7%)	60 (50.8%)	.202
ETAPA CLINICA			
I	15 (25.4%)	22 (18.7%)	.295
IB1	10 (16.9%)	18 (15.3%)	
IB2	5 (8.5%)	4 (3.4%)	
II	25 (42.3%)	45 (38.1%)	.586
IIA1	5 (8.5%)	6 (5.1%)	
IIA2	2 (3.4%)	15 (12.7%)	
IIB	18 (30.5%)	24 (20.3%)	
III	9 (15.3%)	31 (26.2%)	.098
IIIA	2 (3.4%)	16 (13.6%)	
IIIB	7 (11.9%)	15 (12.7%)	
IV	10 (17%)	20 (17%)	1
IVA	2 (3.4%)	4 (3.4%)	
IVB	8 (13.6%)	16 (13.6%)	
HISTOLOGIA			
Espinocelular	47 (79.7%)	94 (79.7%)	1
Adenocarcinoma	11 (18.6%)	17 (14.4%)	
Adenoescamoso	1 (1.7%)	7 (5.9%)	
TRATAMIENTO			
Histerectomía	18 (30.5%)	26 (22%)	.219
RT sola	9 (15.3%)	12 (10.2%)	
QT sola	2 (3.4%)	5 (4.2%)	
QT/RT	47 (79.7%)	99 (83.9%)	.484
Cisplatino	45 (95.7%)	95 (95.9%)	
Otros	2 (4.3%)	4 (4%)	

IMC: Índice de Masa Corporal, HAS: Hipertensión Arterial Sistémica, ERC: Enfermedad Renal Crónica, QT/RT: quimio/radioterapia concurrente, RT: Radioterapia, QT: Quimioterapia

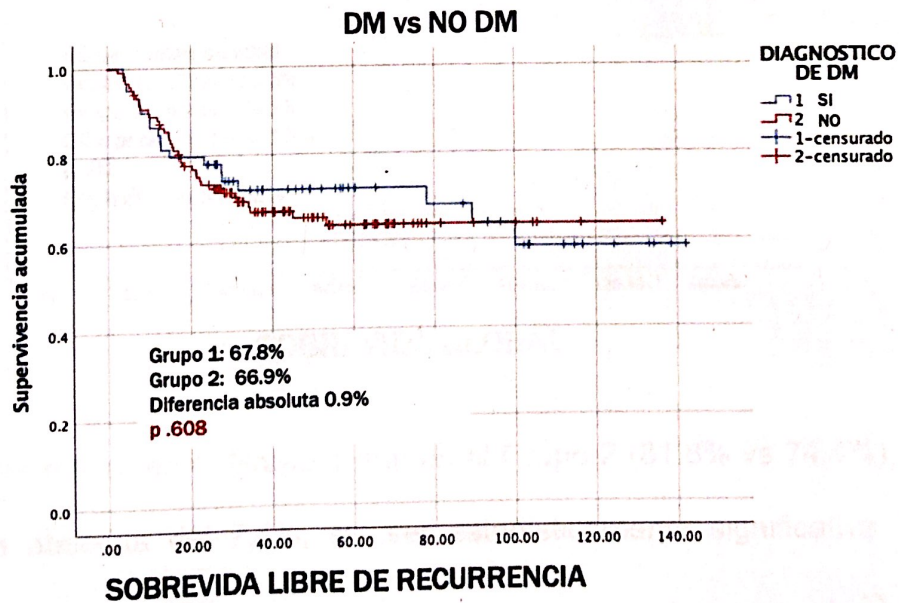
Figura 2. Sobrevida Global de las pacientes con CaCU con y sin diagnóstico de DM.



La SLR fue de 67.8% para el grupo 1 vs 66.9% para el grupo 2 con una diferencia absoluta de 0.9%, sin diferencia estadísticamente significativa (p .608). (Figura

3)

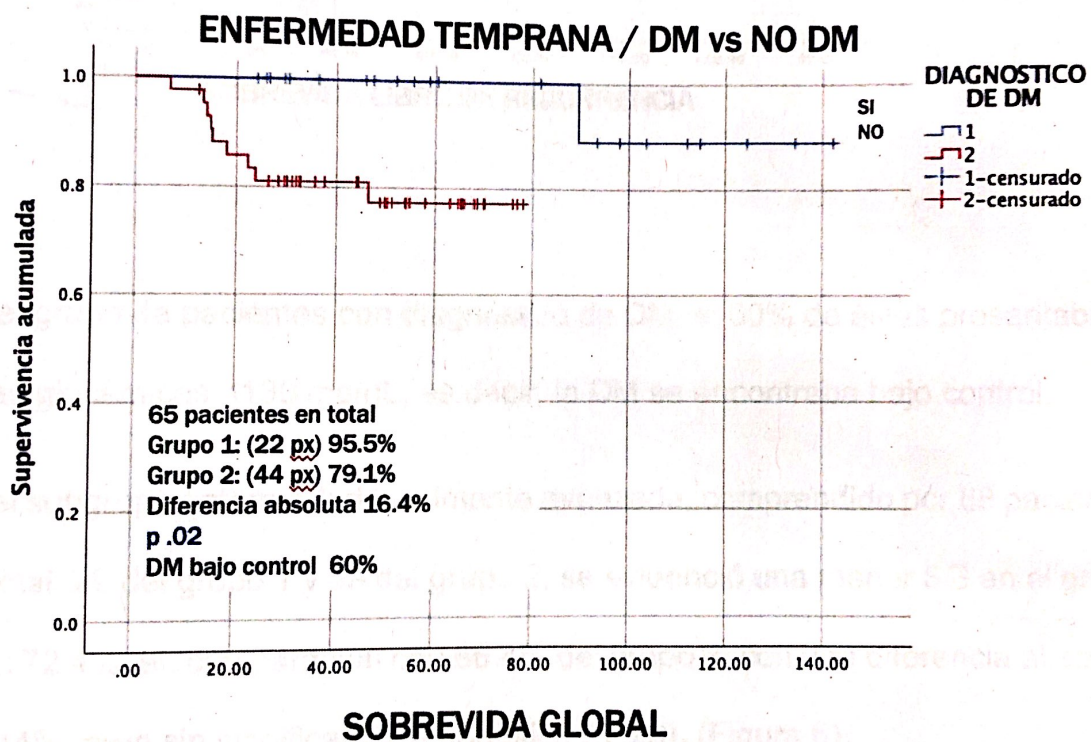
Figura 3. Sobrevida Libre de Recurrencia de las pacientes con CaCU con y sin diagnóstico de DM.



Posteriormente se realizó la evaluación de los subgrupos de enfermedad temprana, localmente avanzada y metastásica, definidos como EC IB1-IIA2, EC IIB-IVA y EC IVB, respectivamente.

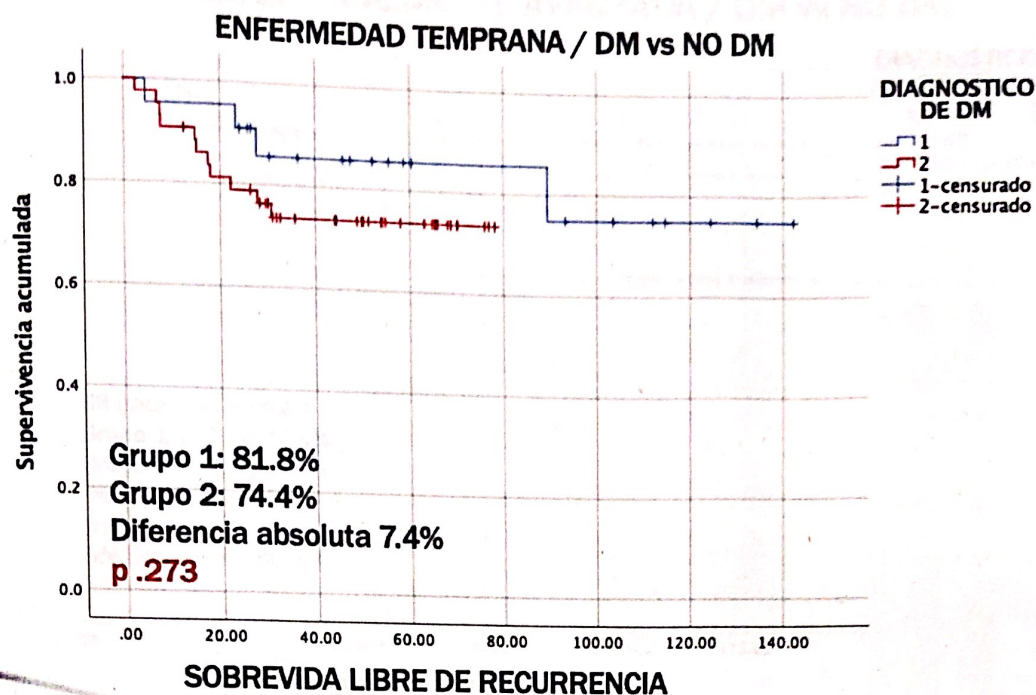
En el subgrupo enfermedad temprana, comprendido por 65 pacientes en total, 22 del grupo 1 y 44 del grupo 2, se evidenció una menor SG en el grupo 2, 79.1%, en comparación con 95.5% del grupo 1, con una diferencia absoluta del 16.4%, con significancia estadística (p .02). (Figura 4).

Figura 4. Sobrevida Global de las pacientes con CaCU EC IB1-IIA2 en función del diagnóstico de DM.



La SLR fue mayor en el Grupo 1 que en el Grupo 2 (81.8% vs 74.4%), con una diferencia absoluta del 7.4%, sin ser estadísticamente significativa (p .273). (Figura 5).

Figura 5. Sobrevida Libre de Recurrencia de las pacientes con CaCU EC IB1-IIA2 en función del diagnóstico de DM.



En el grupo de pacientes con diagnóstico de DM, el 60% de éstas presentaba cifras glucémicas <130 mg/dL, es decir, la DM se encontraba bajo control.

En el subgrupo enfermedad localmente avanzada, comprendido por 88 pacientes en total, 29 del grupo 1 y 59 del grupo 2, se evidenció una menor SG en el grupo 1 del 72.4%, en comparación con 86.4% del grupo 2, con una diferencia absoluta del 14%, pero sin significancia estadística (p .20). (Figura 6).

La SLR fue mayor en el Grupo 2 que en el Grupo 1 (73% vs 69%), con una diferencia absoluta del 4%, sin ser estadísticamente significativa (p .872). (Figura 7).

Figura 6. Sobrevida Global de las pacientes con CaCU EC IIB-IVA en función del diagnóstico de DM.

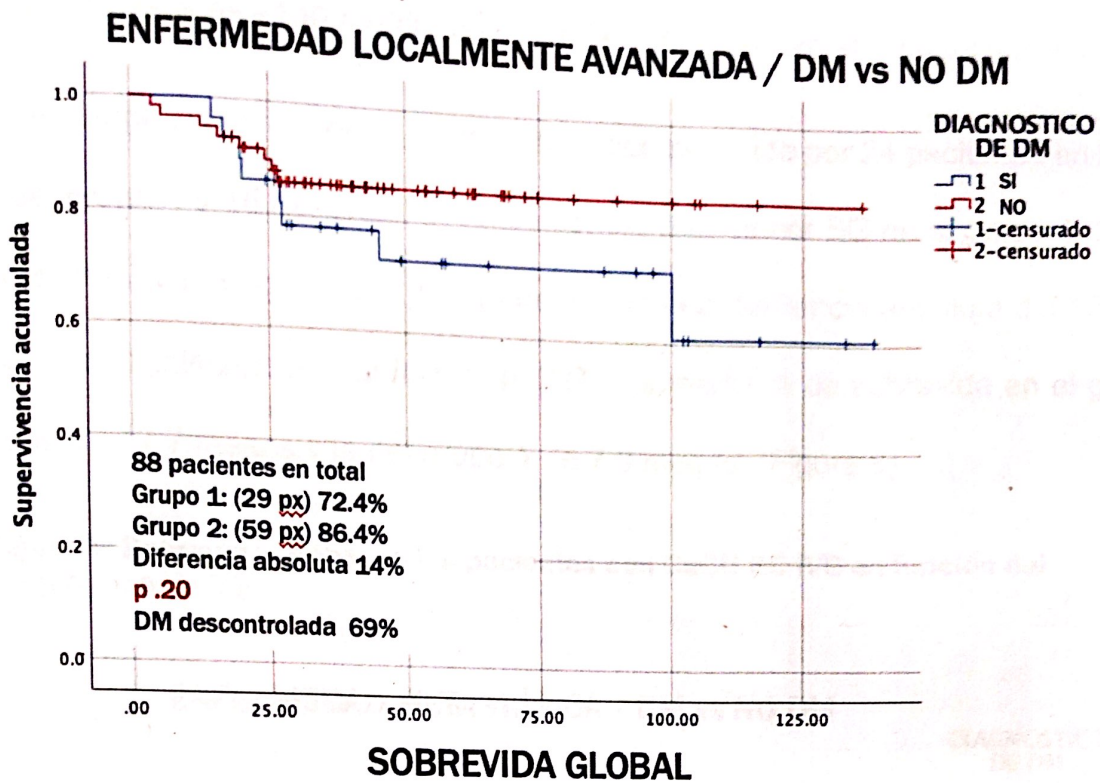
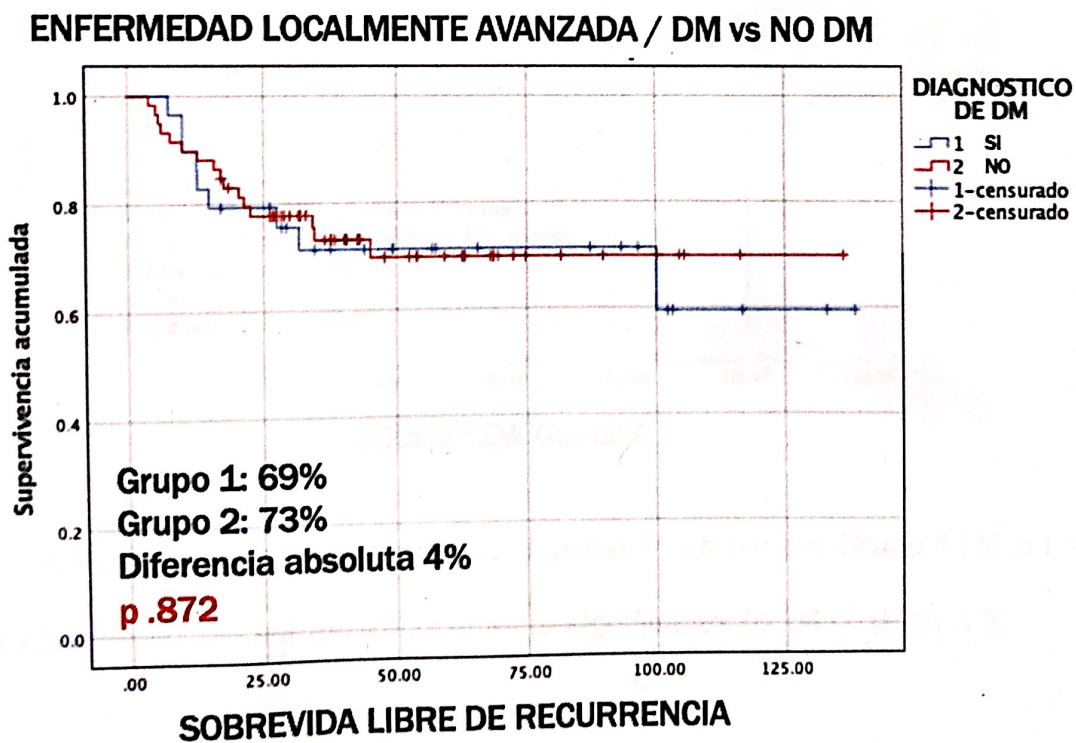


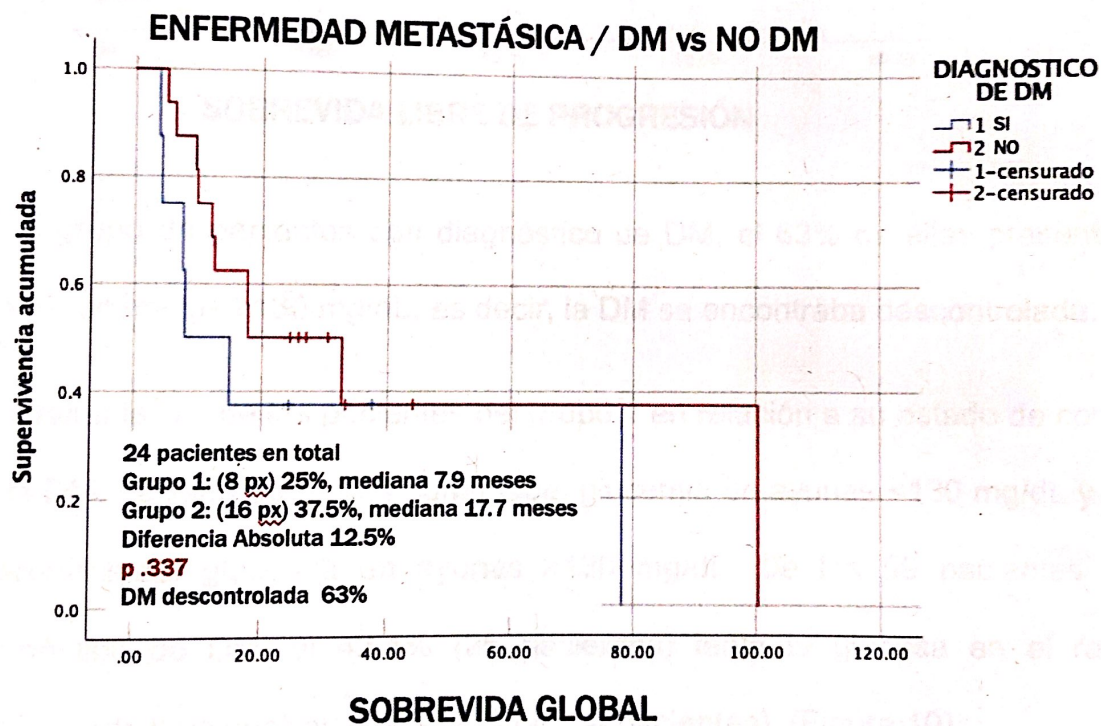
Figura 7. Sobrevida Libre de Recurrencia de las pacientes con CaCU EC IIB-IVA en función del diagnóstico de DM.



En el grupo de pacientes con diagnóstico de DM, el 69% de ellas presentaba cifras glucémicas ≥ 130 mg/dL, es decir, la DM se encontraba en descontrol.

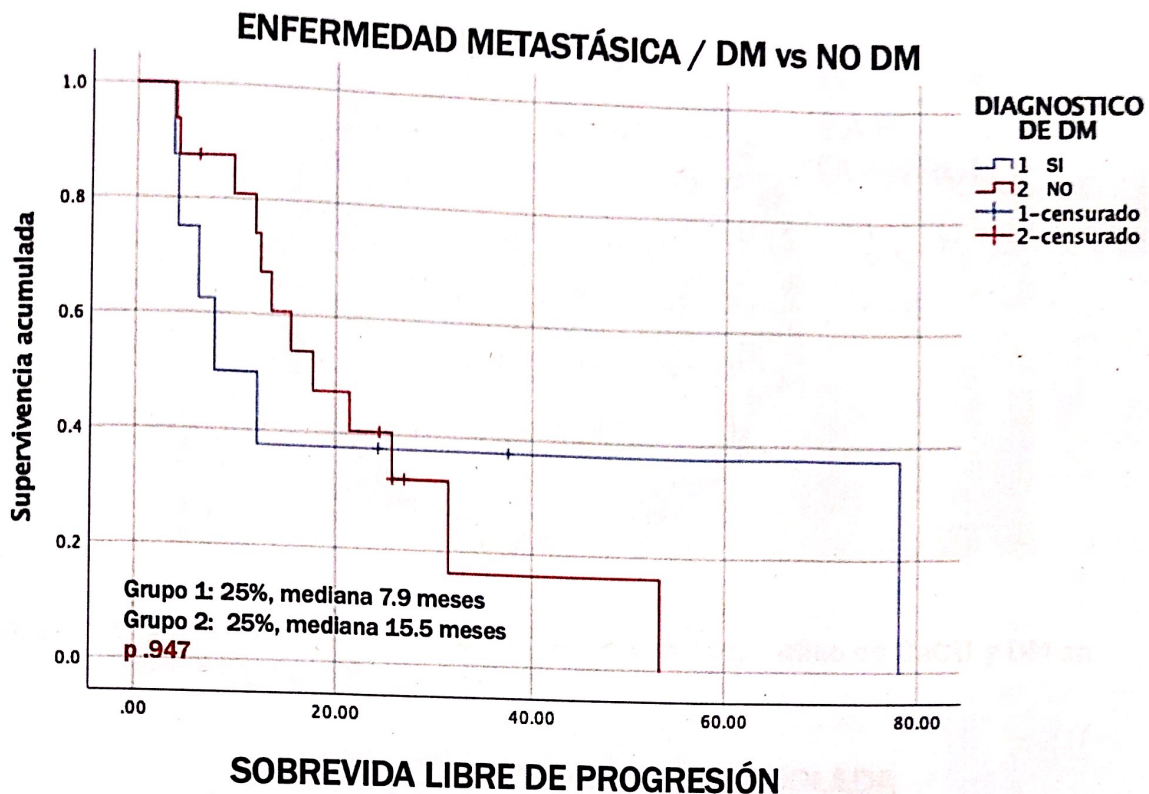
En el subgrupo enfermedad metastásica, comprendido por 24 pacientes en total, 8 del grupo 1 y 16 del grupo 2, se evidenció una menor SG en el grupo 1, 25%, en comparación con 37.5% del grupo 2, con una diferencia absoluta del 12.5%, pero sin significancia estadística (p .337). La mediana de sobrevivida en el grupo 2 fue de 17.7 meses y la del grupo 1 de 7.9 meses. (Figura 8).

Figura 8. Sobrevivida Global de las pacientes con CaCU EC IVB en función del diagnóstico de DM.



La mediana de SLP fue mayor para el grupo 2 que para el Grupo 1 (15.5 meses vs 7.9 meses), sin ser estadísticamente significativa (p .947). (Figura 9).

Figura 9. Sobrevida Libre de Progresión de las pacientes con CaCU EC IVB en función del diagnóstico de DM.



En el grupo de pacientes con diagnóstico de DM, el 63% de ellas presentaba cifras glucémicas ≥ 130 mg/dL, es decir, la DM se encontraba descontrolada.

Se evaluó la SG de las pacientes del grupo 1 en relación a su estado de control de la DM, definida como DM controlada: glucemia en ayunas < 130 mg/dL y DM descontrolada: glucemia en ayunas ≥ 130 mg/dL. De las 59 pacientes con diagnóstico de DM, el 42.4% (25 pacientes) tenía la glucosa en el rango considerado bajo control, y el 57.6% no (34 pacientes). (Figura 10).

Evidenciando que la SG fue mayor en el subgrupo de pacientes con DM controlada (80%) vs el subgrupo de pacientes con DM no controlada (70.6%), con una diferencia absoluta de 9.4%, sin ser estadísticamente significativa (p .32). (Figura 11).

Figura 10. Estado de control de la Diabetes Mellitus.

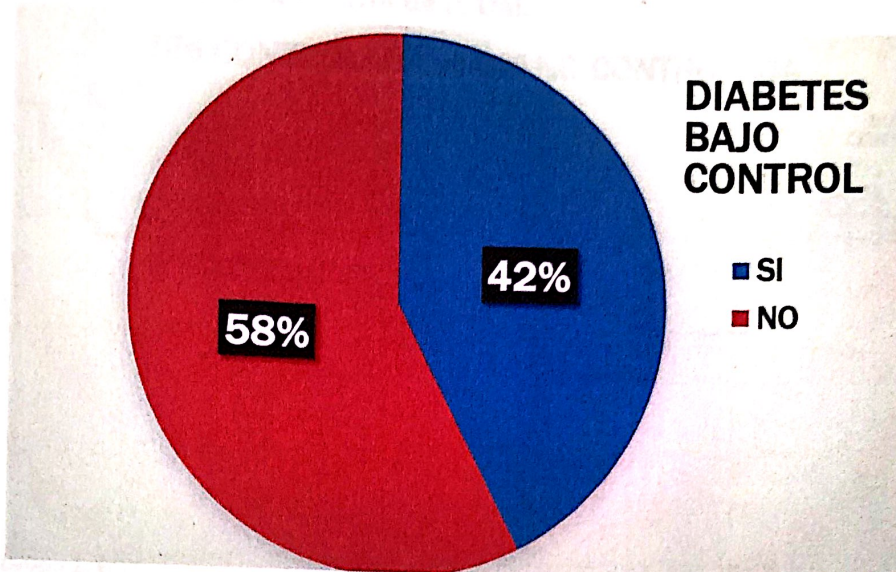
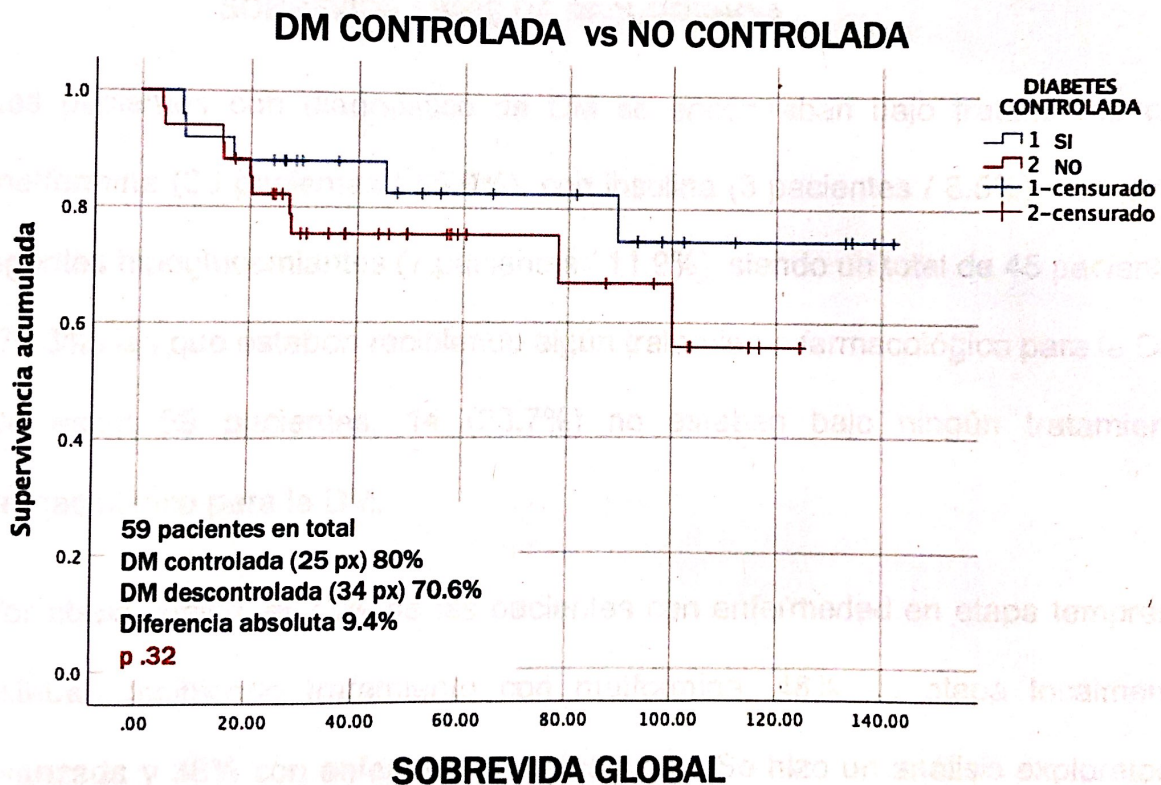
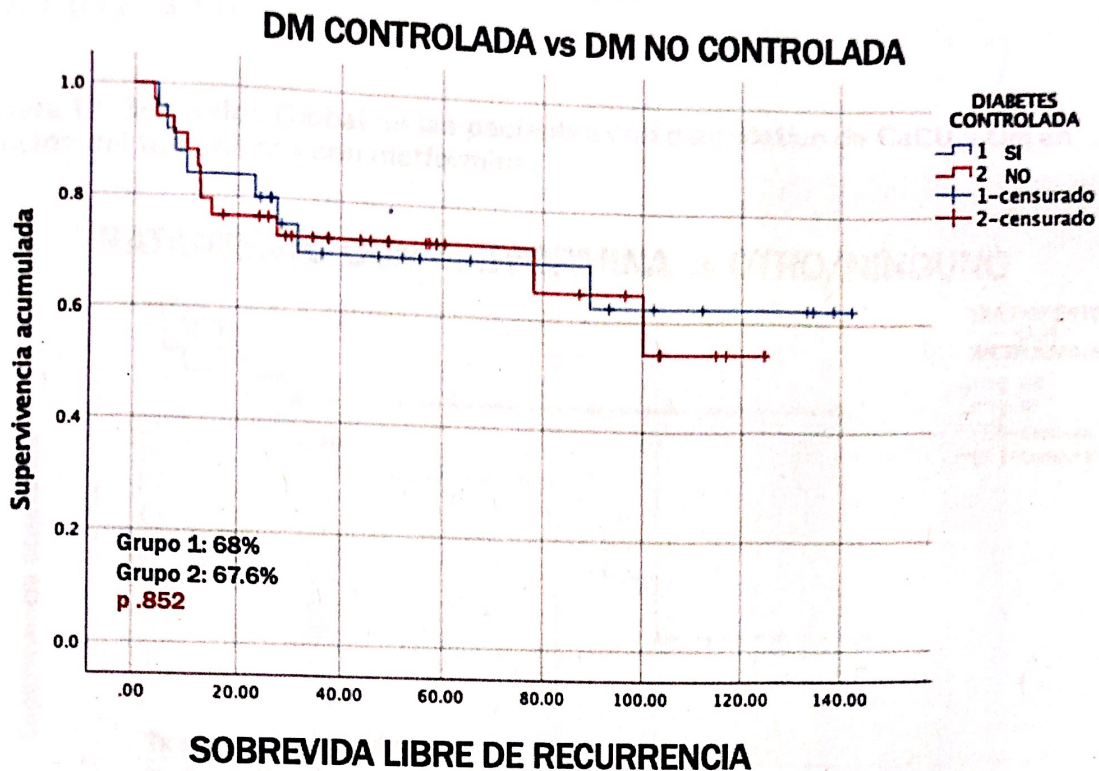


Figura 11. Sobrevida Global de las pacientes con diagnóstico de CaCU y DM en función del estado de control de la DM.



Así mismo, la SLR fue semejante en ambos grupos (Grupo 1 68% vs Grupo 2 67.6%), sin ser estadísticamente significativo (p .852). (Figura 12)

Figura 12. Sobrevida Libre de Recurrencia de las pacientes con diagnóstico de CaCU y DM en función del estado de control de la DM.

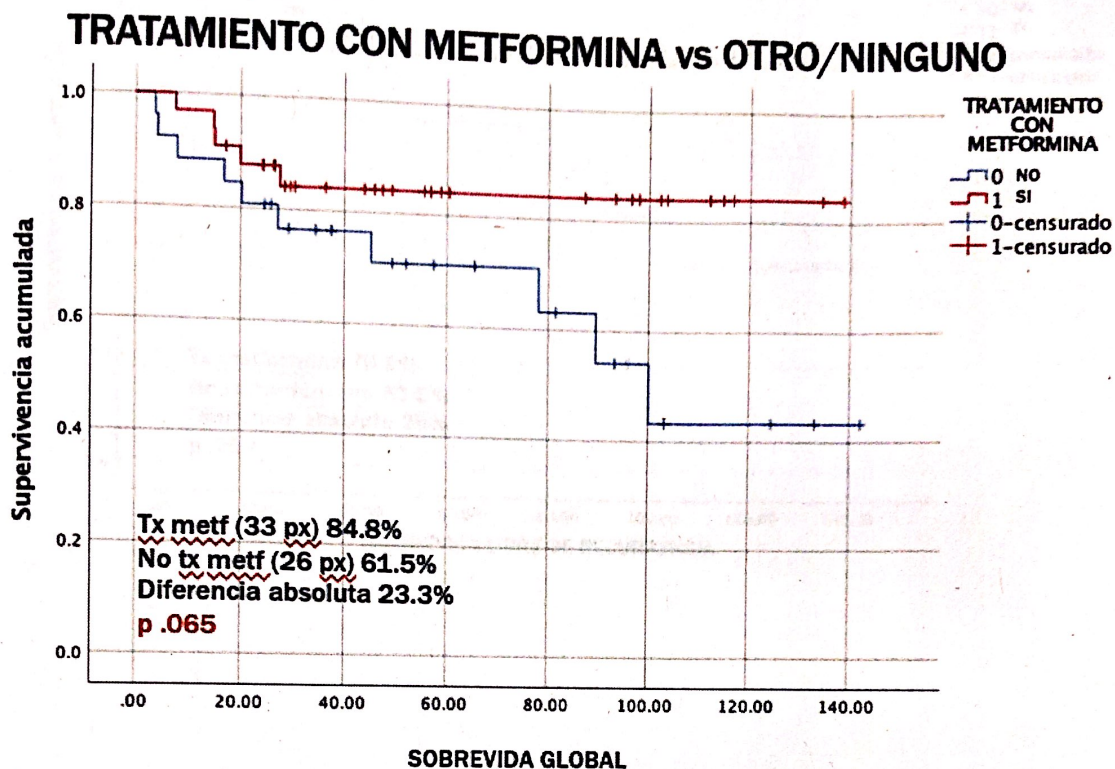


Las pacientes con diagnóstico de DM se encontraban bajo tratamiento con metformina (33 pacientes / 55.9%), con insulina (5 pacientes / 8.5%), con otros agentes hipoglucemiantes (7 pacientes / 11.9%), siendo un total de 45 pacientes (76.3%) las que estaban recibiendo algún tratamiento farmacológico para la DM. De estas 59 pacientes, 14 (23.7%) no estaban bajo ningún tratamiento farmacológico para la DM.

Por etapa clínica, el 73% de las pacientes con enfermedad en etapa temprana estaban recibiendo tratamiento con metformina, 48% en etapa localmente avanzada y 38% con enfermedad metastásica. Se hizo un análisis exploratorio sobre la influencia del tratamiento con metformina en la SG y SLR en el grupo de pacientes con diagnóstico de DM, evidenciando que la SG entre las pacientes que estaban recibiendo este fármaco fue del 84.8% vs 61.5% de las que no lo

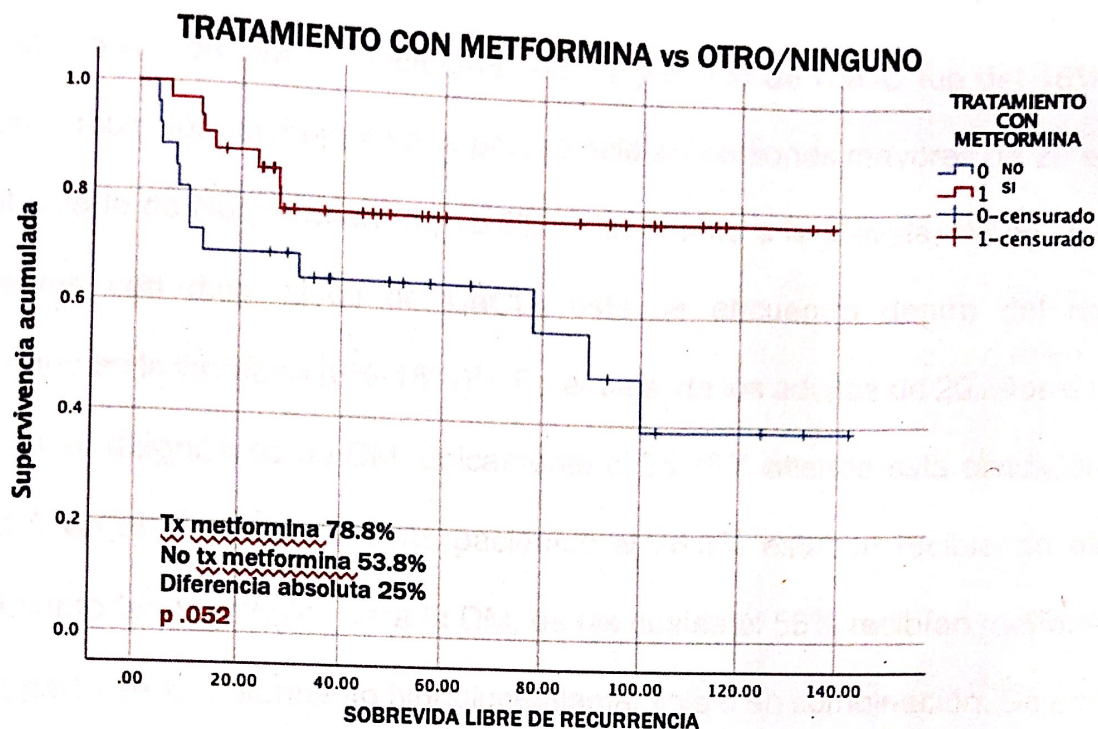
recibían, con una diferencia absoluta del 23.3%, sin significancia estadística (p 0.65). (Figura 13).

Figura 13. Sobrevida Global de las pacientes con diagnóstico de CaCU y DM en función del tratamiento con metformina.



La SLR también fue mayor en el grupo que recibían el tratamiento con metformina (78.8 vs 53.8%), con una diferencia absoluta del 25%, con una tendencia hacia la significancia estadística (p .052). (Figura 14).

Figura 14. Sobrevida Libre de Recurrencia de las pacientes con diagnóstico de CaCU y DM en función del tratamiento con metformina.



Capítulo VII

7. DISCUSIÓN

La prevalencia de DM en pacientes con diagnóstico de CaCU fue del 16% en nuestra población, semejante a la prevalencia en personas mayores de 20 años en el estado de Nuevo León, de 15.5%¹². En cuanto a la prevalencia de DM en pacientes con diagnóstico de CaCU, esta se encuentra dentro del rango reportado en la literatura (8%-18%)¹³. En el país, de los adultos de 20 años o más que tienen diagnóstico de DM, únicamente el 85.75% atiende esta condición de salud¹², en el caso de nuestras pacientes el 76.3% estaban recibiendo algún tratamiento farmacológico para la DM, de las cuales el 56% recibían metformina como parte de su tratamiento hipoglucemiante, sola o en combinación. Se evaluó el control de la DM por medio de la glucemia en ayunas previa o durante el tratamiento oncológico, y el 42.4% de las pacientes presentaban un buen control, semejante a lo reportado en el estudio de Jing Li y colaboradores (39.3%)¹⁸.

Este es el primer estudio sobre el impacto de la DM en los resultados oncológicos de sobrevida en las pacientes con CaCU, que ha pareado ambos grupos 2:1 en relación a edad, etapa clínica y otras comorbilidades, con la finalidad de disminuir la influencia de estos factores en la sobrevida, principalmente de la obesidad y la enfermedad renal crónica. Tiene las debilidades con respecto a su naturaleza retrospectiva, pero la totalidad de la información en la literatura al respecto de este tema, al momento es retrospectiva.

Es de llamar la atención que solamente 42% de las pacientes atendidas en el CUCC bajo este diagnóstico hayan recibido un tratamiento dirigido por los

médicos del centro, lo que habla de la importancia en el Noreste del país del trabajo de subrogación de servicios de nuestra institución (40.7%), y también de la frecuencia de no retorno al servicio tras la primer valoración de las pacientes (14.2%). También pudimos identificar la carencia en los registros clínicos en cuanto al reporte de comorbilidades, ya que el 9.6% de los expedientes no tenían consignada la presencia o ausencia del diagnóstico de DM, a pesar de tener un sistema electrónico intrahospitalario que requiere esa información. De las pacientes con el diagnóstico de DM, solamente 1 tenía solicitada y consignada la hemoglobina glicosilada, lo que habla de la poca vigilancia e importancia que se le dá a esta comorbilidad en el escenario oncológico.

En cuanto a la EC de las pacientes con DM, el 37% se encontraban en etapa temprana, 49.2% en etapa localmente avanzada y el 13.5% en etapa metastásica a distancia, sin diferencia estadística con lo reportado en el SEER (etapa temprana 45%, localmente avanzada 36% y metastásica 15%).

En el 2017 Hanprasertpong¹⁹, publicó una caracterización retrospectiva de 248 pacientes con CaCU y DM, el estudio fue realizado en Tailandia. La distribución por etapa clínica reportada en estas pacientes fue como sigue: EC I 16.9%, EC II 46.4%, EC III 33.9% y EC IV 2.8%, al compararla con nuestra población con diagnóstico de DM, las EC I y II no presentaron diferencias estadísticamente significativas, pero la EC III tuvo mayor frecuencia en la cohorte tailandesa (33.9% vs 15.3%, p 0.001), y la EC IVA presentó la misma frecuencia en ambos estudios (3.4% vs 2.82%).

En cuanto a otras comorbilidades la frecuencia de HAS fue igual (37.2% vs 40.3%, p .662), la frecuencia de IMC ≥ 25 (sobrepeso más obesidad) fue mayor en nuestro estudio (72.8% vs 62.5%, p .129) pero sin significancia estadística. Y esta prevalencia es igual a la reportada para México en la ENSANUT 2016²⁰ (72.5%). En ninguno de los estudios se ha reportado la presencia de ERC. La prevalencia de la histología espinocelular fue la misma (79%) en ambos estudios. En cuanto al tratamiento más pacientes fueron sometidas a un procedimiento quirúrgico en nuestra cohorte (30.5% vs 11.3%, p .0005) a pesar de tener la misma proporción de pacientes en etapas tempranas. Además el tratamiento de QT/RT concurrente también fue mayor en nuestra cohorte (80% vs 54%, p .00009) a pesar de tener nosotros menos pacientes en EC II/III (80% vs 58%, p .0007).

Tras un seguimiento máximo de 142.2 meses (mediana de 40.4 meses), la SG a 5 años fue menor en el grupo de pacientes de CaCU con DM (74.6%) vs las pacientes sin DM (77.1%), pero sin significancia estadística (p .803) con un HR 1.08 (p .799). En el estudio de In Choi¹³, donde evaluaron pacientes en EC I-IV murieron 22% en grupo con DM vs 14% en los grupo sin DM a los 5 años, en nuestro caso a los 5 años falleció el 25% en el grupo 1, pero en el grupo 2 fallecieron 22.9%, un 9% en nuestra cohorte, por lo que no hubo diferencia significativa. También la SLR a 5 años fue mayor para el grupo con DM 67.8% vs 66.9% para el grupo sin DM (p .608), en el estudio de In Choi este desenlace fue de 76 vs 83.8%, respectivamente.

En cuanto a la SG de todo el conjunto de pacientes de enfermedad temprana, en nuestro estudio fue de 84.6%, menor que la reportada en el SEER (91%), para la enfermedad localmente avanzada la SG fue de 81.8%, mayor que la reportada en el SEER (56%) y para la enfermedad metastásica la SG fue del 33.3%, mayor que la reportada en el SEER (17.2%)⁵.

En cuanto a la SG por subgrupos, para la enfermedad temprana reportada en el estudio retrospectivo de Kuo⁷, donde evaluaron EC I-IIA la SG fue de 73.9% vs 87.9%, para el grupo con DM y sin DM respectivamente. En nuestro estudio fue de 95.5% vs 79.1%, con un mejor desempeño para el grupo sin DM, de ellas el 60% tenía la DM bajo control, y el 73% tomaba metformina como parte de su tratamiento hipoglucemiante, lo que suponemos hizo la diferencia en la SG de nuestras pacientes. En el estudio de Kuo no se reportó la SLR.

En cuanto a las etapas localmente avanzada y metastásica, tanto la SG y la SLR fue menor en el grupo de las pacientes con DM, consideramos que fue debido a que más del 60% de las pacientes tenían la DM en descontrol, y menos del 48% tomaba metformina dentro de su tratamiento hipoglucemiante.

Debido a esto evaluamos al grupo 1 en función del control de la DM, evidenciando un detrimento en la SG en las pacientes con DM descontrolada (80% vs 70%) que no fue estadísticamente significativo, pero no en la SLR (68% vs 67.6%). En el estudio de Jing Li¹⁸ evaluaron solamente pacientes en etapas tempranas, con un deterioro marcado en ambos desenlaces al realizar la evaluación en función del control de la DM.

Debido a esto, decidimos realizar el estudio de sobrevida en función del tratamiento con metformina, evidenciando una mayor SG en aquellos pacientes con consumo de metformina como parte de su tratamiento hipoglucemiante (84.8% vs 61.5%), pero no hubo significancia estadística. En cuanto a la SLR también esta fue mayor en el grupo que era tratado con metformina (78.8% vs 53.8%), con una tendencia a la significancia estadística ($p .052$), aunque este estudio no fue diseñado para evidenciar esta diferencia, por el bajo número de pacientes con este tratamiento (33 pacientes). Lo que nos indica que se podría realizar un estudio posterior de forma prospectiva para evaluar en las pacientes con diagnóstico de CaCU y DM la influencia de este medicamento en los desenlaces oncológicos, ya que al momento hay tres estudios publicados con este objetivo, pero todos retrospectivos^{19,21,22}.

La metformina (biguanida) es un sensibilizador de insulina de bajo costo, comúnmente usado como un medicamento hipoglucemiante oral para el tratamiento de la DM. En el 2005, Evans realizó el primer estudio e informó que la metformina se asoció con una menor incidencia de cáncer en pacientes diabéticos. Desde entonces, se han realizado varios estudios poblacionales que sugieren un efecto protector de la metformina sobre el riesgo de cáncer, así como mejores resultados oncológicos en varios tipos de cáncer, incluidos los de mama, pulmón, uroteliales y ginecológicos en pacientes con DM. Además, hay estudios preclínicos han demostrado los efectos anticancerígenos de la metformina en varias líneas celulares de cáncer, incluidos los cánceres de colon, ovario, endometrio y cervical¹⁹.

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN

Las pacientes diagnosticadas con CaCU y DM no presentaron una menor sobrevida global que aquellas con CaCU sin diagnóstico de DM. En el análisis exploratorio se evidenció una tendencia al deterioro de la SLR en las pacientes con diagnóstico de CaCU y DM, que no recibieron tratamiento con metformina, lo cual valdría la pena continuar estudiando.

Capítulo IX

9. ANEXOS

9.1 Entrevista telefónica

El procedimiento de obtención del consentimiento informado verbal consistirá en explicarle a la paciente o al familiar, en caso de que la paciente haya fallecido, que esta investigación es para conocer el estado actual de las pacientes que padecen DM y CaCU, y la manera en que la DM impacta en sus resultados de sobrevida, debido a la necesidad de generar conocimiento a este respecto en la esfera médica, para poder beneficiar a las pacientes con ambas patologías en un mejor control de su comorbilidad para obtener mejores resultados oncológicos; se le explicará que su nombre no será utilizado para el reporte de la investigación, sólo se utilizará un código de identificación, también se le informará que de no desear participar en la investigación esto no le generará ninguna repercusión, y que puede retirar su consentimiento en el momento que así lo desee.

CASO 1: ES EL NUMERO CORRECTO Y ESTA LA PACIENTE EN CASA

1. Buenos días, Soy la Dra. _____, hablo del Centro contra el Cáncer del Hospital Universitario.
2. Estará la Sra. _____? Respuesta Sí.
3. Me la podría comunicar? Respuesta Sí
4. Hola Sra _____, Soy la Dra. _____, hablo del Centro contra el Cáncer del Hospital Universitario., Estamos llevando a cabo un estudio sobre como han evolucionado las pacientes que se trataron de Cáncer

cervicouterino en nuestro centro, puedo hacerle unas preguntas?

Respuesta Sí

5. REALIZAR CONSENTIMIENTO INFORMADO VERBAL AL SUJETO DE ESTUDIO. Respuesta Sí

6. Cuando fue la última vez que acudió a consulta con nosotros? (Fecha)

7. Continúa usted en tratamiento? (si/no)

8. Tiene cita con nosotros en los siguientes doce meses? (si/no)

9. Cuando? (fecha)

10. Se ha tratado de esta misma enfermedad en algún otro hospital? (si/no)

11. Donde? (nombre del centro)

12. Podríamos comunicarnos nuevamente con usted en caso de que necesitáramos más información? (Si/no)

13. Respuesta sí: A q número? (número)

14. Respuesta no: Motivos _____

15. Muchas gracias por su tiempo.

CASO 2: ES EL NUMERO CORRECTO Y NO ESTA LA PACIENTE EN CASA

1. Buenos días, Soy la Dra. _____, hablo del Centro contra el Cáncer del Hospital Universitario.

2. Estará la Sra. _____? Respuesta No

3. El motivo de nuestra llamada es que estamos llevando a cabo un estudio sobre como han evolucionado las pacientes que se trataron en nuestro centro.

4. Me podría informar a que hora podría localizarle? (Fecha y hora)

5. Muchas gracias, nosotros nos pondremos en contacto con ella posteriormente.

CASO 3: ES EL NUMERO CORRECTO Y LA PACIENTE FALLECIO

1. Buenos días, Soy la Dra. _____, hablo del Centro contra el Cáncer del Hospital Universitario.
2. Estará la Sra. _____? Respuesta No, ELLA FALLECIO
3. Estamos llevando a cabo un estudio sobre como han evolucionado las pacientes que se trataron de Cáncer cervicouterino en nuestro centro, habrá en la casa alguien que pudiera darme información sobre su deceso? Respuesta Sí (si se trata de otra persona,, te presentas nuevamente, dices el motivo de la llamada y haces las siguientes preguntas.
4. REALIZAR CONSENTIMIENTO INFORMADO VERBAL AL FAMILIAR.
Respuesta Sí
5. Con quien tengo el gusto? (nombre)
6. Cual era su relación con la Sra. _____
7. Sabe usted en que fecha falleció? (fecha)
8. Cual fué la causa de su fallecimiento? (causa médica)
9. Falleció en alguna institución de salud? Si, en cual? _____ No : en su casa
10. Podríamos comunicarnos nuevamente con usted en caso de que necesitáramos más información? (Si/no)
11. No: motivos: _____

CASO 4: NO ES EL TELEFONO DE LA PACIENTE

1. Buenos días, Soy la Dra. anos, hablo del Centro Universitario contra el Cáncer del Hospital Universitario.
2. Estará la Sra. fecha de haber pasado? Respuesta No, número equivocado.
3. Este teléfono está en el domicilio en base a la clasificación de la FIGO
4. Si coinciden: muchas gracias por su tiempo, disculpe el inconveniente.
5. No coinciden: llamar al siguiente número que tiene registrado la paciente.

Resolución de la paciente

Respuesta completa: ausencia de tumor residual en el examen pélvico o por estudio de imagen.

Persistencia de la enfermedad: el tumor se puede identificar en el examen pélvico o por estudio de imagen a los 3 meses después de la finalización del tratamiento y es confirmado por biopsia.

Recurrencia tumoral: reaparición del cáncer después de un periodo de 6 meses libre de enfermedad.

Recurrencia pélvica: presencia de recurrencias tumorales en el cuello uterino o la vagina o el área pélvica después de un plan exitoso de tratamiento después de un periodo de 6 meses libre de enfermedad.

Recurrencia a distancia: aparición de la enfermedad fuera la región pélvica después de un periodo de 6 meses libre de enfermedad.

9.2 Variables operativas

- **Edad al diagnóstico:** años cumplidos al momento del diagnóstico histológico de CaCU invasor.
- **Fecha de diagnóstico:** fecha de primer reporte histopatológico positivo para CaCu invasor.
- **Etapa clínica:** estadio del cáncer en base a la clasificación de la FIGO.
- **Subtipo histológico:** adenocarcinoma, adenoescamoso y espinocelular.
- **Tratamiento recibido:** cirugía, quimioterapia y/o radioterapia
- **Respuesta al tratamiento**
 - Respuesta completa: ausencia de tumor residual en el examen pélvico o por estudio de imagen.
 - Persistencia de la enfermedad: el tumor se puede identificar en el examen pélvico o por estudio de imagen a los 3 meses después de la finalización del tratamiento y es confirmado por biopsia.
- **Recurrencia tumoral:** reaparición del cáncer después de un periodo de 6 meses libre de enfermedad.
 - Recurrencia pélvica: presencia de recurrencia tumoral en el cuello uterino, la vagina o el área pélvica después de un plan exitoso tratamiento después de un periodo de 6 meses libre de enfermedad.
 - Recurrencia a distancia: aparición de la enfermedad fuera la región pélvica después de un periodo de 6 meses libre de enfermedad.

- **Sobrevida libre de recurrencia:** se define como el periodo comprendido entre la fecha del diagnóstico histopatológico hasta la fecha de recurrencia de la enfermedad, la muerte por cualquier causa o pérdida de seguimiento.
- **Sobrevida libre de progresión:** se define como el periodo comprendido entre la fecha del diagnóstico histopatológico hasta la fecha de progresión de la enfermedad en base a los criterios RECIST 1.1, la muerte por cualquier causa o pérdida de seguimiento.
- **Sobrevida Global:** se define como el periodo comprendido entre la fecha del diagnóstico histopatológico hasta la fecha de muerte por cualquier causa, o pérdida de seguimiento.
- **Diagnóstico de Diabetes:** que la paciente haya sido diagnosticada con Diabetes Melitus tipo 1 o 2, previamente al diagnóstico de CaCU invasor.
- **Diabetes controlada:** que al momento de iniciar el tratamiento para CaCU invasor haya presentado una glicemia en ayunas menor a 130mg/dL.
- **Diabetes descontrolada:** que al momento de iniciar el tratamiento para CaCU invasor haya presentado una glicemia en ayunas mayor a 130mg/dL.

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Gallegos-Bolaños J, Rivera-Domínguez JA, Presno-Bernal JM, Cervantes-Villagrana RD. High prevalence of co-infection between human papillomavirus (HPV) 51 and 52 in Mexican population. *BMC Cancer*. 2017;17(1):531. doi:10.1186/s12885-017-3519-7
2. International Agency for Research on Cancer WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Accessed July 14, 2018.
3. Bustamante-Montes LP, Alvarez-Solorza I, Valencia AD, Hernández-Valero MA, Tlachino GT, Huidobro LG. Aplicabilidad del análisis por causa múltiple de muerte para el cáncer cervicouterino: la experiencia en México. *Cien Saude Colet*. 2011;16(12):4815-4822. doi:10.1590/S1413-81232011001300030
4. Hernández-Hernández DM, Apresa-García T, Patlán-Pérez RM. [Epidemiological overview of uterine cervical cancer]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53 Suppl 2:S154-61. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462510>.
5. National Cancer Institute. Cervical Cancer - Cancer Stat Facts. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>. Accessed July 14, 2018.
6. Chen S, Tao M, Zhao L, Zhang X. The association between diabetes/hyperglycemia and the prognosis of cervical cancer patients.

Medicine (Baltimore). 2017;96(40):e7981.
doi:10.1097/MD.00000000000007981

7. Kuo H-Y, Lin Z-Z, Kuo R, et al. The Prognostic Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Early Cervical Cancer in Asia. *Oncologist*. 2015;20(9):1051-1057. doi:10.1634/theoncologist.2015-0111
8. Borja-Aburto VH, González-Anaya JA, Dávila-Torres J, Rascón-Pacheco RA, González-León M. Evaluation of the impact on non-communicable chronic diseases of a major integrated primary health care program in Mexico. *Fam Pract*. 2016;33(3):219-225. doi:10.1093/fampra/cmz049
9. Constantinou P, Dray-Spira R, Menvielle G. Cervical and breast cancer screening participation for women with chronic conditions in France: results from a national health survey. *BMC Cancer*. 2016;16(1):255. doi:10.1186/s12885-016-2295-0
10. Liu BY, O'Malley J, Mori M, et al. The Association of Type and Number of Chronic Diseases with Breast, Cervical, and Colorectal Cancer Screening. *J Am Board Fam Med*. 2014;27(5):669-681. doi:10.3122/jabfm.2014.05.140005
11. Jiamset I, Hanprasertpong J. Impact of diabetes mellitus on oncological outcomes after radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(3). doi:10.3802/jgo.2016.27.e28
12. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP R-NN. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Publica Mex*. 2013;55(2):S129-S136.
13. In Choi J, Chang HK, Lee DW, Lee KH, Park JS, Lee HN. Does diabetes

- mellitus have an impact on the prognosis for patients with cervical cancer?
Gynecol Oncol. 2015;139(2):319-323. doi:10.1016/j.ygyno.2015.09.004
14. IMAI A, ICHIGO S, MATSUNAMI K, TAKAGI H, YASUDA K. Clinical benefits of metformin in gynecologic oncology. *Oncol Lett.* 2015;10(2):577-582. doi:10.3892/ol.2015.3262
 15. Oberaigner W, Ebenbichler C, Oberaigner K, Juchum M, Schönherr HR, Lechleitner M. Increased cancer incidence risk in type 2 diabetes mellitus : results from a cohort study in Tyrol / Austria. 2014.
 16. Anastasi E, Filardi T, Tartaglione S, Lenzi A, Angeloni A, Morano S. Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: an introductory overview. *Clin Chem Lab Med.* February 2018. doi:10.1515/cclm-2017-0982
 17. Dorsey JL, Becker MH, Al. E. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Supplement 1):S55-S64. doi:10.2337/dc18-S006
 18. Li J, Ning N, Rao Q, Chen R, Wang L, Lin Z. Pretreatment glycemic control status is an independent prognostic factor for cervical cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced disease. *BMC Cancer.* 2017;17(1):517. doi:10.1186/s12885-017-3510-3
 19. Hanprasertpong J, Jiamset I, Geater A, Peerawong T, Hemman W, Kornsilp S. The Effect of Metformin on Oncological Outcomes in Patients With Cervical Cancer With Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(1):131-137. doi:10.1097/IGC.0000000000000855
 20. Kuri Morales P. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino

2016. *Inst Nac Salud Pública*. 2016;2016:151. doi:10.21149/8593

21. Han K, Pintilie M, Lipscombe LL, Lega IC, Milosevic MF, Fyles AW. Association between Metformin Use and Mortality after Cervical Cancer in Older Women with Diabetes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(3):507-512. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-1008
22. Takiuchi T, Machida H, Hom MS, et al. Association of Metformin Use and Survival Outcome in Women With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(7):1455-1463. doi:10.1097/IGC.0000000000001036