



Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE**

**Título: Cuenta leucocitaria y niveles de Hemoglobina anormales como
marcadores pronósticos en el cáncer de cérvix uterino en etapas
tempranas**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA (ADULTOS)

P R E S E N T A

Dr. Daniel Boyás Arroyo

**Asesor Clínico:
Dra. Beatriz Arcelia Ortega Meza**

**Asesor Metodológico:
Dr. Juan Alberto Tenorio Torres**

México, Distrito Federal. 2011

REGISTRO 277 . 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“CUENTA LEUCOCITARIA Y NIVELES DE HEMOGLOBINA ANORMALES
COMO MARCADORES PRONOSTICOS EN EL CANCER DE CERVIX
UTERINO EN ETAPAS TEMPRANAS”.**

Dra. Aura A. Erazo Valle Solis
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Jorge A. Ramírez Heredia
Jefe de Servicio Cirugía Oncológica y Profesor Titular del Curso

Dra. Beatriz Arcelia Ortega Meza
Asesor Clínico de Tesis

Dr. Juan Alberto Tenorio Torres
Asesor Metodológico de Tesis

Dr. Daniel Boyás Arroyo
Presentador de Tesis

CONTENIDO

1. Resumen.....	4
2. Marco Teórico.....	6
3. Planteamiento del Problema.....	12
4. Justificación.....	12
5. Hipótesis.....	12
6. Objetivos.....	12
6.1. Objetivo General	
6.2. Objetivos Específicos	
7. Diseño del Estudio.....	13
8. Metodología.....	13
8.1. Universo y Muestra	
8.2. Unidades de Observación	
8.3. Criterios de Selección	
8.4. Variables	
8.5. Método de recolección de la información	
9. Análisis Estadístico.....	15
10. Consideraciones Éticas.....	15
11. Recursos.....	15
12. Resultados.....	17
13. Discusión.....	32
14. Conclusiones.....	33
15. Bibliografía.....	34

1. RESUMEN

“CUENTA LEUCOCITARIA Y NIVELES DE HEMOGLOBINA ANORMALES COMO MARCADORES PRONOSTICOS EN EL CANCER DE CERVIX UTERINO EN ETAPAS TEMPRANAS”.

Introducción: El carcinoma de cérvix uterino es actualmente la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer en todo el mundo, la incidencia en los países industrializados ha descendido notablemente en los últimos 50 años gracias a la implantación de la citología vaginal (Papanicolau) como método de *tamizaje*. Por el contrario, en países subdesarrollados o en vías de desarrollo, el cáncer de cérvix continúa siendo un importante problema de salud. El objetivo del presente estudio es describir el impacto que tiene el determinar si las anomalías en la cuenta leucocitaria y niveles de hemoglobina son importantes como factores pronósticos en las etapas tempranas del cáncer cervicouterino.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico de Cáncer de cérvix uterino en etapas tempranas, atendidas en el servicio de oncología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo comprendido del 1° de enero del 2006 al 1° de enero del 2011. Por ser un estudio retrospectivo y dada la cantidad de pacientes con ese diagnóstico y etapa clínica se determinó usar una muestra a conveniencia, la cual consiste en 31 pacientes. Se realizó análisis de asociación de acuerdo a la distribución; Pearson para distribución Normal y Spearman para distribución Anormal. Se utilizaron curvas actuariales Kaplan Meier para Intervalo libre de enfermedad y Sobrevida.

Resultados: Se incluyeron 31 pacientes del sexo femenino, con una media de edad de 56.32, (Rango de 33 a 82 años) y una desviación estándar de 11.61. Todas las pacientes tuvieron diagnóstico de Carcinoma Epidermoide (94%) excepto 2 (6%), las cuales fueron Adenocarcinoma. La distribución por Etapa Clínica fue la siguiente: in situ: 3 pacientes (9.7%), IA2: 2 pacientes (6.5%), 1b1: 21 (67.7%), 1b2: 2 pacientes (6.5%), IIA: 3 (9.7%). La media de leucocitos fue de 6.9, y una desviación estándar de 2.3, con un mínimo de 2.78 y con un máximo de 14.20. La media de hemoglobina fue de 13.34, y una desviación estándar de 1.89 con un mínimo de 9 y un máximo de 16. La media de sobrevida fue de 43.7 meses con una desviación estándar de 15.3 y un mínimo de 12 y un máximo de 60 meses. La mediana de intervalo libre de enfermedad fue de 24 meses con un mínimo de 2 y un máximo de 60A. Se realizó un análisis de correlación bivariada Spearman y Pearson para hemoglobina y leucocitos con intervalo libre de enfermedad y sobrevida estableciendo que no existe asociación entre estas dos variables. Al momento del corte hay 30 pacientes vivos (96 %) y un paciente (4%) falleció por causas ajenas a la enfermedad oncológica.

Conclusiones: Este trabajo no demostró significancia estadística tanto en la cuenta leucocitaria como en los niveles de hemoglobina anormales en el cáncer de cérvix uterino en etapas tempranas, por lo que no representan un valor importante para ser utilizados como factores pronósticos de sobrevida e intervalo libre de enfermedad en esta patología. Sin embargo y debido a que se trata de un estudio retrospectivo con una muestra pequeña de pacientes, se sugiere realizar ensayos clínicos controlados prospectivos que resalten estas variables para tener mayor precisión en el peso estadístico de las mismas.

ABSTRACT

"ABNORMAL WHITE CELL COUNT AND HEMOGLOBIN LEVEL AS PROGNOSTIC MARKERS IN THE CANCER OF UTERINE CERVIX IN EARLY STAGE."

Introduction: Carcinoma of the uterine cervix is currently the second leading cause of cancer death in women worldwide, the incidence in industrialized countries has fallen sharply in the last 50 years thanks to the introduction of the Pap smear (Pap smear) and screening method. By contrast, in underdeveloped or developing, cervical cancer remains a major health problem. The aim of this study is to describe the impact to determine whether abnormalities in the leukocyte count and hemoglobin levels are important prognostic factors in the early stages of cervical cancer.

Material and Methods: A retrospective, descriptive, observational study, included all patients diagnosed with uterine cervical cancer early stage, treated at the oncology department of the National Medical Center "November 20" in the period from 1 January 2006 to January January 2011. As a retrospective study and given the number of patients with this diagnosis and clinical stage was determined using a convenience sample, consisting of 31 patients. Association analysis was performed according to the distribution, Pearson Normal distribution and Spearman to abnormal distribution. We used Kaplan Meier actuarial curves for disease-free interval and survival.

Results: We included 31 female patients with a mean age of 56.32 (range 33 to 82 years) and a standard deviation of 11.61. All patients had a diagnosis of squamous cell carcinomas (94%) except 2 (6%), which were adenocarcinoma. The clinical stage distribution was as follows: in situ, 3 patients (9.7%), 1A2: 2 patients (6.5%), 1b1: 21 (67.7%), 1b2: 2 patients (6.5%), IIA: 3 (9.7 %). The mean leukocyte was 6.9 and a standard deviation of 2.3, with a minimum of 2.78 and a maximum of 14.20. The mean hemoglobin was 13.34, and a standard deviation of 1.89 with a minimum of 9 and a maximum of 16. The median survival was 43.7 months with a standard deviation of 15.3 and a minimum of 12 and a maximum of 60 months. The median disease-free interval was 24 months with a minimum of 2 and a maximum of 60. An analysis of Spearman and Pearson bivariate correlation for hemoglobin and white blood cells with disease-free interval and survival established showed no association between these two variables. When the cut o this study there are 30 patients alive (96%) and one patient (4%) died of causes unrelated to the cancer illness.

Conclusions: This study showed no statistical significance in the abnormal white-cell count and hemoglobin levels in cancer of the cervix early stage, to be used as predictors of survival and disease-free interval. Because it is a retrospective study with a small sample of patients, it is suggested that prospective controlled trials that highlight these variables for greater precision in the statistical weight of them.

2. MARCO TEORICO

El carcinoma de cérvix es actualmente la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer en todo el mundo, lo que le convierte en un problema sanitario de primer orden. La distribución de su incidencia es muy variable de unas regiones a otras y esta íntimamente relacionada con el nivel de desarrollo. Los países subdesarrollados o en vías de desarrollo del África subsahariana, América Latina y Caribe, y regiones centrales y del Sudeste asiático son los responsables del 80% de los casos de carcinoma de cérvix en el mundo. Se estima que en 2007 en EE.UU. se diagnosticaran 11.150 nuevos casos de carcinoma de cérvix y 3.670 mujeres fallecerán por la enfermedad. Como se ha comentado previamente, la incidencia en los países industrializados ha descendido notablemente en los últimos 50 años gracias a la implantación de la citología vaginal (Papanicolau) como método de *tamizaje*. Por el contrario, en países subdesarrollados o en vías de desarrollo, el cáncer de cérvix continua siendo un importante problema de salud, con una incidencia estimada de 409.000 nuevos casos/año y una tasa de mortalidad algo superior al 50%. La incidencia también varía con el estatus socioeconómico, de manera que en EE.UU. se detecta un 50% más de casos entre la población afroamericana y latina. Parte de la mayor incidencia en grupos socioeconómicos más bajos se debe a un menor cumplimiento con las campañas de *tamizaje*. En cambio, en los países industrializados, el carcinoma de cérvix supone menos del 3% de la mortalidad por cáncer en la mujer. Esta enorme disparidad se debe principalmente a las campañas de detección precoz instauradas en países desarrollados que han permitido reducir la incidencia de cáncer de cérvix en un 80% en los últimos 50 años.

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma epidermoide o escamoso, sin embargo, en los países industrializados está aumentando la incidencia de adenocarcinoma, que puede alcanzar hasta el 25% de los casos en algunos países. Varias teorías intentan explicar este hecho. Para algunos es consecuencia de la extensión de la citología como método de *tamizaje*, dado que el adenocarcinoma ocurre en el canal cervical y las muestras se toman por raspado del ectocervix. Para otros autores, el aumento del uso de anticonceptivos orales, entre las jóvenes es la principal causa de esta tendencia, dada la asociación entre el adenocarcinoma de cérvix y la toma anticonceptivos.

El virus del papiloma humano (VPH) es la causa fundamental del carcinoma de cérvix, tanto del tipo epidermoide como del adenocarcinoma. El VPH es un virus ADN que se transmite por vía sexual e induce lesiones proliferativas en el epitelio cutáneo y mucoso. Pertenece a la familia *Papovaviridae* y se han identificado más de 100 subtipos. Empleando técnicas modernas de detección podemos encontrar ADN del virus VPH en más del 95% de las lesiones premalignas (CIN, *cervical intraepithelial neoplasia*) y del cáncer de cérvix. La mayoría de virus VPH asociados con neoplasias de la región ano genital en las mujeres son mucotropicos.

Los tipos de VPH más comunes en pacientes con carcinoma de cérvix por orden descendiente de frecuencia son los tipos 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52 y 536. Aquellos tipos

que se asocian con lesiones premalignas que pueden evolucionar a lesiones invasivas se denominan VPH de alto riesgo. El VPH 16 se asocia al 54% de los carcinomas epidermoides y al 41% de los adenocarcinomas, lo que le convierte en el principal VPH de alto riesgo. El VPH 18 es el segundo virus encontrado con mayor frecuencia y es responsable del 11% de los carcinomas epidermoides y del 37% de los adenocarcinomas. En conjunto, ambos tipos son responsables del 70% de los carcinomas de cérvix y del 50-60% de los CIN grado II y III.

Aproximadamente 40 tipos de VPH pueden infectar el epitelio genital, y 15 de ellos son responsables de la mayoría del cáncer de cérvix en el mundo. Como se ha comentado previamente, los tipos 16 y 18 son los de mayor potencial carcinogénico, y son responsables del 70% de los casos. Sin embargo, la mayoría de infecciones por VPH, incluso por los subtipos más carcinogénicos, son transitorias y se resuelven en un plazo inferior a los 2 años, causando en ocasiones algunas alteraciones citológicas como la atipia cervical de significado incierto (*ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance*) o el LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesions*), debidas a CIN grado I (CIN I). En ocasiones ocurre la persistencia de una infección por un VPH de alto riesgo, dando lugar a alteraciones citológicas denominadas HSIL (*highgrade squamous intraepithelial lesions*) por lesiones precancerosas denominadas CIN grado II-III (CIN II-III), y finalmente el carcinoma invasor de cérvix. Sin embargo, no todas las infecciones persistentes terminan en cáncer. Aproximadamente, un 75% de lesiones de bajo grado en adultos y un 90% en jóvenes se resuelven sin tratamiento. El tiempo desde la adquisición de infección por VPH, la persistencia, y el posterior desarrollo de lesiones precancerosas hasta el carcinoma de cérvix dura aproximadamente entre 15-20 años, de los cuales la mayoría transcurren entre el desarrollo de lesión precancerosa hasta el carcinoma invasor.

Este, relativamente lento, desarrollo del cáncer desde la infección inicial y la posibilidad de detectar y curar precozmente las lesiones premalignas ha sido la base del éxito de los programas de detección precoz o *tamizaje*.

Estructura del virus del Papiloma humano

Las partículas del VPH consisten en una molécula circular de ADN que contiene 8.000 pares de bases y que se encuentra recubierta por una capsida proteica formada por dos proteínas denominadas L1 y L2.

El genoma del VPH se organiza en tres áreas diferentes:

- Región de genes precoces, que codifica para las proteínas E6, E7, E1, E2, E4 y E5 que están implicadas en la transcripción y la regulación génica.
- Región de genes tardíos que codifica las proteínas L1 y L2 que forman la capsida.

– Región reguladora (URR, *upstream regulatory región*), que separa las dos anteriores e incluye genes que regulan la expresión génica, la replicación del genoma y el ensamblaje de las partículas virales.

En las lesiones benignas o de bajo grado el ADN viral mantiene su estructura circular, mientras que en las lesiones de alto grado el ADN viral se integra en el cromosoma de la célula.

Tamizaje.

La mejor estrategia en la prevención del cáncer de cérvix hasta ahora ha sido la implementación de programas de diagnóstico precoz, bien de forma oportunista o bien de forma planificada, a la población, empleando la citología cervical exfoliativa o test de Papanicolaou. La introducción de esta técnica en poblaciones que no habían recibido *tamizaje* previo es capaz de reducir la incidencia de cáncer de cérvix en un 60-90% en los 3 años siguientes a su puesta en marcha. El ejemplo de EE.UU. muestra como desde la introducción de la citología hace 50 años ha descendido la tasa de carcinoma de cérvix en un 75% y la mortalidad en un 74%. El éxito de la citología de *tamizaje* como método de prevención es consecuencia de varios hechos: 1) la lenta progresión de lesiones precancerosas al tumor invasivo, permitiendo la detección temprana; 2) la posibilidad de identificar lesiones preinvasivas denominadas CIN, o lesión intraepitelial escamosa (SIL, *squamous intraepithelial lesion*), y 3) la alta tasa de curación de estas lesiones con escasa morbilidad.

El carcinoma escamoso de cérvix es el subtipo histológico más frecuente. En su forma *in situ* existe una atipia de todo el espesor del epitelio sin que se demuestre ruptura de la membrana basal. El carcinoma *in situ* es un precursor del carcinoma invasivo. El carcinoma microinvasivo se define por la FIGO según el espesor de invasión profunda a través de la membrana basal. Así, los tumores IA1 son los que presentan una invasión menor de 3 mm en profundidad con una extensión horizontal menor de 5 mm, mientras que los IA2 son tumores con una profundidad de invasión de 3-5 mm y extensión horizontal menor de 7 mm. El carcinoma epidermoide invasivo de cérvix suele desarrollarse en la zona de transformación a partir de carcinoma *in situ*, y puede extenderse hacia el endocervix o el ectocervix. Pueden ser queratinizantes o no queratinizantes dependiendo de si existen perlas de queratina o no, si bien esta división no tiene ningún significado pronóstico. Aunque puede determinarse el grado histológico (bien, moderadamente y pobremente diferenciado), esta gradación no tiene un claro impacto pronóstico y ningún efecto en la decisión del tratamiento.

Adenocarcinoma de cérvix actualmente representa el 20-25% de los carcinomas de cérvix, y su incidencia ha aumentado un 29% en los últimos 20 años. Aunque no se conoce el motivo exacto, se ha postulado que este hecho ha ocurrido en paralelo al descenso de la incidencia del carcinoma epidermoide como consecuencia de la aplicación de la citología de *tamizaje*. Al igual que el carcinoma escamoso, se origina como consecuencia de una infección por VPH, siendo más frecuente por el tipo 18.

Historia Natural

La mayoría de displasias leves y moderadas de cérvix se resuelven espontáneamente. En una cohorte de 17.000 mujeres con displasia cervical que fueron seguidas de forma conservadora, solo un 2,1% de las mujeres con displasia leve y un 16,3% de pacientes con displasia moderada progresaron a displasia grave o carcinoma invasivo. Las lesiones en las que todo el espesor cervical está afectado por displasia grave (CIN III) son las que tienen mayor probabilidad de progresar a carcinoma. El carcinoma invasivo de cérvix se desarrolla habitualmente en la región del epitelio cervical denominada zona de transformación. Una vez que atraviesa la membrana basal, invade el estroma cervical. El tumor primario del cérvix puede aparecer como una lesión exofítica, ulcerada o infiltrante, y por continuidad se extiende hacia la vagina y los tejidos paracervical y parametrial. Si el tumor continúa su crecimiento sin un tratamiento, puede infiltrar otros tejidos pélvicos cercanos como la cavidad endometrial, la vejiga, el recto y la pared pélvica.

El carcinoma de cérvix puede diseminarse por vía linfática y hematogena. La diseminación linfática suele seguir un orden progresivo. Así, el carcinoma de cérvix puede diseminarse a través de vasos linfáticos cervicales y parametriales a ganglios linfáticos del parametrio, de la cadena obturadora y de las cadenas iliacas externas e internas. También puede diseminarse a la cadena linfática para aortica, si bien es excepcional la afectación de ganglios para aórticos sin afectación de las cadenas iliacas, y a distancia a ganglios mediastínicos y supraclaviculares. En general suele existir una buena correlación entre la afectación de ganglios parametriales e iliacos, de manera que mientras las pacientes con ganglios parametriales negativos presentan afectación ganglionar iliaca en un 25%, el 80% de las pacientes con afectación ganglionar parametrial tienen a su vez afectación ganglionar iliaca. El carcinoma de cérvix también puede diseminarse por vía hematogena a través del plexo venoso y las venas parametriales, pudiendo dar metástasis en pulmón, huesos y el hígado por orden de frecuencia. Algunos subtipos histológicos como el carcinoma neuroendocrino pueden dar metástasis a distancia en ausencia de extensa afectación local.

Presentación Clínica

La primera manifestación clínica del carcinoma de cérvix invasivo es un sangrado vaginal anormal, bien espontáneo o en forma de coitorragia. No es infrecuente la presencia de un aumento del flujo vaginal serosanguinolento o amarillento, que en ocasiones es maloliente en pacientes con lesiones necróticas. Además, las pacientes pueden presentar síntomas derivados de la infiltración local o extensión ganglionar del tumor, como por ejemplo dolor pélvico o lumbar, hematuria, rectorragia o tenesmo vesical o rectal.

La exploración ginecológica suele poner de manifiesto la presencia de una lesión visible en cérvix a la cual se le puede tomar una biopsia. Aunque ocasionalmente las lesiones endocervicales pueden no ser tan evidentes, si pueden ser detectadas en la exploración bimanual. Se debe realizar un examen rectal para determinar si existe una afectación parametrial y/o de la pared pélvica. Además, se recomienda descartar

la presencia de afectación ganglionar inguinal y supraclavicular explorando estas regiones.

Estatificación

La clasificación por estadios más comúnmente empleada en la práctica clínica y en la literatura científica para comunicar estudios de cáncer de cérvix es la *Federation International of Gynecologist and Obstetricians* (FIGO). Además de la clasificación de la FIGO existe una clasificación TNM propuesta por la *American Journal of Cancer Comite* (AJCC).

La valoración inicial del estadio clínico se realiza mediante una inspección por exploración pélvica vaginal y rectal la cual en ocasiones se debe realizar bajo anestesia con el fin de que la musculatura este relajada. Idealmente, la exploración debe ser realizada por el cirujano oncólogo, ginecólogo oncólogo y el oncólogo radioterápico con el fin de seleccionar aquellas pacientes que pueden ser candidatas a radioterapia.

Los exámenes de laboratorio y estudios de extensión que se solicitan para poder estudiar y valorar en forma general a este tipo de pacientes se encuentra la biometría hemática, química sanguínea, electrolitos, tórax y dependiendo de si se encuentran en una etapa más avanzada se solicitan estudios más específicos. En pacientes con sintomatología urinaria o gastrointestinal baja, así como en estadios IVA, se recomienda que se realice una cistoscopia y rectosigmoidoscopia.

Los estudios de imagen deben ayudarnos a descartar metástasis pulmonares (mediante al menos una radiografía de tórax), identificar a pacientes con afectación ganglionar y descartar la presencia de hidronefrosis. La estadificación de la FIGO solo permite hacer una radiografía de tórax, urografía endovenosa, enema baritado y radiografías de esqueleto como técnicas radiológicas en la estadificación, con el fin de que sea accesible esta clasificación en países con escasos recursos y pueda ser reproducida. Sin embargo, el empleo de técnicas radiológicas más sofisticadas permite una mayor precisión en la definición de la extensión de la enfermedad con el fin de seleccionar el tratamiento más adecuado. De hecho, existe una clara discrepancia entre la estadificación clínica y los hallazgos quirúrgicos y patológicos. En un análisis prospectivo del *Gynecologic Oncology Group* (GOG) se detectó afectación ganglionar para aórtica en un 21% de pacientes con estadio IIB y en un 31,1% de pacientes con estadio IIIB. Dado el claro significado pronóstico de la afectación para aórtica demostrado en un meta análisis del GOG, en que las pacientes con metástasis en ganglios para aórticos tienen un mayor riesgo de recaída (RR: 11,0) y mortalidad (RR: 6,2), el conocimiento de la afectación ganglionar tiene un claro impacto en la decisión terapéutica.

La realización de una TC de abdomen y pelvis con contraste permite evaluar la presencia de hidronefrosis y afectación ganglionar. La TC tiene una especificidad del 96% pero una sensibilidad baja, del 25% para ganglios pélvicos, si bien en la valoración de ganglios para aórticos es mayor. La resonancia magnética (RM) puede ser útil para la evaluación de tejidos para cervicales y ayudar en la definición del volumen que debe

ser tratado. De hecho, la RM es la mejor técnica para la detección de la invasión de parametrios, con una seguridad del 87-95%, y supera a la TC en la detección de afectación ganglionar pélvica (60 vs 43%)⁴². El papel de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la estadificación está aún por definir, aunque su uso está aumentando de forma considerable. Su aplicación como método de diagnóstico retratamiento tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de afectación ganglionar pélvica (sensibilidad 0,79 [0,65-0,90] y especificidad 0,99 [0,96-0,99]), y especialmente en la detección de afectación retroperitoneal para aortica (sensibilidad 0,84 [IC 95%: 0,68-0,94] y especificidad 0,95 [IC 95%: 0,89-0,98])^{43,44}.

Factores pronósticos

El factor pronóstico más importante en el carcinoma de cérvix es el etapa clínica determinada por la FIGO, seguido de la afectación ganglionar. El impacto de la afectación ganglionar en el pronóstico ha sido ampliamente demostrado. Las pacientes con estadios IB o IIA sometidas a histerectomía y linfadenectomía que no presentan afectación ganglionar tienen una supervivencia a 5 años del 88-96%, comparado con un 64-74% en aquellas que tienen afectación ganglionar Pélvica y un 20-45% si presentan afectación paraaortica. Por otra parte, el número de ganglios también afecta el pronóstico. En una serie la supervivencia a 5 años para pacientes con uno, dos, tres o cuatro y cinco o más ganglios fue, respectivamente, 62, 32, 20 y 0%⁴⁷.

Además de la afectación ganglionar se han identificado los siguientes factores pronóstico:

- **Profundidad de invasión estromal.** Una mayor profundidad de invasión estromal se asocia a mayor incidencia de metástasis ganglionares y mayor tasa de recaídas, sobre todo en tumores con una profundidad mayor de 20 mm.
- **Invasión del espacio linfovascular.** Un estudio del GOG sobre factores pronóstico quirúrgicopatológicos en 542 pacientes con estadio IB y IIA demostró una menor supervivencia libre de enfermedad (SLE) en pacientes con invasión del espacio linfovascular (77 vs 89%). La afectación del espacio linfovascular se ha asociado a una mayor incidencia de afectación parametrial y ganglionar.
- **Volumen tumoral.** Un mayor tamaño tumoral se ha asociado a un mayor riesgo de afectación ganglionar y recaída local tanto tras la cirugía como tras la Radioterapia. Las pacientes con estadio IB y IIA y tumores de más de 3 cm tienen una SLE menor que las pacientes con tumores de menos de 3 cm (67 vs 90% y 40 vs 70%, respectivamente, en los estadios IB y IIA).
- **Tipo histológico y grado.** Los tumores neuroendocrinos es una variante más agresiva que el carcinoma epidermoide clásico. Por su parte, el adenocarcinoma no parece imprimir un peor pronóstico. Sin embargo, a diferencia del carcinoma escamoso, el grado si es un factor pronóstico en adenocarcinomas.

– **Infección VPH.** Por último, cabe destacar que en algunas series de pacientes la persistencia de infección por VPH, y concretamente el subtipo 18, se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad causa específica.

El diagnóstico estándar actual para esta enfermedad está basado en la presencia de células de morfología anormal en la citología cervico vaginal, sin embargo la participación de las pacientes para la realización de este tamizaje es muy baja, y aun no esta tan disponible en muchos lugares del mundo, agregándose a esto cuestiones culturales y sociales en ciertas áreas de este país. El hecho de determinar marcadores pronósticos factibles y de fácil acceso sería un gran avance en el tratamiento de esta enfermedad, ya que servirán para evaluar el pronóstico así como para monitorear el tratamiento y el seguimiento de pacientes con cáncer de cérvix uterino. Algunos antígenos asociados a tumores han sido medidos en sangre, y algunos de estos se han utilizado en pacientes con cáncer de cérvix uterino, sin embargo la sensibilidad no ha sido buena, además de haberse podido correlacionar adecuadamente con el curso clínico de la enfermedad.

En el año 2009 Se desarrollaron estudios coreanos en los cuales se buscaron métodos no tan invasivos y de forma simple para identificar de forma oportuna el cáncer de cérvix uterino. Ellos basaron su investigación en la cuenta de leucocitos como un valor clínico diferencial como biomarcador de las células neoplásicas del cérvix. Dichos estudios se realizaron de forma retrospectiva y se revisaron 407 pacientes con cáncer de cérvix, 495 con neoplasias intraepiteliales y 916 pacientes sanas. Se utilizaron como biomarcadores potenciales las cuentas elevadas tanto de neutrofilos como de monocitos. Demostrando una sensibilidad del 53.1% y una especificidad del 78.1%, las cuales fueron mucho más altas comparadas con el antecedente del uso de antígenos para cáncer de cérvix. El estadio y el tamaño del tumor fueron predictores independientes para un pronóstico pobre. En este estudio se sugirió que la cuenta de leucocitos se puede utilizar como un buen biomarcador simple y sin perjudicar el costo beneficio en el cáncer de cérvix.

En la actualidad no existe un estudio en el cual se utilicen marcadores séricos como factores pronósticos para determinar la evolución y sobrevida de la enfermedad, y así mismo poder determinar de forma oportuna el abordaje terapéutico más adecuado para cada uno de los pacientes. Por lo que en este trabajo se planteo la necesidad de buscar el peso estadístico que pueden tener los niveles de hemoglobina y cuenta leucocitaria en pacientes con cáncer cervico uterino en etapas tempranas.

3. Planteamiento del Problema

¿Cuál es el valor pronóstico de la cuenta leucocitaria y niveles de hemoglobina en la sobrevida de pacientes con cáncer de cérvix uterino en etapas tempranas?

4. Justificación

El cáncer de cérvix es la segunda neoplasia maligna más frecuente en la mujer, y la primer causa de cáncer de origen ginecológico convirtiéndose en un problema de salud muy serio, y el mejoramiento tanto de la detección temprana, como de la detección de marcadores pronósticos, así como de nuevos tratamientos son necesarios. La incidencia y la mortalidad del cáncer de cérvix uterino ha disminuido substancialmente con el tamizaje de la citología cervico vaginal (Papanicolau), sin embargo el impacto de este tamizaje es limitado debido a la baja especificada y sensibilidad del mismo, aunado al hecho de la poca participación de la población femenina en general. Esta poca participación es la razón principal para desarrollar cáncer de cérvix uterino, tanto por falta de disponibilidad en algunas poblaciones así como por la falta de educación de las pacientes para realizar exámenes pélvicos periódicos. Es por eso que el identificar marcadores pronósticos de laboratorio de fácil acceso para la población nos podrían orientar para determinar la agresividad de ciertas neoplasias de cérvix una vez que se detecten y así mismo poder implementar un manejo más agresivo de forma oportuna. En la actualidad no existe ningún tipo de estudio que determine marcadores séricos pronósticos para este tipo de patología.

5. Hipótesis

La cuenta leucocitaria y niveles de hemoglobina anormales tienen un alto valor pronóstico de sobrevida e intervalo de libre de enfermedad a 5 años en pacientes con cáncer de cérvix en etapas tempranas.

6. Objetivos

6.1. **Objetivo General:** Determinar el valor pronóstico de sobrevida y de intervalo libre de enfermedad a 5 años tanto de la cuenta leucocitaria como de los niveles de hemoglobina anormales en pacientes con cáncer de cérvix uterino en etapas tempranas.

6.2. Objetivos Específicos:

- a) Conocer los niveles de hemoglobina que se presentan en las etapas tempranas de cáncer de cérvix uterino de las pacientes atendidas en el servicio de Oncología Quirúrgica.
- b) Conocer los niveles de leucocitos de las pacientes con cáncer de cérvix uterino en etapas tempranas que son atendidas en el servicio de Oncología Quirúrgica.
- c) Conocer la relación que existe entre las diferentes etapas tempranas de cáncer de cérvix uterino y los niveles de hemoglobina y de leucocitos de las pacientes atendidas en el servicio de Oncología Quirúrgica.
- d) Conocer la sobrevida y del intervalo libre de enfermedad a 5 años de pacientes con cáncer de cérvix en etapas tempranas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

7. Diseño del Estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional.

8. Metodología

Se incluyeron 31 pacientes con diagnóstico de Cáncer de cérvix uterino en etapa temprana, atendidas en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” en el periodo que comprende 1° de enero del 2006 al 1° de enero del 2011. Por ser un estudio retrospectivo y dada la cantidad de pacientes con ese diagnóstico y etapa clínica se determinó usar una muestra a conveniencia, la cual consiste en 31 pacientes (todas las existentes que cumplen con los criterios de inclusión).

8.1. Unidades de observación:

Revisión del expediente clínico de los pacientes atendidos en el servicio de oncología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE en quienes se integro el diagnostico de cáncer de cérvix uterino en etapas tempranas atendidos en el servicio de Oncología quirúrgica del CMN 20 de Noviembre en el periodo comprendido del 1° de enero del 2006 al 1° de enero del 2011

8.2. Criterios de Selección

8.2.1. Criterios de Inclusión:

Mujeres adultas con expediente clínico completo y biometría hemática completa en quien se haya integrado el diagnostico de cáncer de cérvix uterino en etapas tempranas en el periodo de tiempo del 1° de enero del 2006 al 1° de enero del 2011

8.2.2. Criterios de Exclusión:

- a) Pacientes con quimioterapia iniciada.
- b) Pacientes con estadios avanzados.
- c) Pacientes con patología renal, hematológica y metabólica.

8.2.3. Criterios de Eliminación:

- a) Pacientes con expediente clínico y electrónico incompleto.

8.3. Variables:

a) **Cáncer de cérvix uterino.** Neoplasia maligna cuyo origen es el epitelio de la unión escamo columnar que recubre el cérvix uterino.

b) **Clasificación de la FIGO de cáncer de cérvix uterino.**

I. Tumor confinado al cérvix uterino (**Etapa temprana**)

IA. Tumor invasor diagnosticado solo por microscopio con un máximo de profundidad de 5.0 mm medido desde la base del epitelio y de forma horizontal de 7.0 mm o menos, el involucramiento vascular, venoso o linfático no afecta la clasificación (**Etapa temprana**)

1A1. Tumor con invasión estromal de 3.0 mm o menos en profundidad y de 7.0 mm o menos en el plano horizontal

1A2. Tumor con invasión estromal de más de 3.0 mm pero no más de 5.0 mm y de 7.0 mm o menos en el plano horizontal

IB. Tumor clínicamente visible confinada al cérvix o lesión microscópica mayor que 1A (**Etapa temprana**)

1B1. Tumor clínicamente visible de 4.0 cm o menos en su diámetro mayor

1B2. Tumor clínicamente visible mayor de 4.0 cm en su diámetro mayor

II. Tumor que se extiende mas alla del cérvix, pero no hasta la pared pélvica ni al tercio bajo de la vagina.

IIA Tumor sin invasión parametrial (**Etapa temprana**)

IIA1. Tumor clínicamente visible de 4.0 cm o menos en su diámetro mayor

IIA2. Tumor clínicamente visible de más de 4.0 cm en su diámetro mayor

IIB Tumor con invasión parametrial

IIIA. Tumor que involucra hasta el tercio inferior de la vagina, sin extenderse a la pared pélvica.

IIIB. Afección Vaginal (extensión directa o metástasis) o invasión parametrial.

IVA. Afección a mucosa de recto o de vejiga y/o se extiende más allá de la pelvis verdadera

IVB. Metástasis a distancia

- c) **Factores de riesgo de cáncer de cérvix uterino.** Exposición endógena o exógena del cérvix a diferentes agentes tanto al VPH, tabaquismo, desnutrición, número de parejas sexuales, edad de la primera relación sexual, número de embarazos
- d) **Factores pronósticos de sobrevida.** Son: tipo histológico, diferenciación histológica, estadio de la enfermedad, presencia de invasión vascular o linfática.
- e) **Intervalo Libre de Enfermedad:** Valora el tiempo transcurrido desde la desaparición de la evidencia clínica, radiológica y analítica de la enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de la misma o el fallecimiento del paciente por otra causa.
- f) **Sobrevida Global.** Equivale al tiempo que transcurre desde que un individuo contrae una enfermedad hasta que fallece o se demuestra su curación por un seguimiento mantenido de por vida. Su estudio puede hacerse de forma global o en relación con parámetros específicos (grupos étnicos, sexo, raza, localización tumoral, tipos de tratamientos) en un período de tiempo determinado.
- g) **Leucocitos** son un conjunto heterogéneo de células que son los efectores celulares de la respuesta inmunitaria, así intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos (antígenos). Se originan en la médula ósea y en el tejido linfático. Los leucocitos se miden por millones /cm³
- h) **Hemoglobina** es una heteroproteína de la sangre, de masa molecular 64.000 (64 kDa), de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, en vertebrados y algunos invertebrados. La hemoglobina se mide en mg/dl

8.4. Método de Recolección de la Información:

Se realizará un estudio de cohorte retrospectivo. Se revisaran los expedientes clínicos de las pacientes con cáncer de cérvix en estadios tempranos atendidas en el servicio de Oncología Quirúrgica en los últimos 5 años; y registraremos las siguientes variables:

1. Edad
2. Diagnóstico y etapa clínica al ingreso
3. Niveles de leucocitos séricos al momento del diagnóstico y en su última revisión en la consulta externa.
4. Niveles de hemoglobina sérica al momento del diagnóstico y en su última revisión en la consulta externa.
5. Factores de riesgo conocidos y relacionados a la patología en cuestión.
6. Grado de diferenciación
7. Permeación vascular
8. Permeación linfática
9. Tratamiento
10. Intervalo Libre de Enfermedad.
11. Sobrevida Global.
12. Descenlace.
13. Adyuvancia.

9. Análisis Estadístico:

Se utilizó el programa estadístico SPSS 19.0 para Windows. Se realizó análisis no paramétrico para establecer el tipo de distribución para variables cuantitativas. Se establecieron frecuencias y se resumieron las variables con base al tipo de distribución. Se realizó análisis de asociación de acuerdo a la distribución; Pearson para distribución Normal y Spearman para distribución Anormal. Se utilizaron curvas actuariales Kaplan Meier para Intervalo libre de enfermedad y Sobrevida.

10. Consideraciones Éticas:

El estudio se ajustó a los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki y por el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE en materia de investigación clínica. En relación al riesgo para el sujeto de estudio de acuerdo a la Ley General de Salud es **Investigación sin riesgo para el sujeto de estudio**. No se realizaron maniobras, procedimientos de riesgo para el sujeto de estudio.

11. Recursos

Humanos

Dr. Daniel Boyás Arroyo, Médico residente de oncología quirúrgica, responsable de la recolección de datos, vaciamiento de los datos y elaboración de reporte final.

Dr. Juan Alberto Tenorio Torres, Jefe de la división de padecimientos neoplásicos de servicios modulares, Asesor de metodología y análisis de información.

Dra. Beatriz Arcelia Ortega Meza, Jefe del servicio de Gineco - oncología, Asesor clínico de Tesis.

Materiales

- Hoja de recolección de datos.
- Computadora.
- Libreta de preconsulta oncología.
- Libreta de cirugías realizadas del servicio de oncología quirúrgica.
- Expediente clínico electrónico.
- Expediente Físico.
- Hoja de recolección de datos.

12. Resultados:

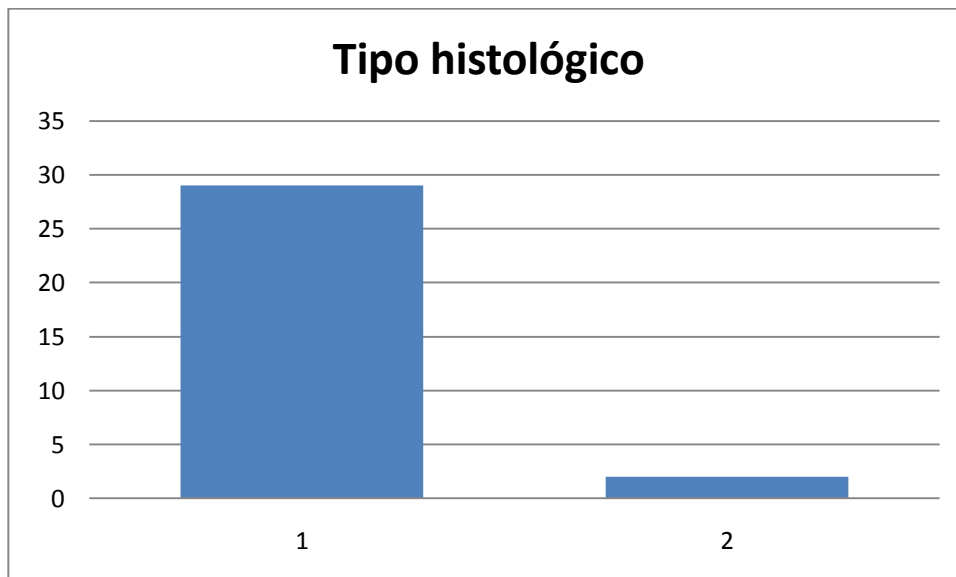
Se incluyeron 31 pacientes del sexo femenino, con una media de edad de 56.32, (Rango de 33 a 82 años) y una desviación estándar de de 11.61.

Se realizó análisis No paramétrico de Kolmogorov – Smirnov el cual demostró que todas las variables tenían distribución anormal excepto intervalo libre de enfermedad (p 0.016)

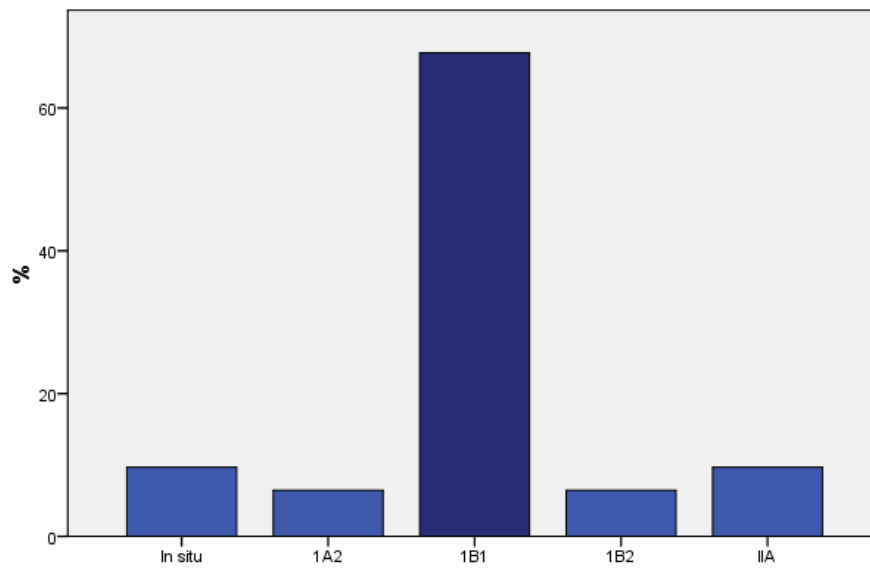
El resto de variables cuantitativas tuvieron distribución normal

Todas las pacientes tuvieron diagnóstico de Carcinoma Epidermoide (94%) excepto 2 (6%), las cuales fueron Adenocarcinoma. (Grafica 1)

Grafica 1

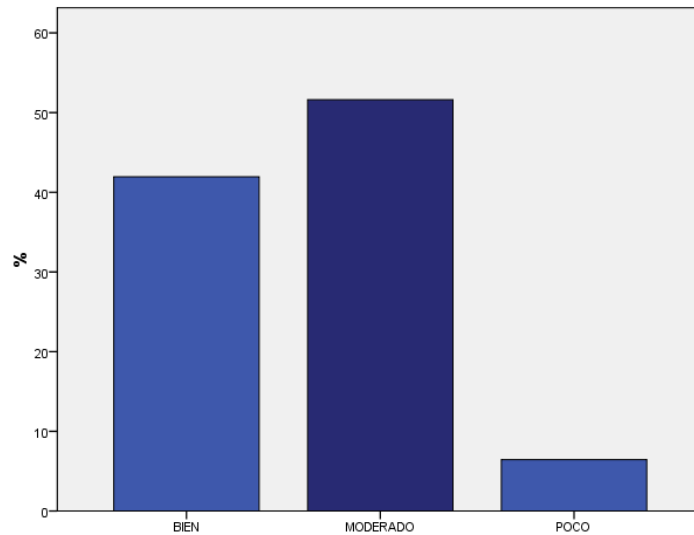


La distribución por Etapa Clínica fue la siguiente: in situ: 3 pacientes (9.7%), 1A2: 2 pacientes (6.5%), 1b1 : 21 (67.7%), 1b2: 2 pacientes (6.5%), IIA: 3 (9.7%) (Gráfica 2).



Gráfica 2. Etapa Clínica

La distribución por Grado de diferenciación fue la siguiente: bien diferenciado 13 pacientes (41.9%), moderadamente diferenciado 16 (51.6%) y poco diferenciado, 2 (6.5%) respectivamente (Gráfica 3).

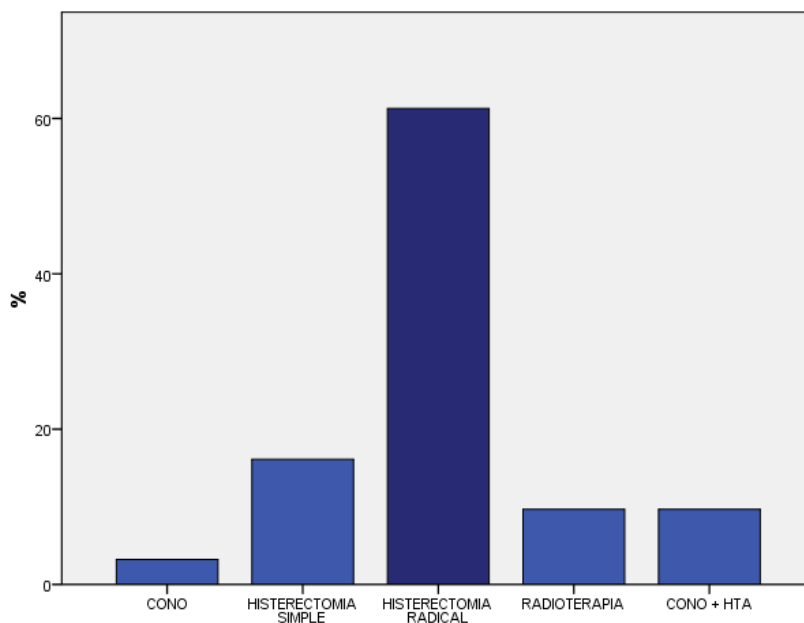


Gráfica 3. Distribución por Grado de diferenciación

Diez pacientes (32.3%) presentaron permeación vascular y linfática.

Veintiséis pacientes (83.9%) estuvieron relacionadas con al menos uno de los siguientes factores de riesgo: presencia de virus del papiloma humano, mas de tres parejas sexuales, inicio de vida sexual activa a temprana edad, tabaquismo, infecciones vaginales recurrentes, nivel socioeconómico bajo; siendo el más frecuente la presencia del virus del papiloma humano. Únicamente 5 (16.1%) pacientes no presentaron ninguna relación con alguno de estos factores de riesgo.

Se encontraron 5 tipos de tratamiento los que se les realizaron a estas pacientes, los cuales se presentaron en la siguiente distribución: histerectomía radical 19 (61.3%), histerectomía simple 5 (16.1%), radioterapia 3 (9.7%), cono mas histerectomía radical por presencia de factores de riesgo 3 (9.7%), cono terapéutico 1 (3.2%) (Gráfica 4).



Gráfica 4. Distribución por Tratamiento

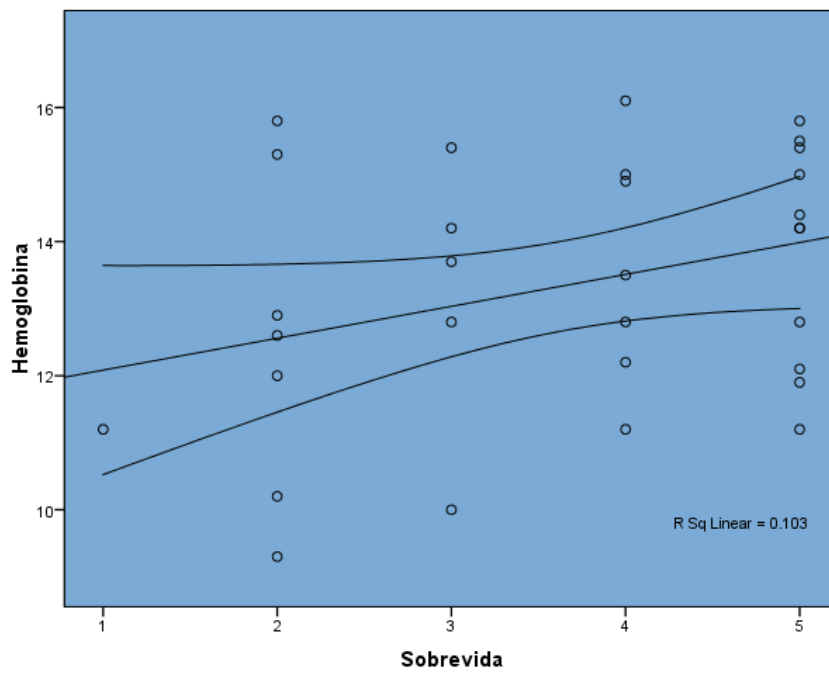
La media de leucocitos fue de 6.9, y una desviación estándar de 2.3, con un mínimo de 2.78 y con un máximo de 14.20.

La media de hemoglobina fue de 13.34, y una desviación estándar de 1.89 con un mínimo de 9 y un máximo de 16.

Se realizó un análisis de correlación bivariada Spearman para hemoglobina e intervalo libre de enfermedad obteniendo un valor de 0.228 (p 0.21), estableciendo que no existe asociación entre estas dos variables.

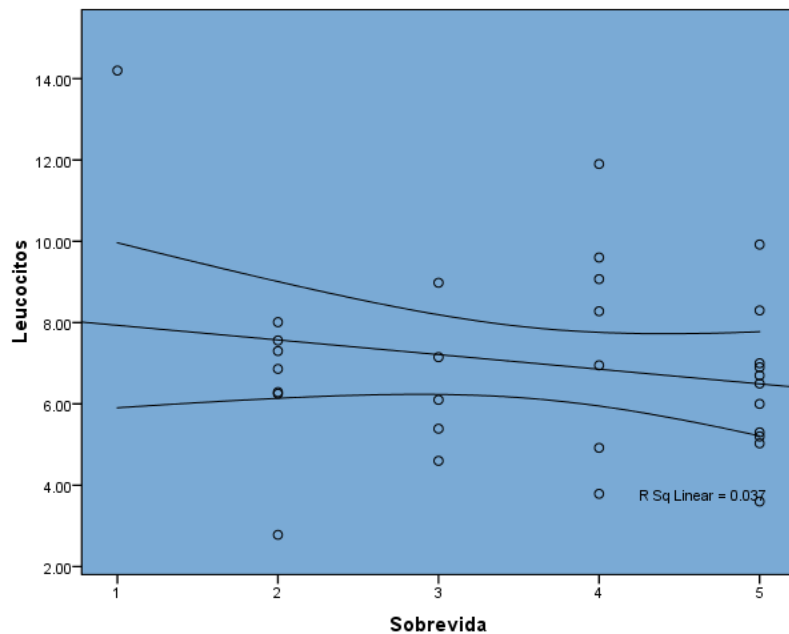
Se realizó el mismo cálculo para asociación entre leucocitos e intervalo libre de enfermedad obteniendo un valor de 0.113 (p 0.54)

Se realizó un análisis de correlación bivariada Pearson para hemoglobina y sobrevida obteniendo un valor de 0.270 (p 0.14), estableciendo que no existe asociación entre estas variables (Gráfica 5).



Gráfica 5. Scatter dott que muestra asociación no existente entre Hb y Sobrevida.

Se realizo el mismo cálculo para leucocitos y sobrevida obteniendo un valor de 0.194 (p 0.29) (Gráfica 6).

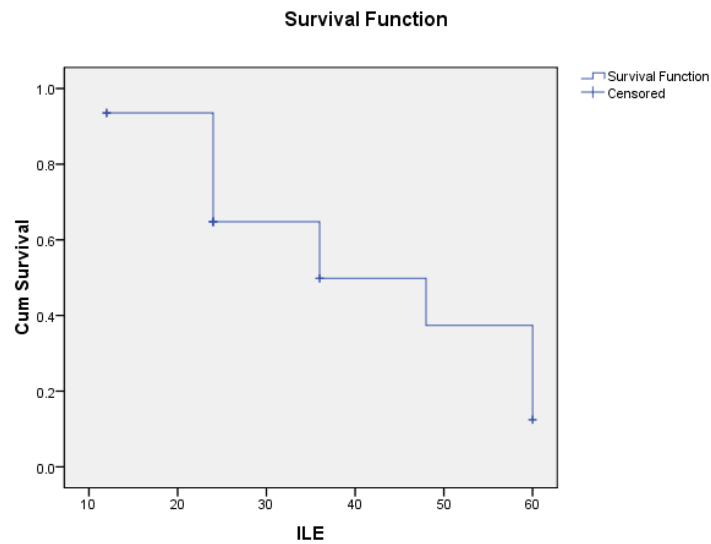


Gráfica 6. Scatter dott que muestra asociación no existente entre Leucocitos y Sobrevida.

Cabe mencionar que el valor p de significancia estadística de todas las correlaciones se calcularon a dos colas, sin embargo haciendo el cálculo a una cola tampoco fueron significativos.

Hubo 10 pacientes que presentaron recaída de la enfermedad. El resto de los pacientes se mantienen sin presencia de actividad tumoral al momento del estudio.

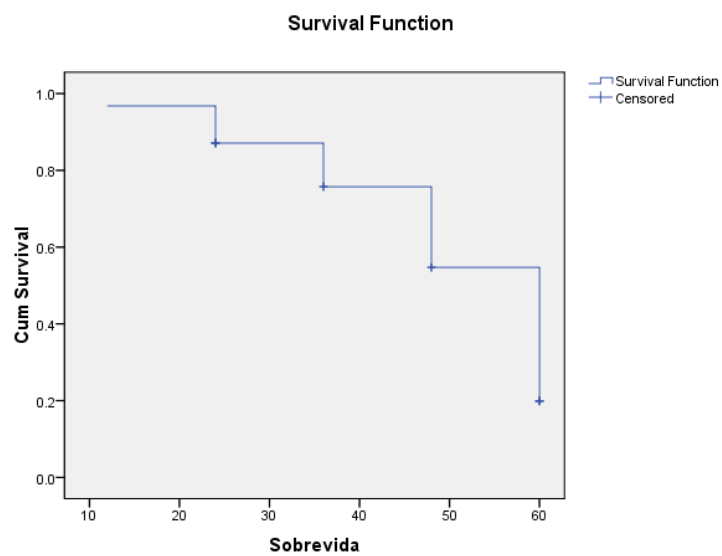
La mediana de intervalo libre de enfermedad fue de 24 meses con un mínimo de 2 y un máximo de 60 (Gráfica 7).



Gráfica 7. Kaplan –Meir para ILE (Subgrupo de Poco diferenciados),

Al momento del corte hay 30 pacientes vivos (96 %) y un paciente (4%) falleció por causas ajenas a la enfermedad oncológica.

La media de sobrevida fue de 43.7 meses con una desviación estándar de 15.3 y un mínimo de 12 y un máximo de 60 meses (Gráfica 8).



Gráfica 8. Kaplan –Meir para Sobrevida Global (Subgrupo de Poco diferenciados),

13. DISCUSIÓN.

El cáncer de cérvix uterino es la segunda causa de cáncer en mujeres con 14867 casos in situ y con 9227 casos invasor, pero es la primera causa de cáncer ginecológico y la primera causa de mortalidad en este grupo de pacientes con 4326 casos. Es más frecuente en mujeres latinas, afroamericanas y mujeres nativas de América. Se asocia a un nivel socioeconómico y nivel educacional bajo. Es más común en mujeres mayores de 40 años pero el 47% se presentara en mujeres menores de 35 años. Dentro de los factores de riesgo más importantes se encuentra el virus del papiloma humano, el número de parejas sexuales, más de 6 aumenta el riesgo 2.2 veces más, esposo con antecedente de 1 pareja con Ca cérvix, Inicio de vida sexual antes de los 18 años, tabaquismo, multiparidad, inmunosupresión y VIH. Dentro de la clasificación celular se encuentra el carcinoma epidermoide en el 90% de los casos, seguido del tipo adenocarcinoma el cual comprende 7 % de los mismos, y el resto lo conforman los carcinomas adenoescamosos, carcinomas de células pequeñas, linfomas, melanomas y sarcomas.

Dentro de los factores pronósticos se encuentran: Etapa clínica , ganglios linfáticos positivos, afectación al cuerpo uterino, grado de diferenciación, invasión vascular y linfática, profundidad de invasión y estirpe histológica.

En este trabajo se observa que estos factores pronósticos estuvieron presentes en nuestra población derecho habiente, sin embargo el tamaño de muestra fue de un número pequeño 31 pacientes del sexo femenino, con una edad media de 56.32 y una desviación estándar de 11.61, con una media de sobrevida de 43.7 meses y una mediana intervalo libre de enfermedad de 15.3 meses, lo cual no represento una variación importante con respecto a la literatura mundial.

El tratamiento estándar en orden de frecuencia fueron los siguientes: histerectomía radical, histerectomía simple, radioterapia y cono cervical.

Se realizo un análisis de correlación bivariada Spearman y Pearson para hemoglobina y leucocitos con intervalo libre de enfermedad y sobrevida estableciendo que no existe asociación entre estas dos variables. Al momento del corte hay 30 pacientes vivos (96 %) y un paciente (4%) falleció por causas ajenas a la enfermedad oncológica.

14. CONCLUSIONES.

Este estudio se llevo a cabo de forma retrospectiva, en el cual se incluyeron 31 pacientes con cáncer de cérvix uterino en etapas tempranas, que reunieron los criterios de inclusión previamente descritos, y las cuales fueron manejadas durante los últimos 5 años en el servicio de oncología quirúrgica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

No se demostró significancia estadística con los resultados obtenidos en este estudio, por lo que se puede concluir que tanto la cuenta de leucocitos como los niveles de hemoglobina anormales, no representan un valor estadístico significativo como marcadores pronósticos en el cáncer cérvix uterino en etapas tempranas

Sin embargo cabe mencionar que dado que es un estudio retrospectivo y el tamaño de la muestra es muy pequeña, estas variables pueden estar sujetas a error al interpretar los resultados, ya que es conocido que en muestras más grandes, así como con estudios prospectivos, los valores que las variables pueden influir de diferente manera para presentar significancia estadística.

Por lo anterior se sugiere realizar o esperar a que se lleven a cabo ensayos clínicos controlados de forma prospectiva, en los cuales se resalten las variables que se utilizaron en este trabajo para poder obtener mayor precisión respecto al peso estadístico de las mismas

Bibliografía:

1. Hanbyoul Cho, and jae-Hoon Kim, *Multiplication of neutrophil and monocyte counts(MNM) as an easily obtainable tumour marker for cervical cancer biomarkers*, 2009: 14 (3): 161 – 170 Department of Obstetrics and Gynecology, Yongdong Severance Hospital, Yonser University College of Medicine
2. Richard G. Morre, et al. *Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer*, *Gynecologic Oncology*, 2010.
3. Martha D. Esajas, et al., *Clinical Value of Routine Serum Squamous Cell Carcinoma Antigen in Follow-Up of Patients With Early-Stage Cervical Cancer*, *Journal of Clinical Oncology*, vol 19, No 19, 2001: pp 3960 – 3966.
4. Nathalie Reesink – Peters, et al., *Preoperative Serum Squamous Cell Carcinoma Antigen Levels in Clinical Decision Making for Patients With Early-Stage Cervical Cancer*, *Journal of Clinical Oncology*, vol 23, no 7, 2005, pp 1455 . 1462.
5. Margaret Stanley, *Pathology and epidemiology of HPV infection in females*, *Gynecologic Oncology*, 2010.
6. Ritu Salami M.D.; et al., *Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status*, *Oncology*, 2009.
7. Karen k. Lo et al., *Current management of stage IB2 and bulky IIA, locally advanced, and recurrent cervical carcinoma*, *Oncol Rev*, 2008
8. Piver M.S. *Oncologia Ginecologica*. Marban .2000.
9. Disaia, Creasman. *Clinical Gynecologic Oncology*. 7th edition. Mosby Elsevier. 2007.
10. Aman UB, Ralph SF. *Gynecologic Cancer*. M.D. Anderson. Cancer Care Series. Springer. 2006.
11. Giordano A, Bovicelli A, Kurman RJ. *Molecular Pathology of Gynecologic Cancer*. Humana Press. 2007
12. Richard RB, Maurie M, Marcus ER. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5th edition. 2009. Lippincott Williams & Wilkins.