

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



TÍTULO DE LA TESIS:

**“ IMPACTO DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO MAS ALLÁ DE LA PRIMERA
LÍNEA EN CÁNCER CERVICOUTERINO AVANZADO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DEL 2006-2015 ”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

Dr. Hasan Brau Figueroa

DIRECTOR DE TESIS:

M. en C. Lucely del Carmen Cetina Pérez

Ciudad Universitaria, CD.MX, 2018



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.

INDICE

I.	ANTECEDENTES	3
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
III.	JUSTIFICACIÓN	15
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
V.	HIPÓTESIS	17
VI.	OBJETIVOS	18
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS	19
	A. CRITERIOS DE SELECCIÓN	19
	B. METODOS	20
	C. DEFINICIÓN DE VARIABLES	21
VIII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
IX.	RESULTADOS	26
X.	DISCUSIÓN	35
XI.	CONCLUSIONES	38
XII.	REFERENCIAS	39

I. ANTECEDENTES

Epidemiología

El cáncer cervicouterino (CaCu) ocupa el tercer lugar en tasas de incidencia a nivel mundial, con un estimado de 530,000 nuevos casos/año. Más del 85% de la carga global ocurre en países en vías de desarrollo donde representa 13% del cáncer femeninos.¹

La tasa de incidencia global por CaCu es de 8 por 100,000 mujeres, con alrededor de 275,000 muertes/año, de las cuales cerca del 88% ocurre en países en desarrollo.¹ En América Latina se registran algunas de las tasas de incidencia (29.2 por 100,000) y mortalidad (13.6 por 100,000) estandarizada por edad, por CaCu más altas del mundo^{2,3}; siendo aproximadamente 15% de los nuevos casos, con una prevalencia para cinco años de 207,031 casos.³

En el caso de México, en lo que respecta a la distribución por edad y género, el CaCu representa el 49% de nuevos casos por cáncer en la mujer; y el grupo de edad en el que se presenta con mayor frecuencia es entre la cuarta y quinta década de la vida. Existe una mayor incidencia de CaCu en los estados de mayor pobreza y menos infraestructura de salud. Es importante señalar que en los últimos años ha disminuido la mortalidad por CaCu a nivel nacional, representando en la actualidad, la segunda neoplasia más frecuente en mujeres.^{4,5} Las tasas de mortalidad reportadas para los años 2000 y 2006 fueron 19.2 y 14.6 por 100,000 mujeres, respectivamente. Esto representa una disminución de 24.2% en el periodo. No obstante, en 2006 no se observaron más diferencias en el riesgo de morir por CaCu en relación con las zonas de residencia (rural vs. urbana).⁵

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), durante el período del 2000 al 2004, se revisaron los expedientes clínicos del Registro Hospitalario de Cáncer. Se registraron 19 264 neoplasias malignas confirmadas histológicamente. En relación

a CaCu se diagnosticó con mayor frecuencia desde los 20 años ocupando el segundo lugar en cada uno de los grupos de edad estudiados (después del cáncer de mama), siendo reportado un total de 2,824 casos.⁶

En la actualidad el CaCu, es un problema de salud pública, que pese a ser un modelo de prevención del cáncer, es la segunda causa de cáncer más común en México y la tercera causa de muerte en todo el mundo.⁷

Clasificación

La clasificación original para CaCu data de 1928. En 1958, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) adoptó esta clasificación y creó su propio sistema debido a la necesidad de un instrumento uniforme de clasificación y criterios de nomenclatura comunes. Los cambios más recientes del 2009 son el consenso entre diferentes sociedades y agencias internacionales (**Tabla 1**).⁸⁻¹⁰

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA FIGO PARA CACU

FIGO	Características	TNM
	No se puede evaluar tumor primario	Tx
	Sin evidencia de tumor primario	T0
	Carcinoma in situ (carcinoma pre invasor)	Tis
I	Carcinoma limitado al cérvix (no se cuenta la extensión al cuerpo)	T1
IA	Carcinoma infiltrante diagnosticado al microscopio	T1a
IA1	Infiltración del estroma < 3 mm de profundidad, extensión superficie > 7 mm	T1a1
IA2	Infiltración > 3 mm, pero < 5 mm en profundidad, con extensión de superficie < 7 mm	T1a2
IB	Lesión visible clínicamente, limitada al cérvix	T1b
IB1	Lesión visible clínicamente <4 cm en su diámetro máximo	T1b1
IB2	Lesión visible clínicamente >4 cm en su diámetro máximo	T1b2

II	Carcinoma invade más del útero, no afecta pared pélvica o tercio inferior de vagina	T2
IIA	Sin invasión parametrial	T2a
IIA1	Lesión clínicamente visible <4 cm	T2a1
IIA2	Lesión clínicamente visible >4 cm	T2a2
IIB	Clara invasión a parametrios	T2b
III	Tumor que se extiende a tercio inferior de la vagina / pared pélvica / hidronefrosis / exclusión renal	T3
IIIA	Tumor que invade tercio inferior de la vagina / no extensión a pared pélvica	T3a
IIIB	Extensión a pared pélvica / hidronefrosis / exclusión renal	T3b
IV	El carcinoma se extiende más allá de la pelvis verdadera y toma mucosa de recto o vejiga.	T4
IVA	Diseminación a órganos subyacentes	
IVB	Metástasis a distancia	M1

Adaptado de Pecorelli S, et al. Int J Gynaecol Obstet 2009;105(2):107-108

A pesar de los avances en la prevención primaria y secundaria del CaCu, un número significativo de mujeres presenta o desarrolla una enfermedad avanzada. Aunque la enfermedad en estadio IV representa solo el 5% de los nuevos diagnósticos,¹¹ la enfermedad metastásica se desarrolla en el 15-61% de las mujeres, generalmente dentro de los primeros 2 años de completar el tratamiento primario.¹²

Tratamiento en Etapas Avanzadas

La resección quirúrgica y la radioterapia pueden ser potencialmente curativas para mujeres seleccionadas con enfermedad avanzada limitada, pero en la mayoría de los casos esto no será factible.^{12,13}

Para las mujeres con enfermedad recurrente o metastásica no susceptible de tratamiento con intención curativa, el objetivo del tratamiento es la paliación de los síntomas y la prolongación de la supervivencia con la terapia sistémica.¹⁴ Las mujeres con CaCu recurrente y metastásico tienen limitadas opciones de tratamiento sistémico y el pronóstico es malo, con una supervivencia a 5 años del 5%.^{12,13}

Primera línea de tratamiento

Históricamente, el cisplatino se ha considerado como el agente más activo en este grupo de pacientes. Aunque el duplete cisplatino+paclitaxel no ha mostrado una ventaja significativa en supervivencia global (SG) en comparación con el cisplatino solo, esta combinación ha resultado en una duplicación de la tasa de respuesta (TR) y en la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP), con una toxicidad tolerable.¹⁵

Bevacizumab combinado con quimioterapia paliativa (cisplatino+paclitaxel o topotecan+paclitaxel), en el tratamiento de primera línea para el cáncer cervicouterino recurrente/metastásico, mejora significativamente la SG cuando se compara con la quimioterapia sola.¹⁶

- Regímenes de combinación basados en platino

El ensayo GOG 204 comparó los dupletes de cisplatino+paclitaxel, cisplatino+vinorelbina y cisplatino+gemcitabina con la combinación de cisplatino+topotecán en el contexto de enfermedad metastásica. No existiendo diferencias significativas en la supervivencia entre los diferentes brazos, con una tendencia a favor del doblete de cisplatino+paclitaxel que también se asoció con una mejor calidad de vida. La mediana de SG para el brazo de cisplatino+paclitaxel fue de 12.87 meses en comparación con 9.99 para cisplatino+vinorelbina, 10.28 para cisplatino+gemcitabina y 10.25 para cisplatino+topotecán. La mediana de SLP fue de 5.82 meses para la cisplatino+paclitaxel, 3.98 para la cisplatino+vinorelbina,

4.70 para la cisplatino+gemcitabina y 4.57 para cisplatino+topotecán. En general, cisplatino+vinorelbina, cisplatino+gemcitabina y cisplatino+topotecán no fueron superiores en términos de TR, SG y SLP en comparación con cisplatino+paclitaxel. El estado funcional pareció ser el factor de pronóstico más fuerte detectado tanto para SG como SLP.¹⁷ La combinación de cisplatino+topotecán en comparación con cisplatino como agente único ha mostrado una mejora en el TR y la SLP generales.¹⁵

En el ensayo aleatorizado de fase III JCOG 0505 se demostró la inferioridad de la combinación de carboplatino/paclitaxel al compararse con cisplatino+paclitaxel en términos de SLP y SG. El beneficio del tratamiento se presentó en pacientes que no habían sido tratados previamente con quimioterapia basada en platino. Por otro lado, la combinación de carboplatino+paclitaxel fue el tratamiento de elección en el subgrupo de pacientes expuestos previamente a compuestos de platino.¹⁸

Pemetrexed combinado con cisplatino, ha demostrado actividad en el tratamiento del CaCu avanzado. En el ensayo fase II GOG-0076GG, se trataron pacientes con el doblete cisplatino+pemetrexed y se evaluó tasa de respuesta objetiva (TRO). El régimen fue bien tolerado, con 26% de los pacientes que recibieron más de 9 ciclos. Se obtuvo una TRO del 31%, siendo para los sitios de enfermedad no irradiados del 38%. La mediana de SLP y SG fue de 5.7 meses y 12.3 meses, respectivamente.¹⁹

Los regímenes de tres o cuatro fármacos basados en cisplatino no se asocian con una mejor respuesta clínica en comparación con los dupletes que contienen cisplatino, en el contexto del CaCu persistente o recurrente. Pacientes con excelente el estado funcional los tumores no escamosos y la enfermedad recurrente solo fuera del campo de radioterapia anterior, exhibieron una TR más alta que no siempre es estadísticamente significativa.¹⁵

- *Regímenes con antiangiogénicos*

La neo vascularización tumoral está relacionada con la extensión del CaCu y afecta de forma inversa la supervivencia. La densidad elevada de micro vasos y la

fuerte expresión inmunohistoquímica del marcador de células endoteliales, CD31, indican un pobre pronóstico. La displasia cervical de alto grado y los carcinomas invasivos se asocian con una mayor expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1). Bajo condiciones hipóxicas, las oncoproteínas del virus del papiloma humano (VPH) forman un complejo con HIF-1 y mejoran tanto la expresión del HIF-1 como la del VEGF.¹⁵

Como se comentó previamente, el estándar de tratamiento en el contexto de primera línea es la quimioterapia con la adición del anticuerpo monoclonal anti-VEGF, bevacizumab.¹⁴ En el ensayo clínico fase III GOG 240 se observó una mejora en SG de 13.3 meses solo con quimioterapia combinada, a 17 meses con la adición de bevacizumab a la quimioterapia de primera línea (cisplatino+paclitaxel o topotecan+paclitaxel) (HR 0.71; IC 98%: 0.54-0.95; p=0.004).¹⁴ Es importante destacar que la adición de bevacizumab a la quimioterapia no afectó negativamente a la calidad de vida relacionada con la salud en estas mujeres.¹⁵

En resumen, los regímenes que contienen bevacizumab se asocian con una disminución significativa del SLP y SG, incluidas las lesiones pélvicas previamente irradiadas. El 14 de agosto de 2014, la *Food and Drug Administration* (FDA) de EUA aprobó bevacizumab en combinación con cisplatino/paclitaxel o topotecán/paclitaxel para el tratamiento del CaCu persistente, recurrente o metastásico.

- *Regímenes con anti receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)*

Más allá de los compuestos antiangiogénicos, los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de tirosina cinasa (TKI) dirigidos al EGFR así como al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu) representan un área desafiante de práctica clínica en el CaCu. En general, la expresión de EGFR en CaCu varía de 6% a 90% y, junto con la sobreexpresión de HER2/neu, está relacionada con un pronóstico desfavorable.¹⁵

Un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, fase II comparó la administración concomitante de pazopanib en pacientes metastásicos/recurrentes. Este estudio encontró la actividad de pazopanib basándose en la SLP prolongada (HR 0.66, $p = 0.013$), SG (HR, 0.67, $p = 0.045$) y la toxicidad aceptable. La SLP fue más corta en el subgrupo de pacientes tratados con palatina en comparación con los que recibieron pazopanib monodroga (17.1 y 18.1 semanas, respectivamente). La mediana de SG mejoró en 11.6 semanas (50.7 frente a 39.1) mientras que la TR fue del 9% y 5%, respectivamente. La toxicidad en el brazo de combinación dio como resultado la interrupción del tratamiento.²⁰

Otros dos estudios de GOG que investigaron terapias basadas en EGFR tuvieron resultados negativos. El cetuximab añadido al cisplatino en CaCu persistente/recurrente, se asoció con un aumento de la toxicidad y una TR de solo el 9%. En otro ensayo de fase II, el tratamiento con doblete de cisplatino+topotecán combinado con cetuximab se detuvo debido a una toxicidad inaceptable, aunque la TRO alcanzó el 32%.¹⁵

Erlotinib también fue seleccionado por el GOG para su evaluación en pacientes con CaCu recurrente, no observándose respuestas objetivas y solo el 4% logró un intervalo libre de progresión de más de 6 meses. Los estudios evaluados con gefitinib e imatinib en la enfermedad recurrente no obtuvieron una respuesta objetiva. Gefitinib logró la estabilización en el 20% de los pacientes evaluados con enfermedad resistente al tratamiento estándar.¹⁵

· Inhibidores de la vía PI3K / AKT / mTOR

Los tratamiento que actúan en la vía PI3K / AKT / mTOR ha surgido como una estrategia terapéutica racional en varios neoplasias y su activación representa una característica común de casi todos los carcinomas de células escamosas del cuello uterino asociados al VPH. La inhibición de la actividad de mTOR bloquea el crecimiento de células del CaCu.¹⁵

Un estudio fase II evaluó la actividad del inhibidor de mTOR: temsirolimus en pacientes con CaCu recurrente/metastásico. El 3% alcanzó respuesta parcial (RP) y 57.6% experimentó enfermedad estable (EE); con una duración de 6.5 meses (IC 95% 2.4-12.0). La SLP observada fue de 3.52 meses [IC 95% (1,81-4,70)]. Estos datos demostraron que temsirolimus no tenía actividad en esta población de pacientes.²¹

Segundas líneas de tratamiento

La mejora significativa en la supervivencia global con la adición de bevacizumab a la quimioterapia de primera línea ha resultado un mayor número de pacientes que necesitan opciones de tratamiento de segunda línea efectivas.²²

Actualmente no existe un estándar para el tratamiento de segunda línea, y como tal, representa una necesidad clínica importante no satisfecha. Hasta ahora no hay evidencia sólida de que el tratamiento de segunda línea mejore la SG en comparación con la mejor soporte médico. Las mujeres en esta situación suelen ser sintomáticas y relativamente jóvenes.^{16, 23}

Las opciones de tratamiento actuales ofrecen una mejoría en la sintomatología relacionada con la enfermedad, la calidad de vida y la prolongación de la SLP.¹⁶

Varios estudios de fase II de agentes citotóxicos o terapia blanco como tratamientos a la progresión de la primera línea han mostrado TR típicamente menores del 10% (Rango 0-28%). La mediana de SLP de las mujeres tratadas con terapia sistémica de segunda línea es de 1.2-5.4 meses y la mediana de SG es 3.5-11.7 meses.¹⁶ Se observa un mayor TR para lesiones en áreas previamente no irradiadas.¹⁵

En este contexto, el cisplatino sigue siendo una opción como monoterapia activa en el CaCu recurrente o metastásico con una TRO que varía entre 13-23%. El irinotecán también es un enfoque razonable con una TRO del 21-24%. El papel potencial de las fluoropirimidinas ya ha sido validado.¹⁵

Varios ensayos de fase II arrojaron resultados poco claros en cuanto a la eficacia de capecitabina en este contexto. Por otro lado, S-1 -una fluoropirimidina oral - se asocia con una actividad notable. La TRO informada para los pacientes que habían recibido previamente un tratamiento basado en platino, incluida la quimio radioterapia, fue del 31,8%; la mediana de SLP y SG fue de 5.2 y 15.4 meses, respectivamente.¹⁵

La administración de topotecan, vinorelbina y pemetrexed como tratamiento de segunda línea brinda TR oscilaba entre 10-18%, 7-14% y 14-15%, respectivamente. El docetaxel y la gemcitabina tienen una actividad mínima del 9% y 4.5-8%, respectivamente. El uso de nuevos agentes quimioterapéuticos debe investigarse más a fondo en la configuración de rescate.¹⁵

En la siguiente **Tabla 2** se presentan los diversos agentes de segunda línea estudiados, así como número de población, SLP, SG y TRO observados.

TABLA 2. RESUMEN DE LOS FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA REPORTADOS PARA CACU RECURRENTE / AVANZADO

Fármaco	N	TRO (%)	SLP (m)	SG (m)	Autor, año publicación
Cisplatino	190	23	NS	NS	Thigpen, 2003
Ifosfamida	35	14.40	NS	NS	Thigpen, 2003
Irinotecan	55	24	NS	NS	Takeuchi et al., 1991
Irinotecan	42	21	NS	NS	Verschraegen et al., 1997
Capecitabina	26	15.4	2.9	5.9	Garcia et al., 2007
Capecitabina	21	0	NS	NS	Look et al., 2008
Capecitabina	45	2	4.1	9.3	Lorvidhaya et al., 2010
S-1	36	31.8	5.2	15.4	Katsumata et al., 2011
Topotecan	45	12.5	2.1	6.6	Bookman et al., 2000

Topotecan	22	18	NS	NS	Noda et al., 1996
Topotecan	12	17	NS	NS	Abu-Rustum et al., 2000
Topotecan	21	10	2.93	4.66	Nascimento et al., 2013
Topotecan	22	0	3.5	7.0	Coronel et al., 2009
Topotecan	27	0	2.4	NS	Fiorica et al., 2009
Vinorelbine	44	13.7	NS	NS	Muggia et al., 2004
Vinorelbine	28	7.1	NS	NS	Muggia et al., 2005
Pemetrexed	29	15	3.1	7.4	Miller et al., 2008
Pemetrexed	27	4	2.7	9.4	Miller et al., 2009
Pemetrexed	43	13.9	2.5	8.8	Lorusso et al., 2010
Docetaxel	27	8.7	3.8	7.0	Garcia et al., 2007
Oxaliplatino	24	8.4	NS	NS	Fracasso et al., 2003
Gemcitabina	22	4.5	2.1	6.5	Schilder et al., 2005
Gemcitabina	24	8	1.9	4.9	Schilder et al., 2000
Cisplatino	12	17	NS	NS	Thigpen et al., 1981
Doxo. liposomal	27	11.1	3.2	8.9	Rose et al., 2009
Etoposido	24	8	1.9	4.9	Rose et al., 1998
Paclitaxel	41	32	NS	7.3	Curtin et al., 2001
Paclitaxel	28	10	NS	NS	Homesley et. al, 2008
Nab-paclitaxel	37	28.6	5	9.4	Alberts et al., 2012
Ifosfamida	39	15	NS	4.2	Sutton et al., 1993
Ifosfamida	27	11	NS	NS	Sutton et al., 1989
Bevacizumab	46	10.9	3.4	7.29	Monk et al., 2009
Lapatinib	78	5	4.3	9.8	Monk et al., 2010
Pazopanib	74	9	4.5	12.6	Monk et al., 2010
Cisplatino+cetuximab	44	9	NS	NS	Farley et al., 2011
Erlotinib	28	0	1.87	4.96	Schilder et al., 2009

Gefitinib	30	0	1.2	3.5	Goncalves et al., 2008
Imatinib	12	0	1.93	NS	Candelaria et al., 2009
Temsirolimus	38	3	3.52	NS	Tinker et al., 2013
Sunitinib	19	0	3.5	NS	Mackay et al., 2010
Cetuximab	38	0	1.97	6.7	Santin et al., 2011
Cetixumab	5	0	NS	8.6	Hertlein et al., 2011
Ipilimumab	42	8.8	2.5	NS	Lheureux et al., 2015
Ixabepilona	41	9.7	2.3	5.8	Burotto et al., 2015
Pembrolizumab	24	17	2	9	Frenel et al., 2016

Adaptado de Boussios S, et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Dec;108:164-174 y de McLachlan J, et al. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2017 Mar;29(3):153-160.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer cervicouterino es un problema de salud pública a nivel mundial y nacional, ocupa el tercer lugar y segundo en tasas de incidencia, respectivamente. A pesar de los avances en la prevención primaria y secundaria del CaCu, un número significativo de mujeres presenta o desarrolla una enfermedad avanzada. Aunque la enfermedad en estadio IV representa solo el 5% de los nuevos diagnósticos, la enfermedad metastásica se desarrolla en el 15-61% de las mujeres.

Para las mujeres con enfermedad recurrente o metastásica no susceptible de tratamiento con intención curativa, el estándar de tratamiento en el contexto de primera línea es la quimioterapia de combinación con bevacizumab.

III. JUSTIFICACION

Actualmente no existe un estándar para el tratamiento de segunda línea, y representa una necesidad clínica importante no satisfecha. Hasta ahora, no hay evidencia sólida de que el tratamiento de segunda línea mejore la SG en comparación con la mejor soporte médico.

En el presente estudio se desea determinar cuáles son los tipos de tratamiento de segunda línea y la eficacia referida por grupos, en pacientes con CaCu recurrente y metastásico tratados en el Instituto Nacional de Cancerología en un periodo de 10 años.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION

Con base a lo referido con anterioridad, el propósito del presente estudio es resolver la pregunta:

¿Cuáles son los tipos de esquemas establecidos despues de la primera línea de tratamiento y su eficacia en pacientes con CaCu recurrente y metastasico tratados en el Instituto Nacional de Cancerologia en un periodo de 10 años?

V. HIPÓTESIS

- Los diversos tipos de tratamiento de segunda línea recibidos en pacientes con CaCu recurrente y metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología, en el período comprendido entre el 2006 al 2015, presentan las mismas TR, SG y SLP.

VI. OBJETIVOS

Objetivo Primario

- Establecer los tipos de tratamiento despues de la primera en pacientes con CaCu recurrente y metastasico en el Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido entre el 2006 al 2015.

Objetivos Secundarios

- Determinar el tipo de tratamiento establecido despues de la primera linea de tratamiento.
- Determinar la SG, SLP y TRO despues de la primera en pacientes con CaCu recurrente y metastasico en el Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido entre el 2006 al 2015.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizará un estudio observacional, transversal y retrospectivo en el servicio de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología en pacientes con CaCu recurrente o metastásico que acudieron a la consulta externa durante el periodo de Enero del 2006 a Diciembre del 2015.

VII.A CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE EXPEDIENTES

- Edad \geq 18 años.
- Diagnóstico de CaCu recurrente y metastasico confirmado histológicamente.
- Pacientes que recibieron una o mas lineas de tratamiento candidatas a tratamiento con quimioradioterapia concomitante.
- Pacientes que tengan datos completos en su expediente clínico físico o electrónico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE EXPEDIENTES

- Pacientes con presencia de un segundo tumor.
- Pacientes embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes con CaCu de células pequeñas y/o neuroendócrino.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con expedientes incompletos

VII.B METODOS

Una vez aprobado el protocolo por el Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Cancerología, se inició la revisión de los expedientes de pacientes mayores de 18 años, en las que tenían el diagnóstico de CaCu recurrente y metastásico que recibieron una o mas líneas de tratamiento en el período comprendido entre el 2006 al 2015.

Se realizó una base de datos conteniendo numero de expediente, edad al diagnostico, subtipo histológico, tratamiento primario, primera línea de tratamiento sistémico o para enfermedad recurrente/metastásica, segunda y terceras líneas de tratamiento sistémico, fechas de inicio y finalización de los tratamiento, razones para terminar línea y estado actual del paciente. De acuerdo a la base de datos, se evaluó SG, SLP y Tasas de Respuestas.

VII.C DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

En la **Tabla 3** se describen las variables dependientes, mientras que en la **Tabla 4** las variables independientes.

TABLA 3. VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medida
Supervivencia Global (SG)	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento de la paciente y muerte	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento de la paciente y la fecha registrada de muerte o fecha de última visita en caso de pacientes pérdidas o vivas al momento del análisis	Numérica continua	Meses
Supervivencia Libre de Progresión (SLP)	Tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento de la paciente y el diagnóstico de progresión de la enfermedad	Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento de la paciente y la fecha registrada de la progresión de la enfermedad	Numérica continua	Meses
Tipos de Respuesta	Respuesta Completa: Desaparición de todas las lesiones diana.	Se evaluara la respuesta con TAC y/o RM a través del	Nominal policitemia	RC (1) RP (2) EE (3)

	<p>Respuesta Parcial: Reducción de al menos 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana, tomando como referencia la suma.</p> <p>Progresión de la Enfermedad: Incremento de al menos el 20% en la suma de los diámetros mayores de base.</p> <p>Enfermedad Estable: Reducción no suficiente para calificar como RP o incremento insuficiente para calificar como EP, tomando como referencia la suma más pequeña de los diámetros mayores desde el inicio del tratamiento.</p>	<p>reporte por escrito del radio-oncólogo – investigador asociado.</p>		<p>PE (4)</p>
--	---	--	--	---------------

TABLA 4. VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Estadio Clínico	Clasificación Clínica para definir la extensión anatómica del tumor	Se obtendrá el expediente clínico, al diagnóstico de CaCu de acuerdo a la clasificación de FIGO.	Nominal Policotomica	IA (1) IB (2) IIA (3) IIB (4) IIIA (5) IIIB (6) IVA (7) IVB (8)

Tipo Histológico	Clasificación de la estructura microscópica que presentan las células.	Se obtendrá del expediente clínico de la nota de anatomía patológica el tipo histológico de la biopsia para el diagnóstico de CaCu.	Nominal Policotomica	Escamoso (1) Adenocarcinoma (2) Adenoescamoso (3) Células claras (4) Células pequeñas / NE (5) Seroso (6) Células transicionales (7)
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el día del inicio del tratamiento	Se registrará la edad en años referida en el expediente clínico al momento del inicio de tratamiento	Numérica continua	Números enteros en años
Tratamiento primario	Tratamiento establecido posterior al diagnóstico inicial	Se obtendrá el expediente clínico, al diagnóstico de CaCu de acuerdo a la clasificación de FIGO.	Nominal Policotomica	Qx (1) QT/RT (2) Qx + RT ± QT (3) RT (4) QT (5)
Tratamiento sistémico para enfermedad	Tratamiento sistémico establecido a la recurrencia o	Se recabará de la hoja de QT el número de ciclos, así como	Nominal Policotomica	CBP + TXL (1) CBP + TXL + Bevacizumab (2)

recurrente y metastásica	metástasis al diagnostico	la dosis utilizada en cada uno de ellos		Otra QT basada en CBP (3) QT basada en CDDP (4) TXL semanal (5) QT basada en docetaxel (6) Otras (7)
Razones para terminar línea de tratamiento	Motivo por el cual se finaliza el tratamiento previamente establecido	Se obtendrá el expediente clínico, al diagnóstico de CaCu de acuerdo a la clasificación de FIGO.	Nominal Policotomica	PE (1) No. ciclos planeados terminados (2) Toxicidad (CTCAE) (3) MSM (4) Fallecimiento (5)

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó a través de estadística descriptiva con tabla de frecuencias (porcentajes) para cada uno de las características basales, a saber edad, subtipo histológico, estadio clínico inicial, tratamiento inicial, tratamiento de 2da línea, tratamiento de 3era línea y razones para terminar primera, segunda y tercera línea de tratamiento.

El análisis de SG y SLP se llevará a cabo utilizando el método Kaplan-Mier. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el paquete de software SPSS, versión 25.0 (Chicago, IL, EE. UU.).

IX. RESULTADOS

Se realizó revisión de expedientes de pacientes con CaCu con enfermedad recurrente y metastásica de inicio, en el periodo comprendido fue del 2006 al 2015. Se obtuvo una muestra de 384 pacientes con diagnóstico de CaCu avanzado, previa exclusión de aquellos con información faltante y esquemas de tratamiento que incluyeran control local (cirugía o radioterapia).

Las características basales de las pacientes (**Tabla 5**), fueron una edad de 49.0 ± 13.3 años; dentro del subtipo histológico carcinoma de células claras comprendió el 83.9% de la población, adenocarcinoma 12.0%, Adenoescamoso 3.6% y otros (células claras y seroso) 0.6%. El estadio FIGO al diagnóstico fue EC I 4.2%, EC II 33.1%, EC III 23.7%, EC IVA 3.4%, EC IVB 26.6% y no estadificable, principalmente por abordaje extra institucional, 9.1%.

Con respecto a lo terapéutica establecida, el tratamiento inicial fue quimioterapia paliativa 24.5%, quimioterapia mas radioterapia 69.0%, quimioterapia mas cirugía 2.6%, cirugía 2.1% y radioterapia 1.8%. Las razones para inicio de primera línea sistémica fue por enfermedad metastásica 26%, enfermedad recurrente 59.9% y enfermedad persistente/progresión 14.1%. El principal tratamiento sistémico de primera línea fue carboplatino+paclitaxel indicado en 73.4% de los pacientes, seguido por cisplatino+vinorelbine±nimotuzutumab 6.6%, paclitaxel monodroga 6.3%, cisplatino+topotecan 6.0%, cisplatino+paclitaxel 2.6%, gemcitabina+paclitaxel 2.3% y otros en menor porcentaje (carboplatino+gemcitabina, cisplatino+gemcitabina, etoposido, carboplatino+paclitaxel+bevacizumab y gemcitabina) 2.3% (**Tabla 5**).

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS BASALES (N=384)

Característica	n (%)
Edad media (DE)	49.0 (13.2)

Subtipo histológico	
- Carcioma celulas escamosas	322 (83.9)
- Adenocarcinoma	46 (12.0)
- Adenoescamoso	14 (3.6)
- Otros*	2 (0.6)
Estadio FIGO al diagnostico	
- No estadificable (PO FINC)	35 (9.1)
- EC I	16 (4.2)
- EC II	127 (33.1)
- EC III	91 (23.7)
- EC IVA	13 (3.4)
- EC IVB	102 (26.6)
Tratamiento inicial	
- Quimioterapia Paliativa	94 (24.5)
- Quimioradioterapia+braquiterapia	265 (69.0)
- Quimioradioterapia+cirugia	10 (2.6)
- Cirugia	8 (2.1)
- Radioterapia	7 (1.8)
Razón para inicio de primera línea sistémica	
- Enfermedad metastasica	100 (26.0)
- Enfermedad recurrente	230 (59.9)
- Enfermedad persistente/progresion	54 (14.1)
Tratamiento sistémico de primera línea	
- Carboplatino+paclitaxel	282 (73.4)
- Cisplatino+vinorelbine±nimotuzutumab	27 (6.6)
- Paclitaxel semanal	24 (6.3)
- Cisplatino+topotecan	23 (6.0)
- Cisplatino+paclitaxel	10 (2.6)
- Gemcitabina+paclitaxel	9 (2.3)
- Otros**	9 (2.3)

*Células claras, seroso

**Carboplatino+gemcitabina, cisplatino+gemcitabina, etoposido, carboplatino+paclitaxel+bevacizumab y gemcitabina.

El numero de tratamiento establecidos presenta una media±DE de 1.57±0.04, indicándose 2 líneas en 39.3%, 3 líneas en 11.9 y ≥4 en 2.6% (**Tabla 6**).

TABLA 6. NUMERO DE LÍNEAS ESTABLECIDAS (N=384)

No. de tratamientos sistémicos	n (%)
2	151 (39.3)
3	46 (11.9)
≥4	10 (2.6)

Dentro de los tratamientos establecidos en segunda línea (**Tabla 7**), se encuentran: gemcitabina (22.5%), topotecan (15.2%), cisplatino+gemcitabina (13.9%), carboplatino+paclitaxel±nimotuzutumab (11.2%), carboplatino+paclitaxel (9.2%), vinorelbina (8.6%), paclitaxel semanal (3.8%), carboplatino+gemcitabina (3.8%), gemcitabina+vinorelbine (2.6%) y otros (gemcitabina+paclitaxel, cisplatino+etoposido, carboplatino+vinorelbine, , cisplatino+topotecán, , etoposido, ifosfamida, lapatinib+pazopanib, cisplatino+vinorelbine y cisplatino; 9.2%).

TABLA 7. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS DE SEGUNDA LÍNEA (N=151)

Tratamiento sistémico	n (%)
Gemcitabina	34 (22.5)
Topotecan	23 (15.2)
Cisplatino+gemcitabina	21 (13.9)
Carboplatino+paclitaxel±nimotuzutumab	17 (11.2)
Carboplatino+paclitaxel	14 (9.2)

Vinorelbine	13 (8.6)
Paclitaxel semanal	5 (3.8)
Carboplatino+gemcitabina	5 (3.8)
Gemcitabina+vinorelbine	4 (2.6)
Otros*	14 (9.2)

*Gemcitabina+paclitaxel, cisplatino+etoposido, carboplatino+vinorelbine, , cisplatino+topotecán, etoposido, ifosfamida, lapatinib+pazopanib, cisplatino+vinorelbine y cisplatino.

Los tratamientos establecidos en tercera línea (**Tabla 8**) fueron: gemcitabina (22.3%), topotecan (15.1%), vinorelbina (13.8%), paclitaxel semanal (11%), cisplatino+gemcitabina (9.2%), cisplatino+vinorelbine (9.2%), carboplatino+paclitaxel (8.5%), carboplatino+vinorelbine (8.5%) y otros (Gemcitabina+paclitaxel, cisplatino+etoposido, carboplatino+vinorelbine, cisplatino+topotecán, etoposido, ifosfamida, lapatinib+pazopanib, cisplatino+vinorelbine y cisplatino; 3.2%)

TABLA 8. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS DE TERCERA LÍNEA (N=46)

Tratamiento sistémico	n (%)
Gemcitabina	12 (22.3)
Topotecan	8 (15.1)
Vinorelbine	6 (13.8)
Paclitaxel semanal	4 (11.1)
Cisplatino+gemcitabina	3 (9.2)
Cisplatino+vinorelbine	3 (9.2)
Carboplatino+paclitaxel	2 (8.5)
Carboplatino+vinorelbine	2 (8.5)
Otros*	6 (3.2)

* Gemcitabina+paclitaxel, cisplatino+etoposido, carboplatino+vinorelbine, cisplatino+topotecán, etoposido, ifosfamida, lapatinib+pazopanib, cisplatino+vinorelbine y cisplatino

Supervivencia libre de progresion y supervivencia global

En relación a SLP en primera línea de tratamiento, se documentaron 384 pacientes, con una mediana de 6.0 meses (IC 95% 5.3-6.8) (**Figura 1**). En la SLP en segunda línea de tratamiento, se documentaron 152 pacientes, con una mediana de 3.6 meses (IC 95% 3.2-4.1) (**Figura 2**). Con respecto a la SLP en tercera línea de tratamiento, se documentaron 46 pacientes, con una mediana de 3.4 meses (IC 95% 2.5-4.3) (**Figura 3**).

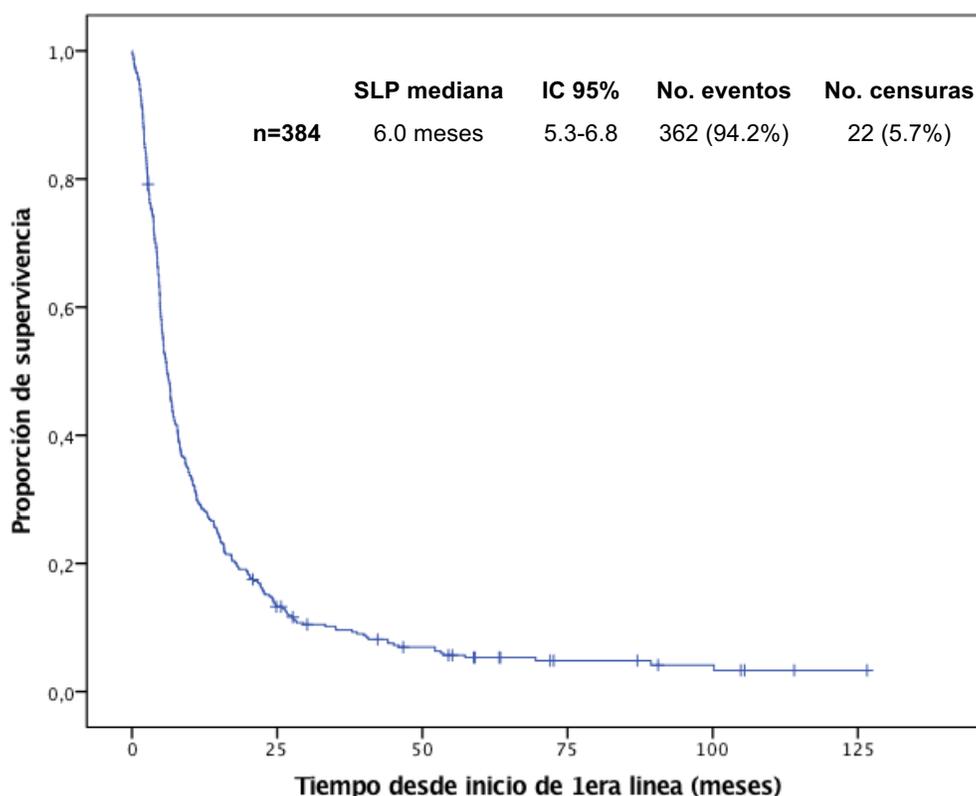


FIGURA 1. GRÁFICA KAPLAN-MEIER PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

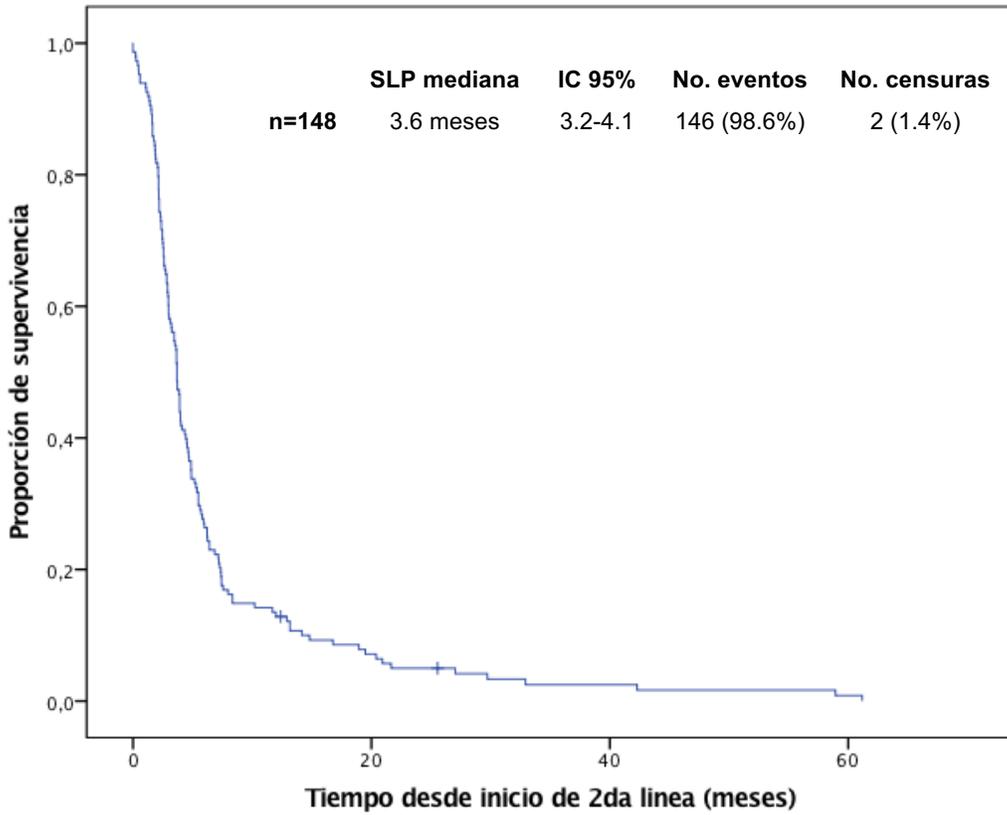


FIGURA 2. GRÁFICA KAPLAN-MEIER PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

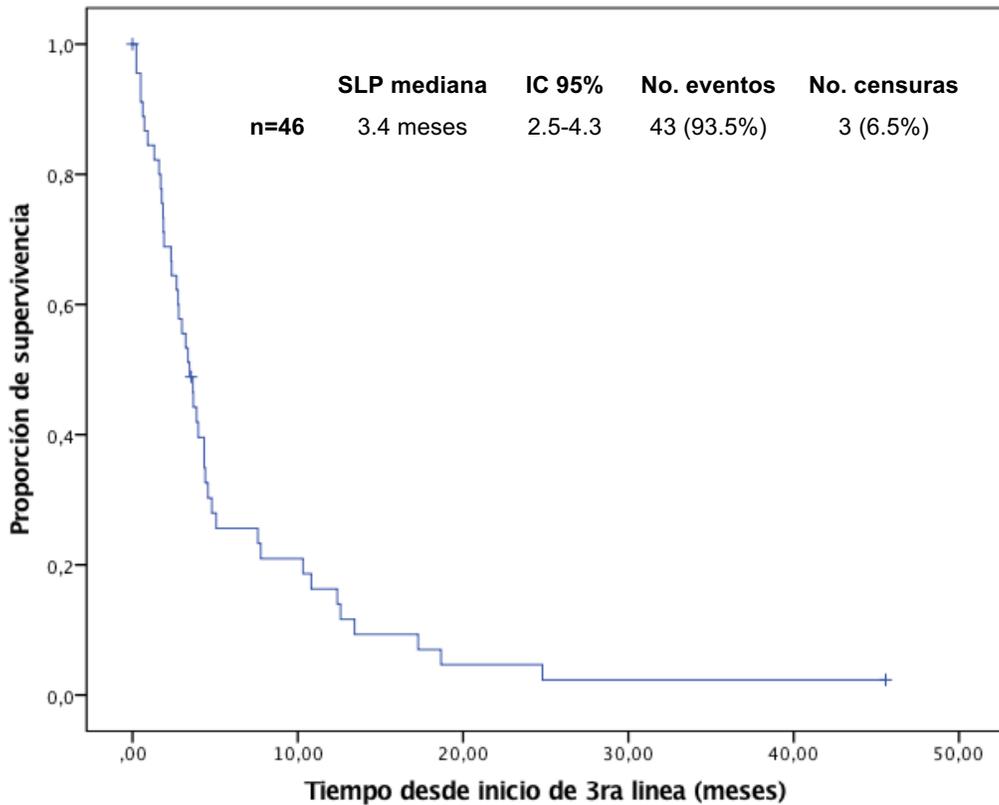


FIGURA 3. GRÁFICA KAPLAN-MEIER PARA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

En relación a supervivencia global en primera línea de tratamiento, se documentaron 384 pacientes, con una mediana de 9.1 meses (IC 95% 8.2-10.0) (**Figura 5**). En la SG en segunda línea de tratamiento, se documentaron 151 pacientes, con una mediana de 5.7 meses (IC 95% 4.6-6.7) (**Figura 6**). Con respecto a la SG en tercera línea de tratamiento, se documentaron 46 pacientes, con una mediana de 5.3 meses (IC 95% 3.2-7.4) (**Figura 7**).

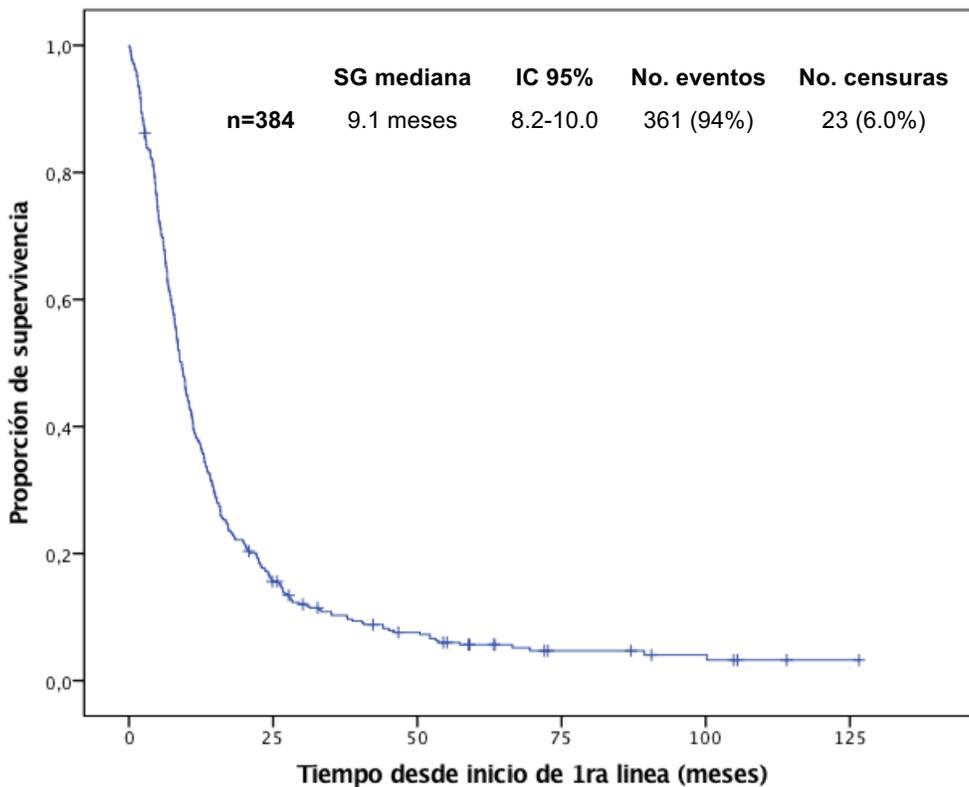


FIGURA 5. GRÁFICA KAPLAN-MEIER PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

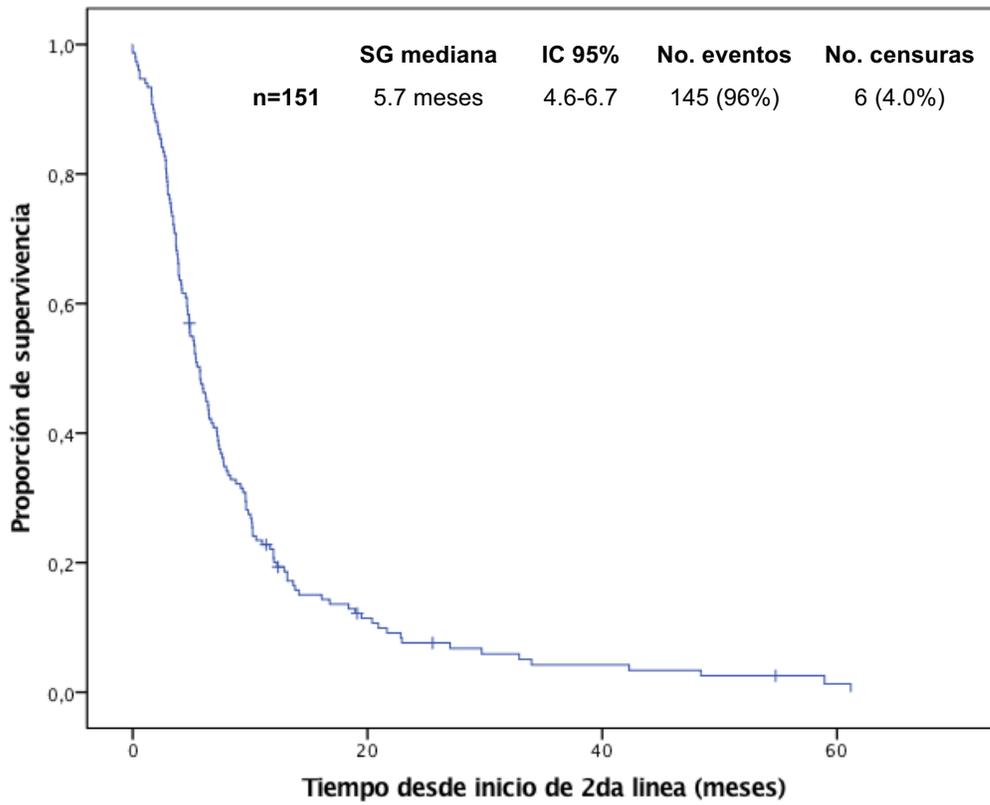


FIGURA 6. GRÁFICA KAPLAN-MEIER PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

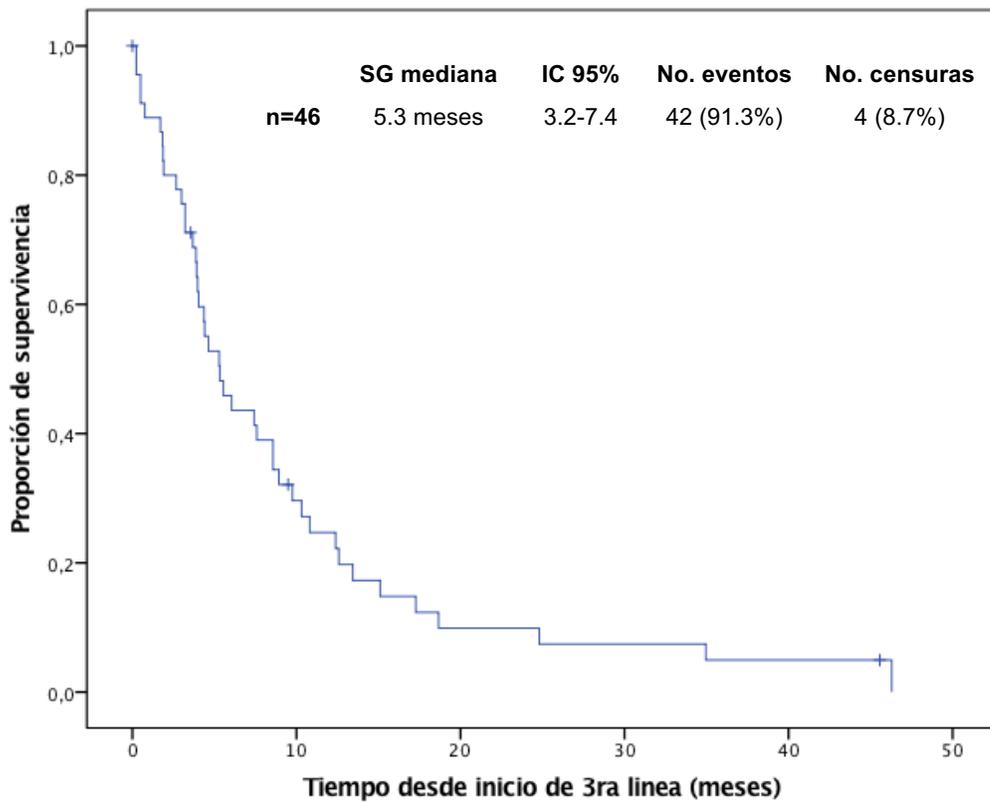


FIGURA 7. GRÁFICA DE KAPLAN-MEIER PARA ESTIMAR SUPERVIVENCIA GLOBAL EN 3ERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Tasas de respuesta

Por otra parte, con respecto a la TR observadas en primera línea fueron: PE 34.4%, EE 13.8%, RP 17.7%, RC 5.2% y no valorados 28.6%; en segunda línea: PE 45.0%, EE 4.6%, RP 3.3%, RC 0.6% y no valorados 46.3%; y en tercera línea: PE 41.3%, EE 8.6%, RP 4.3%, RC 0% y no valorados 45%.

TABLA 9. TASAS DE RESPUESTA DEPENDIENTES DEL NUMERO DE LÍNEAS ESTABLECIDAS

Línea de tratamiento (n)	PE (%)	EE (%)	RP (%)	RC (%)	NE (%)
Primera (384)	132 (34.4)	53 (13.8)	68 (17.7)	20 (5.2)	111(28.6)
Segunda (151)	68 (45.0)	7 (4.6)	5 (3.3)	1 (0.6)	70 (46.3)
Tercera (46)	19 (41.3)	4 (8.6)	2 (4.3)	0 (0)	21 (45)

X. DISCUSION

Para la paciente con CaCU recurrente/metastásica, el tratamiento generalmente es una terapia sistémica contra el cáncer con intención paliativa. La TR posterior a la quimiorradiación basada en cisplatino previa es peor en comparación con los pacientes que no han recibido tratamiento sistémico.¹⁵ En nuestra población, el 71.6% había recibido previamente un tratamiento a base de quimiorradioterapia+braquiterapia o quimiorradioterapia+cirugía.

En nuestro estudio retrospectivo se encontró que el número de tratamientos establecidos presenta una media de 1.57; en la población total de 384 pacientes, se indicaron 2 líneas en 39.3%, 3 líneas en 11.9% y ≥ 4 en 2.6%.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio reportan que los esquemas basados en platinos son los más utilizados en primera línea de tratamiento en pacientes con CaCu recurrente/metastásico, siendo carboplatino+paclitaxel el más indicado en 73.4%. En un metanálisis realizado por Cochrane sobre quimioterapia en este mismo grupo de enfermedad encontró, de igual manera que regímenes basados en cisplatino son los más utilizados. Los regímenes de combinación fueron más tóxicos que los agentes únicos, pero en los datos informados limitados, esto no pareció afectar adversamente la calidad de vida.²⁴ Los esquemas de monodroga utilizados como primera línea en nuestra institución fueron paclitaxel, etoposido y gemcitabina, en un porcentaje menor de 10%. Es importante notar que la heterogeneidad terapéutica en nuestra institución a lo largo de la última década. Estableciéndose el esquema de doblete basado en platino más bevacizumab como el estándar de tratamiento en primera línea.

La quimioterapia paliativa de primera línea presenta una SG que no excede los 19 meses. Algunos ensayos aleatorizados para cáncer de cuello uterino recurrente y avanzado informan TR del 31% -36% para un tratamiento de combinación basado en platino.¹⁵ En nuestra población se observó una SG de 9.1 meses y una TR de

36.7%. La discrepancia en la SG a pesar de tener similares TR, probablemente se deba a alta tasa de pacientes enfermos que pierden seguimiento y no se documenta fallecimiento por la enfermedad, disminuyendo los meses de supervivencia real. Al realizar un análisis de SG solo en pacientes que se documenta defunción por enfermedad, encontramos una supervivencia de 22 meses.

El aumento significativo de la SG con la adición de bevacizumab a la quimioterapia crea una ventana de oportunidad potencial a través de la cual los pacientes que obtienen beneficios pueden tratarse con otros agentes novedosos, incluidas otras clases de fármacos antiangiogénicos, inmunoterapia, inhibidores de la poli-ADP-ribosa polimerasa 1 e inhibidores de mTOR, que potencialmente extiendan aún más su supervivencia.²⁵

Para aquellos que paciente que están lo suficientemente sanos como para recibir quimioterapia de segunda línea luego del fracaso de un régimen de primera línea, existe el cuestionamiento de si existe beneficio clínico que equipare la posible toxicidad de líneas subsecuentes comparada con SLP y SG, ¿los beneficios potenciales superan los riesgos?

Los agentes quimioterapéuticos de segunda línea en CaCu recurrente/metastásico incluyen paclitaxel, docetaxel, irinotecán, topotecan, etopósido, vinorelbina, ifosfamida, doxorubicina liposomal pegilada, gemcitabina, capecitabina, S-1 y pemetrexed. Sin embargo, la mediana de SLP y la SG son de aproximadamente 2-5 y 5-16 meses, respectivamente.¹⁵ Varios estudios de fase II de agentes citotóxicos o terapia blanco como tratamientos a la progresión de la primera línea han mostrado TR típicamente menores del 10% (rango 0-28%). La mediana de SLP de las mujeres tratadas con terapia sistémica de segunda línea es de 1.2-5.4 meses y la mediana de SG es 3.5-11.7 meses.¹⁶ Otro estudio retrospectivo, el 70% de las mujeres tratadas con terapia sistémica por CaCu recurrente/metastásico recibieron posteriormente tratamiento de segunda línea con una TR del 13.2%, una mediana de SLP de 3.2 meses y una mediana de SG de 9.3 meses.²³ En nuestro estudio los

principales esquemas de tratamiento utilizados en segunda línea fueron: gemcitabina, topotecan y cisplatino+gemcitabina; con una SLP de 3.6 meses, una SG de 5.7 meses, y con TR de 8.5%, comparable a lo reportado en otros centros.

XI. CONCLUSIONES

Nuestro estudio, representa una de las pocas series que informan sobre pacientes con CaCu recurrente/metastásico tratados con esquemas sistémicos de segunda línea. Nuestros resultados muestran que una gran proporción de mujeres tratadas en el entorno metastásico reciben más de una línea de terapia sistémica, existe una importante necesidad clínica no satisfecha de opciones de tratamiento efectivo de segunda línea.

La incidencia y la mortalidad por CaCu tienen una marcada disparidad entre países económicamente desarrollados y países menos desarrollados, donde representa la causa más común de muerte por cáncer entre las mujeres. Los avances en el tratamiento de esta enfermedad, incluida la implementación de nuevas terapias dirigidas, debe extenderse a países con recursos limitados para tener un impacto real en la mortalidad global. Por lo tanto, se necesitan esfuerzos para lanzar ensayos clínicos cooperativos, incluidos pacientes de países menos desarrollados.²⁶

Se necesitan más ensayos clínicos en esta área y los pacientes deben ser considerados para estudios clínicos tempranos siempre que sea factible. Aunado a esto, en ensayos futuros se necesitará estratificar y realizar un análisis planificado de subgrupos con respecto al tratamiento previo y el sitio de recurrencia.

Con la exploración continua de nuevos enfoques terapéuticos, es probable que surjan nuevos paradigmas que mejoren aún más la supervivencia y la calidad de vida en esta población vulnerable.

XII. REFERENCIAS

1. Arbyn M, Castellsagué X, de Sanjosé S, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Uncool* 2011;22(12):2675-2686.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and mortality worldwide: IARC Cancerbase No. 11; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Murillo R, Almonte M, Pereira A, et al. Cervical cáncer screening programs in Latin America and the caribbean. *Vaccine* 2008;26(Suppl 11):L37-48.
4. Meneses-García A, Ruíz-Godoy L, Beltrán-Ortega A. Principales Neoplasias en México y su distribución Geográfica (1993-2002). *Revista de Investigación Clínica*. 2012;64 (4): 322-329.
5. Lazacano-Ponce E, Palacio-Mejia LS, Allen-Leigh B, et al. Decreasing cervical cáncer mortality in Mexico: effect of Papanicolaou coverage, birthrate, and the importance of diagnostic validity of cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008,17(10):2808-2817.
6. Rizo P, Sierra-Colindres M, Velázquez G, et al. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000-2004 2007(2):203-287.
7. Siegel R, Miller K, Jemal A, et al. Cancer statics, 2015. *Ca Cancer J Clin*. 2015;65:5-29.
8. Colombo N, Carinelli S, Marini C. Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(7):27-32.
9. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):107-108.
10. Seung Kim H, Sang Song Y. FIGO staging system revised: what should be considered critically for gynecologic cancer? *J Gynecol Oncol* 2009;20(3):135-136.
11. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* 2003;361:2217e2225.
12. Pfaendler KS, Tewari KS. Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:22-30.

13. Cervical cancer survival statistics, Cancer Research UK. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/survival#heading-Three> (accessed 4 June 2016).
14. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370:734-743.
15. Boussios S, Seraj E, Zarkavelis G, et al. Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: Where do we stand? A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Dec;108:164-174.
16. Serkies K, Jassem J. Systemic therapy for cervical carcinoma - current status. *Chin J Cancer Res*. 2018 Apr;30(2):209-221.
17. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4649-55.
18. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 1;33(19):2129-35.
19. Miller DS, Blessing JA, Ramondetta LM, et al. Pemetrexed and cisplatin for the treatment of advanced, persistent, or recurrent carcinoma of the cervix: a limited access phase II trial of the gynecologic oncology group. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 1;32(25):2744-9.
20. Monk BJ, Mas Lopez L, Zarba JJ, et al. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 1;28(22):3562-9.
21. Tinker AV, Ellard S, Welch S, et al. Phase II study of temsirolimus (CCI-779) in women with recurrent, unresectable, locally advanced or metastatic carcinoma

- of the cervix. A trial of the NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG IND 199). *Gynecol Oncol*. 2013 Aug;130(2):269-74.
22. Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol* 2015;16: 301-311.
 23. McLachlan J, Boussios S, Okines A, et al. The Impact of Systemic Therapy Beyond First-line Treatment for Advanced Cervical Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017 Mar;29(3):153-160.
 24. Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD006469.
 25. Pfaendler KS, Tewari KS. Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan;214(1):22-30.
 26. Diaz-Padilla I, Monk BJ, Mackay HJ, Oaknin A. Treatment of metastatic cervical cancer: future directions involving targeted agents. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Mar;85(3):303-14.