

Quimioterapia de segunda línea en pacientes con cáncer de cérvix persistente o recurrente

Second-line chemotherapy in patients with persistent or recurrent cervical cancer

Daniel Ricardo Martínez Ávila^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3987-1191>

Heydi Chorot Ruiz¹ <https://orcid.org/0000-0003-3463-2105>

Dayana Pérez Mederos¹ <https://orcid.org/0000-0001-8289-0518>

Omar Bosques Diego¹ <https://orcid.org/0000-0002-6833-3114>

Lester Lara Acosta¹ <https://orcid.org/0000-0003-1814-1242>

Lisandra Heredia Manzano¹ <https://orcid.org/0000-0001-5764-1843>

Katia Ramírez Fajardo¹ <https://orcid.org/0000-0002-3056-593X>

Karen López Miguel¹ <https://orcid.org/0000-0001-5244-3987>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: dmtnez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer de cuello uterino se ubica entre los más frecuentes en la población femenina a nivel mundial.

Objetivo: Caracterizar a pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix recurrente o persistente tratadas con 2 líneas de quimioterapia en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, en el período comprendido entre los años 2013 - 2018.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. La muestra de trabajo estuvo constituida por 47 pacientes. Se revisaron las historias clínicas donde se tomaron variables como persistencia, recurrencia, estadio clínico, quimioterapia, tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y global.

Resultados: La mediana de edad fue de 51 años. La etapa clínica al diagnóstico de mayor frecuencia fue la IIIB (51,1%) Los medicamentos utilizados en segunda línea fueron la gemcitabina (63,8 %) y el docetaxel (29,8 %). La principal evaluación de la respuesta con segunda línea de quimioterapia fue la enfermedad en progresión (68,1 %). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con la supervivencia libre de progresión ($p = 0,2$) y si en supervivencia global ($p = 0,01$) de las pacientes que utilizaron gemcitabina con una mediana de 8,1 meses (IC 95 % 6,2-10,0 meses). Las pacientes que alcanzaron respuesta objetiva tuvieron una supervivencia global superior con el tratamiento de segunda línea ($p = 0,01$).

Conclusiones: En las pacientes con cáncer de cérvix tratadas con quimioterapia de segunda línea alcanzar respuesta objetiva en la evaluación mejora la supervivencia global.

Palabras clave: cáncer de cérvix; recurrencia; persistencia; quimioterapia; gemcitabina; docetaxel.

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is one of the most common cancer types worldwide.

Objective: Characterize patients diagnosed with persistent or recurrent cervical cancer treated with two lines of chemotherapy at the National Institute of Oncology and Radiobiology in the period 2013-2018.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted of a sample of 47 patients. The patients' medical records were reviewed to obtain data about the variables analyzed: persistence, recurrence, clinical stage, chemotherapy, response rate, and progression-free and overall survival.

Results: Mean age was 51 years. The most common clinical stage at diagnosis was IIIB (51.1%). The second-line drugs used were gemcitabine (63.8%) and docetaxel (29.8%). The main evaluation of the response to second-line chemotherapy was disease in progression (68.1%). Statistically significant differences were not found in progression-free survival ($p = 0.2$), but they were found in the overall survival ($p = 0.01$) of patients receiving gemcitabine with a mean of 8.1 months (CI 95%

6.2-10.0 months). Patients achieving an objective response had a greater overall survival with the second-line treatment ($p = 0.01$).

Conclusions: In cervical cancer patients treated with second-line chemotherapy, achieving an objective response in the evaluation improves overall survival.

Key words: cervical cancer; recurrence; persistence; chemotherapy; gemcitabine; docetaxel.

Recibido: 25/04/2020

Aceptado: 13/06/2020

Introducción

El cáncer de cérvix ocupa el cuarto lugar en prevalencia y en muertes en mujeres a nivel mundial con un estimado de 530 000 casos nuevos y 270 000 muertes al año, siendo las regiones menos desarrolladas como la América Central, el Caribe y África Sub-Sahariana, las más afectadas.^(1,2,3,4) Es la segunda neoplasia más frecuente en mujeres con edades comprendidas entre los 15 y 44 años.⁽⁵⁾

Las mujeres con cáncer de cuello uterino recurrente/metastásico tienen limitadas opciones de tratamiento y un pronóstico desfavorable,⁽⁶⁾ y la mayoría de las recurrencias ocurren en los primeros 2 años de culminado el tratamiento primario.^(7,8)

La tasa de recaída para los estadios IB-IIA de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) se encuentra entre el 11 y 22 %, mientras que para las etapas IIB-IVA está entre 28 y 64 %.⁽⁹⁾

El plan de tratamiento depende del estado general de la paciente, el sitio y la extensión de la recurrencia, y los tratamientos previos recibidos. Las pacientes que progresan luego de una quimioterapia basada en sales de platino pueden ser tratadas con regímenes de segunda línea, incluidas en ensayos clínicos o recibir tratamiento de soporte. Los ensayos clínicos fase II con agentes en monoterapia han demostrado una modesta eficacia. Las respuestas han sido parciales y de

corta duración, con medianas de supervivencias globales que no exceden los 15,5 meses.^(10,11)

El objetivo del presente estudio fue caracterizar a pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix recurrente o persistente tratadas con 2 líneas de quimioterapia en el INOR, en el período comprendido entre los años 2013 - 2018.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo a pacientes atendidas en el INOR, con el diagnóstico de cáncer de cérvix persistente o recurrente que recibieron 2 líneas de quimioterapia en el período comprendido entre los años 2013 al 2018. Las pacientes fueron identificadas a través de la base de datos del departamento de Anatomía Patológica, Estadística y Departamento de Quimioterapia Ambulatoria de la institución, además de revisar las historias clínicas para identificar las variables de estudio. A todas las pacientes se les realizó la estadificación de acuerdo a la clasificación de la FIGO. El diagnóstico de persistencia o recurrencia se realizó por el examen clínico, la confirmación histológica y estudios de imágenes con tomografías contrastadas. Los datos acerca de la quimioterapia de primera y segunda línea fueron recolectados de las historias clínicas. La supervivencia global (SG) fue determinada en meses, desde la fecha del diagnóstico histológico hasta la fecha del fallecimiento o fecha de la última noticia y fue evaluada utilizándose el método de Kaplan-Meier. La supervivencia libre de progresión fue determinada en meses, desde la fecha de la recaída o persistencia hasta la fecha del fallecimiento o de la progresión documentada. El análisis estadístico se realizó a través del programa para Windows SPSS en su versión 15.0. En la presente investigación se respetaron los principios éticos de las pacientes, y no se publica ningún dato identificativo de repetición.

Resultados

Un total de 47 pacientes fueron estudiadas con el diagnóstico de carcinoma epidermoide de cérvix recurrente o persistente que recibieron 2 líneas de

quimioterapia. La mediana de edad fue de 51 años (rango 18-86 años). La mayoría con edades superiores a 41 años (78,7 %). La etapa clínica al diagnóstico de mayor frecuencia fue la IIIB (51,1 %). El principal tratamiento primario que recibieron las pacientes fue la radioterapia/quimioterapia concurrente/braquiterapia (83,0 %). Al final del tratamiento, el 66 % de las pacientes alcanzó una respuesta completa (Tabla 1).

Tabla 1- Características clínicas y del tratamiento primario de las pacientes

Característica	N (%)
<i>Edad (años)</i>	
≤ 40	10 (21,3)
> 40	37 (78,7)
<i>Etapa clínica</i>	
IB	2 (4,3)
IIA	6 (12,8)
IIIB	9 (19,1)
IIIA	1 (2,1)
IIIB	24 (51,1)
IVA	5 (10,6)
<i>Tratamiento Primario</i>	
Cirugía+RTP+BQT	8 (17)
RTP+QTP+BQT	39 (83)
<i>Evaluación de la respuesta</i>	
Respuesta Completa	31 (66,0)
Respuesta Parcial	15 (31,9)
Enfermedad estable	1 (2,1)

RTP: Radioterapia, QTP: Quimioterapia, BQT: Braquiterapia.

El 66,0 % de las pacientes presentó recaída del cáncer de cérvix y en su mayor número fueron locales (70,2 %). El régimen de quimioterapia de primera línea fue paclitaxel/carboplatino (76,6 %) y los medicamentos utilizados en segunda línea fueron la gemcitabina (63,8 %) y docetaxel (29,8 %). La respuesta más frecuente a la segunda línea de quimioterapia fue la progresión de la enfermedad (68,1 %) (Tabla 2).

Tabla 2- Características de la enfermedad persistente o en recaída

Característica	N (%)
<i>Persistencia o recaída</i>	
Persistencia	16 (34,0)
Recaída	31 (66,0)
<i>Sitio de la recaída</i>	
Local	33 (70,2)
Metástasis a distancia	14 (29,8)
<i>QTP 1era línea</i>	
paclitaxel/carboplatino	36 (76,6)
Otros	11 (23,4)
<i>QTP de 2da Línea</i>	
gemcitabina	30 (63,8)
docetaxel	14 (29,8)
Otros	3 (6,4)
<i>Evaluación de respuesta a 2da línea</i>	
Enfermedad en progresión	32 (68,1)
Respuesta parcial	3 (6,4)
Enfermedad estable	9 (19,1)
Desconocido	3 (6,4)

QTP: Quimioterapia.

La mediana de supervivencia global fue de 7 meses, con el 24,6 % de las pacientes vivas al año (Fig. 1).

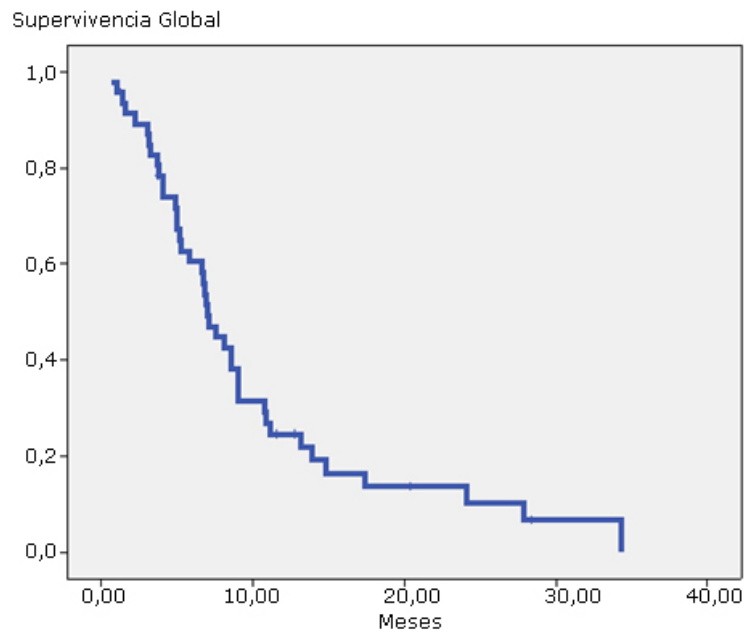


Fig. 1- Supervivencia global de la serie.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes esquemas de quimioterapia utilizados en segunda línea ($p = 0,2$) en relación con la supervivencia libre de progresión. Las medianas de supervivencia fueron en el grupo que utilizó gemcitabina: 4,9 meses (intervalo de confianza (IC) al 95 % de 3,6-6,1 meses); en el grupo de docetaxel: 4,8 meses (IC 95 % 2,8-6,8 meses); y para otros esquemas de quimioterapia: 3,3 meses (IC 95 % 0-7,5 meses) (Fig. 2).

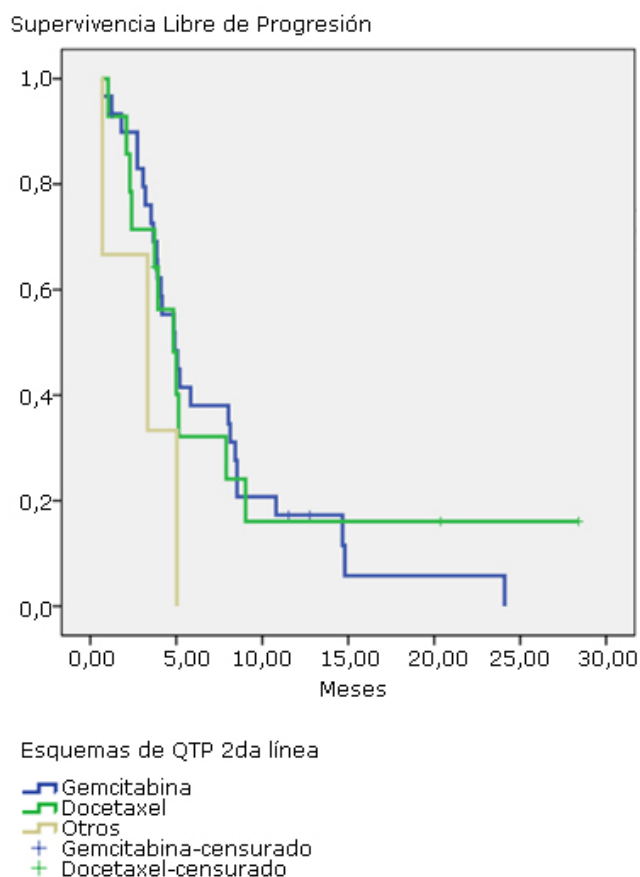


Fig. 2- Supervivencia libre de progresión según esquema de quimioterapia de segunda línea.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes esquemas de quimioterapia utilizados en segunda línea ($p = 0,01$) en relación con la supervivencia global. Las medianas de supervivencia fueron en el grupo de gemcitabina, de 8,1 meses (IC 95 % 6,2-10,0 meses), en el brazo de docetaxel 6,8 meses (IC 95 % de 3,8-9,7 meses), y para otros esquemas de quimioterapia, 4 meses (IC 95 % 0-8,3 meses). La supervivencia global al año fue de 23,6 %, y 27,6 %, para los fármacos docetaxel y gemcitabina, respectivamente (Fig. 3).

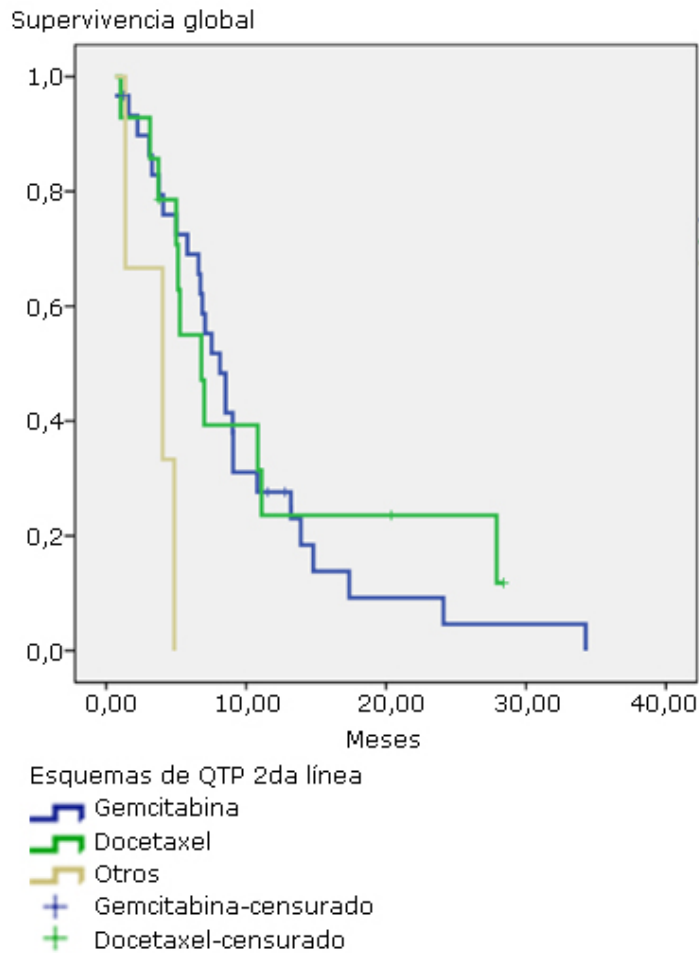


Fig. 3- Supervivencia global según esquema de quimioterapia de segunda línea.

En relación con la respuesta alcanzada al tratamiento de segunda línea se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo que se refiere a la supervivencia global ($p = 0,01$). Los pacientes que tuvieron una respuesta parcial no alcanzaron la mediana de supervivencia, mientras que las que tuvieron una enfermedad estable y enfermedad en progresión, la mediana fue de 8,5 meses (IC 95 % 6,1-10,9 meses), y 5,8 meses (IC 95 % 5,9-8,0 meses), respectivamente (Fig. 4).

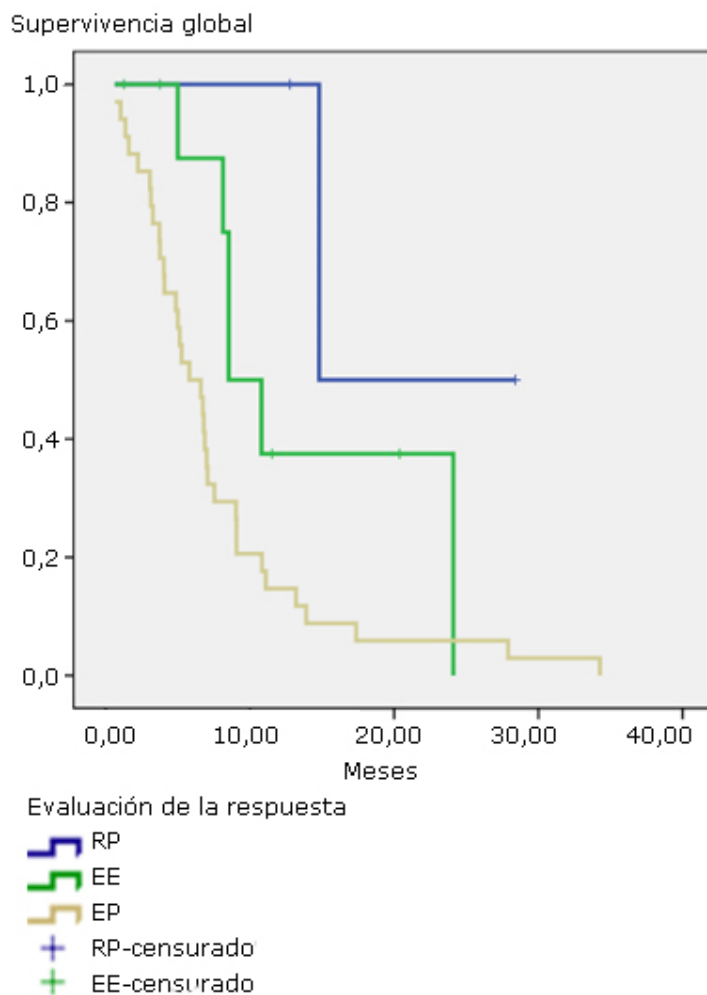


Fig. 4- Supervivencia global según evaluación de la respuesta al esquema de quimioterapia de segunda línea.

Discusión

El abordaje del tratamiento de mujeres con cáncer de cuello uterino recurrente o persistente constituye un reto para la oncología ginecológica. Aunque es cierto que existen pautas y consensos para el tratamiento de primera línea, no ocurre así para las segundas líneas terapéuticas, donde en la práctica clínica se realiza a decisión del médico tratante.

En estudio realizado por *Bendifallaha*⁽¹²⁾ en 1028 pacientes en estadios I-IV, el 21 %, experimentaron una recurrencia. Una investigación realizada en la misma

institución por *Silveira* y otros,⁽¹³⁾ reportan un índice de recaídas en el 23,1 % de las pacientes analizadas en su muestra, y de ellas, el 76,6 % fueron recaídas local-regionales. El 94 % se produjo en pacientes con enfermedades localmente avanzadas al diagnóstico, resultados estos que coinciden con el presente estudio. *McLachlan*⁽¹⁴⁾ determina la edad media al diagnóstico de la recaída como los 44 años (rango 19-79), inferior a la presente serie. El 41,3 % de los pacientes recibió quimioterapia de primera línea con la combinación de paclitaxel/carboplatino, resultado que es también inferior al del presente estudio donde el 76,6 % recibió este régimen de tratamiento.

McLachlan⁽¹⁴⁾ reporta una tasa de respuesta objetiva de 13,2 %, en pacientes que recibieron quimioterapia de segunda línea, la cual es superior a la encontrada en el presente estudio. Esto pudiera estar justificado porque las pacientes solo fueron tratadas con quimioterapia, y en el estudio anterior, muchas pacientes fueron incluidas en ensayos clínicos y recibieron terapias contra dianas moleculares.

Bendifallaha⁽¹²⁾ reporta una SG de 38,8 % a los 3 años, luego de la recurrencia, y *McLachlan*⁽¹⁴⁾ informa una tasa de SG a los 5 años, de 30 %.

No existieron diferencias significativas en relación con la enfermedad libre de progresión entre los esquemas de quimioterapia en segunda línea analizados ($p = 0,2$). Sin embargo, para las pacientes que utilizaron docetaxel en relación con la gemcitabina, si fue significativa ($p = 0,04$), aportándose 4,1 meses más a la SG, y 10,5 meses más, en relación a otros esquemas. En un ensayo clínico fase II,⁽¹⁵⁾ donde se evalúa el uso del docetaxel en segunda línea, se encontró una mediana de supervivencia libre de progresión, y global, de 1,7 y 6,9 meses, respectivamente. Estos resultados son muy inferiores a los de la presente serie. Con relación al uso de la gemcitabina en otro ensayo clínico fase II,⁽¹⁶⁾ se encontraron valores de supervivencia libre de progresión y global, de 1,9 y 4,9 meses, respectivamente. *McLachlan*⁽¹⁴⁾ reporta de manera global, que las pacientes que recibieron segunda línea tuvieron una supervivencia libre de progresión de 3,2 meses (IC 95 % 2,1-4,3 meses), y una mediana de supervivencia global de 9,3 meses (IC 95 % 6,4-12,5 meses). Se encontró en este estudio, que alcanzar una respuesta parcial o enfermedad estable, con la quimioterapia de

segunda línea, impactó de manera positiva en la SG, no encontrándose reportes de este análisis, en la literatura revisada. Se conoce que en cáncer de cérvix el intervalo libre de platino mayor de 6 meses, constituye un factor pronóstico favorable.⁽¹⁷⁾ En la presente serie el 25,5 % de los casos, tuvieron un intervalo mayor de 6 meses. La principal limitación del presente estudio es su diseño retrospectivo, por lo cual otras variables no pudieron ser analizadas. No obstante, abre nuevas perspectivas de estudio de combinaciones de fármacos y/o utilización de terapias dirigidas en el futuro.

Se puede concluir que no existe consenso para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer de cérvix recurrente/persistente. Alcanzar una enfermedad estable o respuesta parcial con la quimioterapia de segunda línea mejora la supervivencia global.

Referencias bibliográficas

1. Small WJr, Bacon MA, Bajaj A, Huang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, et al. Cervical cancer: a global health crisis. *Cancer*. 2017;123:2404-12. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30667>.
2. Capote L. Epidemiology of cervical cancer in Latin America. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:577. DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.577>.
3. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report. 2016 [acceso 14/04/2020]. Disponible en: <https://www.hpvcentr.net/statistics/reports/XWX>
4. Forhan SE, Godfrey CC, Watts DH, Langley CL. A systematic review of the effects of visual inspection with acetic acid, cryotherapy and loop electrosurgical excision procedures for cervical dysplasia in HIV-infected women in low-and middle- income countries. *J Acquir Immune Defic Syndrome*. 2015;68(Suppl3);S350-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000488>.

5. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. ICO/IARC information center on HPV and cancer (HPV information center). Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary. 2019 [acceso 14/04/2020]. Disponible en:
<https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
6. Pfaendler KS, Tewari KS. Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):22-30. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.022>.
7. Park KJ, Braschi-Amirfarzan M, DiPiro PJ, Giardino AA, Jagannathan JP, Howard SA, et al. Multimodality imaging of locally recurrent and metastatic cervical cancer: emphasis on histology, prognosis, and management. *Abdom Radiol NY*. 2016;41(12):2496-508. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0825-5>.
8. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146(1):3-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.022>.
9. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;95(Suppl1):S43-103. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292\(06\)60030-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292(06)60030-1).
10. Long HJ, Bundy BN, Grendys EC, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4626-33.
11. Bousios S, Seraja E, Zarkavelisa G, Petrakisa D, Kafantaria A, Assia A, 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;108:164-74. DOI:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.11.006>.
12. Bendifallaha S, de Fouchera T, Bricouc A, Ouldamerd L, Lavouee V, Varinotf J, et al. Cervical cancer recurrence: Proposal for a classification based on anatomical dissemination pathways and prognosis. *Surg Oncol*. 2019;30:40-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.05.004>.

13. Silveira Pablos JM, Sarria Castro M, Parellada Joa O, Gurdían López C, Esperón Noa R, Bosque Diego O, et al. Manejo terapéutico y supervivencia del cáncer de cuello uterino en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (2004-2010). Rev Cubana Obstet Ginecol. 2017 [acceso 14/04/2020];43(2). Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/200>.
14. McLachlan J, Boussios S, Okines A, Glaessgen D, Bodlar S, Kalaitzaki R, et al. The impact of systemic therapy beyond first-line treatment for advanced cervical cancer. Clin Oncol. 2016;29(3):153-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2016.10.002>.
15. Pearl M, Johnston CM, McMeekin DS. A Phase II study of weekly docetaxel for patients with advanced or recurrent cancer of the cervix. Gynecol Obstet Invest. 2007;64:193-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000106489>.
16. Schilder RJ, Blessing JA, Morgan M, Mangan CE, Rader JS. Evaluation of gemcitabine in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2000;76(2):204-7. DOI: <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5671>.
17. Takekuma M, Kuji S, Tanaka A, Nobutaka T, Masakazu A, Yasuyuki H. Platinum-sensitivity and non-cross resistance of cisplatin analogue with cisplatin in recurrent cervical cancer. J Gynecol Oncol. 2015;26:185-92. DOI: <https://doi.org/10.3802/jgo.2015.26.3.185>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Daniel Ricardo Martínez Ávila: Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

Heydi Chorot Ruiz: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Dayana Pérez Mederos: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Omar Bosques Diego: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Lester Lara Acosta: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Lisandra Heredia Manzano: Revisión patológica central, preparación y probación del artículo final.

Katia Ramírez Fajardo: Revisión imagenológica central, preparación y probación del artículo final.

Karen López Miguel: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.