

## Factores pronóstico en pacientes con cáncer de cérvix recurrente o persistente

Prognostic factors in patients with recurrent or persistent cervical cancer

Daniel Ricardo Martínez Ávila<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3987-1191>

Karen López Miguel<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5244-3987>

Juan Mario Silveira Pablos<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8423-4052>

Heydi Chorot Ruiz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3463-2105>

Dayana Pérez Mederos<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8289-0518>

Lisandra Heredia Manzano<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5764-1843>

Katia Ramírez Fajardo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3056-593X>

Alejandro Linchenat Lambert<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4375-0517>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba

\*Autor para la correspondencia: [dmtnez@infomed.sld.cu](mailto:dmtnez@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** Las pacientes con cáncer de cuello uterino en recaída/persistencia tienen un pronóstico adverso.

**Objetivo:** Analizar los factores pronósticos que influyen en la supervivencia de pacientes con cáncer de cérvix en el escenario de recurrencia/persistencia atendidas en el Instituto de Oncología y Radiobiología, en el período 2013 - 2018.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. La muestra de trabajo estuvo constituida por 212 pacientes. Se revisaron las historias clínicas donde se tomaron variables como persistencia, recurrencia, estadio clínico, régimen de quimioterapia, respuesta, intervalo libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión y global.

**Resultados:** La mediana de edad fue de 51,8 años. Predominó la etapa clínica IIIB al diagnóstico con el 57,1 %. El 68,4 % de las pacientes presentó recaída, el régimen paclitaxel/carboplatino se utilizó en el 80,6 % de los casos. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 5 meses (IC 95 % 4,5-5,6 meses). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las pacientes que utilizaron quimioterapia de segunda línea ( $p < 0,01$ ) y los otros factores pronósticos analizados como grupo de edad, sitio de la recaída, y esquemas de tratamiento de primera línea no mostraron resultados estadísticamente significativos.

**Conclusiones:** El tratamiento con quimioterapia para las pacientes con cáncer de cérvix en recurrencia/persistencia tiene bajas tasas de respuesta objetiva y los resultados de la supervivencia libre de progresión y global son discretamente inferiores a los publicados internacionalmente.

**Palabras clave:** cáncer de cérvix; recurrencia; persistencia; quimioterapia; paclitaxel/carboplatino; supervivencia; factores pronósticos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cervical cancer patients experiencing relapse / persistence have an adverse prognosis.

**Objective:** Analyze the prognostic factors influencing survival of cervical cancer patients with recurrence / persistence cared for at the Institute of Oncology and Radiobiology in the period 2013-2018.

**Methods:** A retrospective descriptive study was conducted of a sample of 212 patients. The patients' medical records were reviewed to obtain data about the variables persistence, recurrence, clinical stage, chemotherapy regimen, response, disease-free interval, and overall and progression-free survival.

**Results:** Mean age was 51.8 years. Clinical stage IIIB prevailed at diagnosis with 57.1%. Of the patients studied, 68.4% had a relapse. The paclitaxel / carboplatin regimen was used in 80.6% of the cases. Mean progression-free survival was 5 months (CI 95% 4.5-5.6 months). Statistically significant differences were found in the patients receiving second-line chemotherapy ( $p < 0.01$ ). The other

prognostic factors analyzed, such as age group, relapse location, and first-line treatment regimens, did not have any statistically significant results.

**Conclusions:** Objective response rates to chemotherapy are low among recurrent / persistent cervical cancer patients. Overall and progression-free survival results are slightly lower than those published internationally.

**Key words:** cervical cancer, recurrence, persistence, chemotherapy, paclitaxel / carboplatin, survival, prognostic factors.

Recibido: 15/07/2020

Aceptado: 07/09/2020

## Introducción

Se estima que en el año 2018 se diagnosticaron 570 000 casos de cáncer de cérvix y ocurren 311 000 muertes por esta enfermedad.<sup>(1)</sup> En Europa se diagnostican 60 000 nuevos casos de cáncer de cérvix y fallecen 25 000 mujeres por esta causa. Es la segunda neoplasia en orden de frecuencia en pacientes entre 15 y 44 años. La tasa de incidencia es de  $11,2 \times 10^5$  mujeres y la mortalidad de  $3,8 \times 10^5$  mujeres.<sup>(2)</sup>

El carcinoma de cuello uterino en Cuba continúa siendo una causa de importante morbilidad y mortalidad a pesar de existir un programa de detección precoz con más de 50 años de implementación. En el sexo femenino es la cuarta neoplasia más frecuente y la cuarta causa de muerte por cáncer.<sup>(3)</sup>

La quimiorradioterapia es el tratamiento recomendado con intención curativa en el cáncer de cérvix localmente avanzado.<sup>(4)</sup> Se ha demostrado, en ensayos clínicos, un beneficio del 6 % en la supervivencia a cinco años con el uso de quimioterapia concomitante en relación con RT sola, a expensas de un mejor control local y sistémico, siendo este mayor para los estadios IB y IIB.<sup>(5)</sup>

Las pacientes con cáncer de cérvix luego del tratamiento primario pueden tener recurrencia pélvica, metástasis a distancia o la combinación de ambas. La tasa de recaída se encuentra entre un 11-22 % en pacientes con estadio IB-IIA según la

Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y entre el 28-64 % para pacientes en estadio IIB-IVA.<sup>(6,7)</sup>

La pelvis es el sitio más frecuente de recurrencia y la cirugía o la radioterapia son las modalidades de tratamiento potencialmente curables cuando se pueden utilizar en este escenario. Los factores de buen pronóstico son la recurrencia pélvica aislada y central, un intervalo libre de enfermedad prolongado y el diámetro de la lesión menor de 3 cm.<sup>(8)</sup>

Cuando la recaída pélvica ocurre luego de la cirugía, la paciente puede ser tratada con radioquimioterapia o exenteración pélvica. La radioterapia con o sin quimioterapia puede lograr tasas de supervivencia libre de enfermedad entre un 45-74 % cuando la recaída pélvica ocurre luego de la cirugía.<sup>(8)</sup> La extensión de la recurrencia y la afectación de los ganglios linfáticos pélvicos son factores pronósticos para la supervivencia.<sup>(9,10)</sup>

En caso de recurrencia o enfermedades metastásica a distancia en los que la cirugía o la radioterapia no pueden ser utilizadas con intención curativa, la quimioterapia es una alternativa. El pronóstico de estos casos es muy pobre con tasas de supervivencia al año entre un 15 % y 20 %.<sup>(11,12)</sup> El objetivo del tratamiento en este escenario es para paliar los síntomas y prolongar la supervivencia. El estándar de tratamiento es la combinación de quimioterapia con la adición del anticuerpo monoclonal bevacizumab. El estudio de fase III GOG240 muestra ventajas en supervivencia global de 13,3 meses vs. 17 meses cuando el bevacizumab se asoció a la primera línea de quimioterapia.<sup>(13)</sup>

No existe evidencia que el tratamiento de segunda línea mejore la supervivencia global comparada con el tratamiento de soporte. Sin embargo, mujeres que se encuentren en esta situación pueden recibir tratamiento con quimioterapia o ser incluidas en ensayos clínicos para aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida o prolongar la supervivencia libre de progresión.<sup>(14)</sup>

El objetivo del trabajo fue analizar los factores pronósticos que influyen en la supervivencia de pacientes con cáncer de cérvix en el escenario de recurrencia/persistencia atendidas en el Instituto de Oncología y Radiobiología, en el período 2013 - 2018.

## Métodos

Se realizó estudio descriptivo y retrospectivo a pacientes con carcinoma epidermoide de cérvix en recaída/persistencia. El universo de estudio lo representaron 285 pacientes, de las cuales se excluyeron 50 por no presentar datos completos y 23 historias clínicas extraviadas, la muestra de trabajo estuvo constituida por 212 pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) que presentaron recaída/ persistencia de la enfermedad entre los años 2013 y 2018. Los datos de las enfermas se obtuvieron a partir de revisiones de las historias clínicas, base de datos de anatomía patológica y registro de quimioterapia ambulatoria del INOR. Se analizaron variables como: edad a la recurrencia/ persistencia, estadio clínico, información sobre el tratamiento inicial, quimioterapia a la recaída, respuesta al tratamiento, datos de la muerte o la última noticia.

La evaluación de la respuesta se realizó siguiendo los criterios de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* versión 1.1 (RECIST) basados en estudios por tomografía. El estado general de las pacientes al momento de la recaída se analizó según la Escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG por sus siglas en inglés).

La supervivencia libre de progresión se determinó desde el inicio del tratamiento a la recaída/persistencia hasta la progresión clínica e imagenológica o muerte. La supervivencia global se determinó por el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de la recaída/ persistencia de la enfermedad hasta la muerte de la paciente, o hasta la última fecha consignada en la historia clínica, y se señaló en meses. Para estimar la supervivencia global y libre de progresión, se utilizó el método estadístico de Kaplan-Meier, se estimaron las medianas de supervivencia y los intervalos de confianza al 95 %. Se analizó además la supervivencia según variables de interés, y en tales casos, la comparación entre las curvas se realizó con el test de Long Rank. En los casos donde se cruzaron las curvas de supervivencia, se utilizó la prueba de Breslow.

Se respetó la privacidad, confidencialidad e integridad de los datos obtenidos de las pacientes con la responsabilidad y obligación de no divulgar la identidad de las pacientes.

## Resultados

En el análisis de las características de las pacientes con carcinoma de cérvix en recaída/ persistencia, la mediana de edad fue de 51,8 años (intervalo de 18-86 años), el grupo de edad más afectado fue el comprendido entre 41 y 60 años (57,5 %). Predominó la etapa clínica IIIB al diagnóstico con el 57,1 %. El 83,0 % de los casos recibió tratamiento con radioterapia más quimioterapia concurrente y braquiterapia. El principal fármaco empleado en la concurrencia fue el cisplatino en el 65,3 % de las pacientes y la respuesta completa (61,9 %) fue la de mayor frecuencia al final del tratamiento de pacientes con quimiorradioterapia (Tabla 1).

Tabla 1- Características generales de pacientes con carcinoma de cérvix al diagnóstico

Característica	Pacientes (n = 212)	
	No	%
Edad. Mediana (rango)	51,8	(18-86)
≤ 20	2	0,9
21 - 40	34	16,0
41 - 60	122	57,5
61 - 80	49	23,1
≥ 81	5	2,4
<i>Etapa Clínica</i>		
IB2	10	4,7
IIA1	11	5,2
IIA2	15	7,1
IIB	31	14,6
IIIA	3	1,4
IIIB	121	57,1
IVA	21	9,9
<i>Tratamiento de 1era línea</i>		
Cirugía	3	1,4
Cirugía+RTP+BQT	33	15,6
Radioquimioterapia	176	83,0
<i>Fármaco utilizado en la concurrencia</i>		
Cisplatino	115	65,3
Carboplatino	61	34,7
<i>Evaluación del tratamiento de 1era línea de pacientes tratadas con RTP+QTP</i>		
Respuesta completa	109	61,9
Respuesta parcial	58	32,9
Enfermedad estable	3	1,7
Enfermedad progresión	4	2,3
Desconocido	2	1,2

RTP: Radioterapia, QTP: Quimioterapia, BQT: Braquiterapia

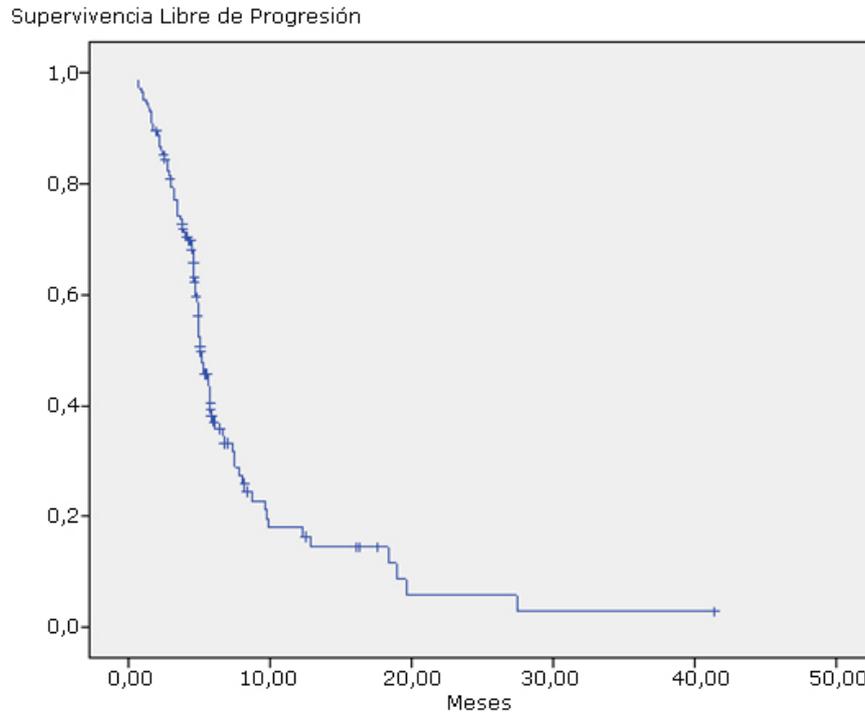
El 68,4 % de las pacientes presentó una recaída detectada durante el seguimiento. El 70,3 % de las pacientes presentó un estado general según la Escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG por sus siglas en inglés) entre 0 y 2, el 29,7 % de las pacientes presentaron una ECOG que solo les permitió recibir tratamiento de soporte. La recaída a distancia representó el 51,9 % de los casos. La quimioterapia (67,9 %) fue la modalidad del tratamiento más empleada y el régimen paclitaxel/carboplatino se utilizó en el 80,6 % de los casos. El 11,8 % de

las pacientes tratadas con quimioterapia alcanzaron una respuesta objetiva (respuesta completa + respuesta parcial) y el mayor por ciento (66,7 %) la enfermedad progresó. Un 22,3 % de las pacientes recibió quimioterapia de segunda línea (Tabla 2).

**Tabla 2-** Características de la enfermedad en recaída/persistencia

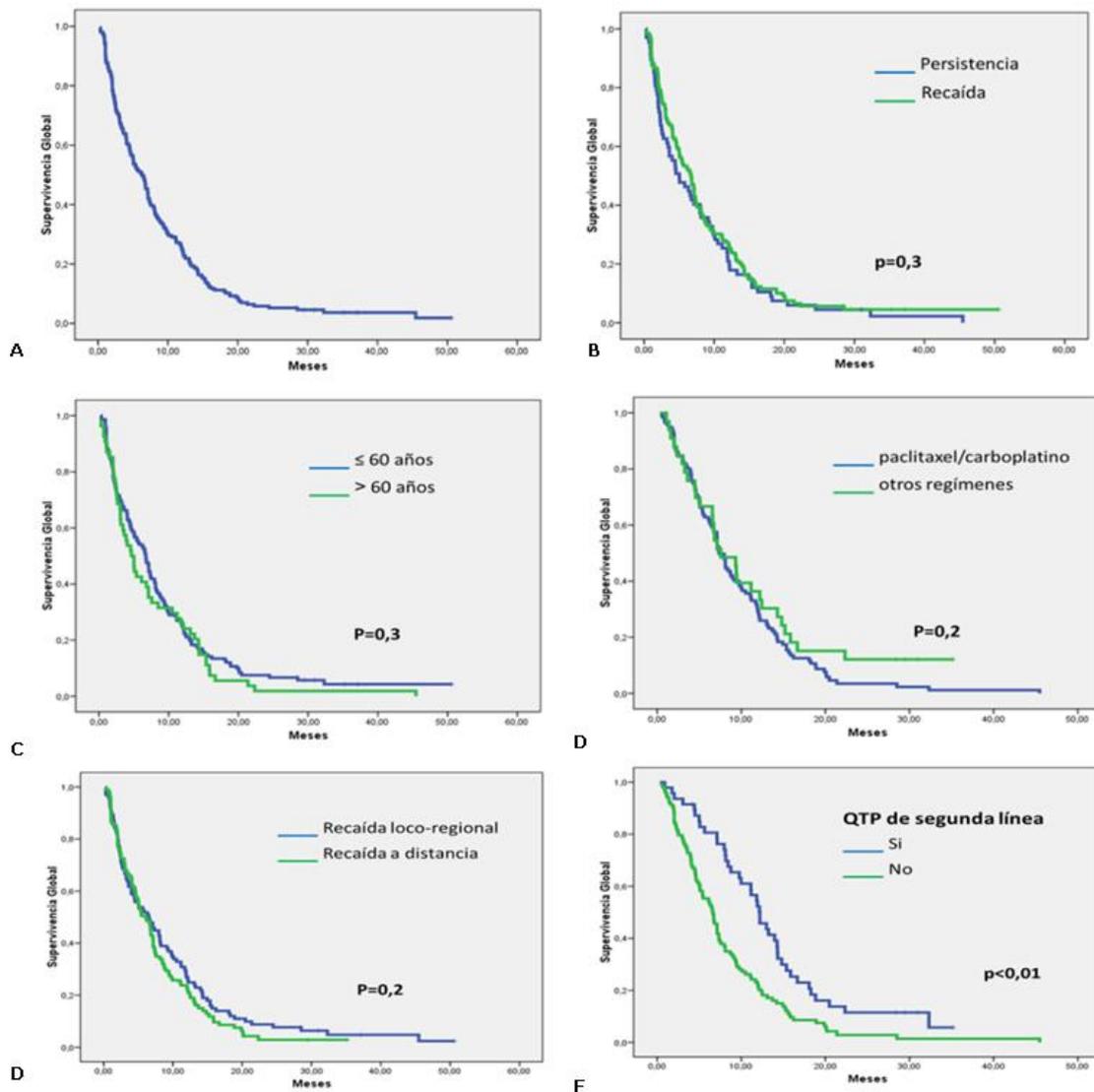
Característica	Pacientes (n = 212)	
	No	%
Recaída	145	68,4
Persistencia	67	31,6
<b>Estado general a la recaída (ECOG)</b>		
0-2	149	70,3
3-4	63	29,7
<b>Sitio de la recaída/ persistencia</b>		
Loco-regional	102	48,1
Distancia	110	51,9
<b>Tratamiento a la recaída</b>		
Quimioterapia	144	67,9
Radioterapia	3	1,4
Soporte	63	29,7
Desconocido	2	0,9
<b>Régimen de quimioterapia a la recaída</b>		
Paclitaxel/Carboplatino	116	80,6
Paclitaxel	9	6,3
Gemcitabina	15	10,4
Cisplatino/5 fluorouracilo	2	1,4
Cisplatino	2	1,4
<b>Evaluación de la respuesta de pacientes tratadas con quimioterapia</b>		
Respuesta completa	4	2,8
Respuesta parcial	13	9,0
Enfermedad estable	31	21,5
Enfermedad progresión	96	66,7
<b>Quimioterapia de segunda línea</b>		
Si	47	22,3
No	164	77,7

La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 5 meses (IC 95 % 4,5-5,6) y la tasa de supervivencia a los 6 y 12 meses fue de un 37,1 % y 18 % respectivamente (Fig. 1).



**Fig. 1-** Supervivencia libre de progresión de pacientes con carcinoma de cérvix en recaída/ persistencia.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el tipo de evolución de enfermedad (persistencia vs. recaída) ( $p = 0,3$ ), grupo de edad perteneciente a las adultas mayores ( $p = 0,3$ ), con el uso de paclitaxel/ carboplatino con relación a otros esquemas ( $p = 0,2$ ), ni con el sitio de la recaída ( $p = 0,2$ ). Se analizó el uso de quimioterapia de segunda línea y si se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado ( $p < 0,01$ ) con una mediana de supervivencia de 12,2 meses para el uso frente a un 6,6 meses para las que no la utilizaron (Fig. 2).



**Fig. 2-** Curvas de supervivencia de los factores pronósticos en pacientes con cáncer de cérvix recurrente/persistente. **A.** Supervivencia global de la serie. **B.** Supervivencia global según persistencia o recaída. **C.** Supervivencia global según grupo de edad. **D.** Supervivencia global según quimioterapia paclitaxel/carboplatino vs. otros esquemas. **E.** Supervivencia global según lugar de recaída/ persistencia **F.** Supervivencia global según uso de quimioterapia de segunda línea.

## Discusión

La mayoría de los casos que presentan una recurrencia luego del tratamiento primario del cáncer de cérvix ocurre en los 2 primeros años del diagnóstico y los fallecimientos suceden por progresión de la enfermedad.<sup>(6,7)</sup>

En el análisis general de los datos al diagnóstico la mediana de edad fue de 51,8 años y predominaron las pacientes en etapas localmente avanzadas, un 94,8 % de la muestra analizada, este resultado se justifica porque la institución es un centro altamente calificado y con el equipamiento para el manejo en estas etapas clínicas. Las pacientes recibieron tratamiento con radio-quimioterapia que es el protocolo estándar para este grupo y el 94,8 % de las pacientes alcanzó una respuesta objetiva.

*Takekuma*<sup>(15)</sup> y *Bendifallaha*<sup>(16)</sup> reportan medianas de edad de 53 y 54 años respectivamente, ambos resultados similares a los del estudio. En investigación realizada en el mismo centro por *Silveira* y otros<sup>(17)</sup> entre los años 2004 y 2010 el 88,9 % de las pacientes tenían una enfermedad localmente avanzada, estas fueron tratadas con radio-quimioterapia y la tasa de respuesta objetiva reportada en este período fue del 92,6 %, similares resultados a la serie. Múltiples estudios aleatorios y el análisis de varios estudios prospectivos demostraron que la combinación del tratamiento con radio-quimioterapia presenta mayor tasas de supervivencia global e incrementa la supervivencia libre de enfermedad en relación con el tratamiento único con radioterapia, en un 10 % a 13 %, respectivamente y la mortalidad disminuye entre un 30 a 50 %.<sup>(18,19)</sup> Existen datos de ensayos clínicos donde el tratamiento simultáneo de cisplatino y radioterapia reduce el riesgo de recurrencia en un 21 %.<sup>(20,21)</sup>

Existió paridad en relación con el sitio de la recaída/persistencia en el estudio con un 51,9 % con recaída a distancia y 48,1% locorregional. Este último resultado coincide con *Bendifallaha*<sup>(16)</sup> el cual reporta en su investigación que la recaída locorregional estuvo presente en el 46 %. La localización de las recurrencias varían entre los diferentes estudios con tasas que varían entre un 22-25 % para la recaída locorregional, entre un 22-75 % para la recaída a distancia y entre un 2-50 % para recaídas combinadas.<sup>(7,22)</sup>

El principal tratamiento para las pacientes en recaída/ persistencia fue la quimioterapia basada en el régimen paclitaxel/ carboplatino utilizado en más del 80 % de las enfermas y la respuesta objetiva fue alcanzada en el 11,8 % de las pacientes. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5 meses.

La terapia estándar en pacientes con enfermedad metastásica o recurrente/persistente que no son candidatas a radioterapia o cirugía de evisceración tradicionalmente se han tratado con quimioterapia. En estudio realizado por *Thigpen* y otros<sup>(23)</sup> observaron que el cisplatino es el fármaco con mayor actividad antitumoral en el carcinoma escamoso cervico-uterino avanzado, con una tasa de respuesta entre el 20-25 % y la mediana de supervivencia libre de progresión es de 6 meses. Las tasas de respuesta para los tumores de pelvis irradiadas con anterioridad tienden a ser mucho menores; son poco frecuentes las respuestas completas y las tasas de respuesta objetiva no son mayores del 10-15 %. *Moore* y otros<sup>(24)</sup> realizaron un análisis combinado de tres estudios de fase III publicados (GOG 110, GOG 169 y GOG 179) para identificar los factores que permitirían desarrollar un modelo predictivo a la falta de respuesta a la quimioterapia. En el análisis multivariante identificaron 5 factores (origen afroamericano, estado funcional mayor de 0, enfermedad pélvica, radiosensibilizante previo e intervalo temporal desde el diagnóstico hasta la primera recurrencia < 1 año) que permitían predecir de forma independiente una mala respuesta y concluyeron que estos cinco grupos podían identificar a las mujeres malas respondedoras al cisplatino. *McLachlan* y otros<sup>(14)</sup> usaron el régimen paclitaxel/ carboplatino en el 41,3 % de las pacientes y encontraron una mediana de supervivencia libre de progresión de 6,6 meses y la tasa a los 6 meses de supervivencia libre de progresión del 54 %, resultados estos similares al del estudio.

En comparación con el brazo control del estudio de *Symonds* y otros<sup>(25)</sup> la mediana de supervivencia libre de progresión fue ligeramente superior al del estudio con 6,7 meses (IC 95 % 6,2-7,2). *Lorusso* y otros<sup>(26)</sup> en una revisión sistemática de la literatura encuentra que la tasa de respuesta objetiva con el uso de carboplatino combinado con otras quimioterapias son del 48,5 %, muy superior esta a la encontrada en este estudio y una mediana de supervivencia libre de progresión de 5 meses.

La mediana de supervivencia global de la serie fue de 6,3 meses y solo se encontró como factor que mejoró la misma, el grupo de pacientes que recibió una segunda línea de quimioterapia.

*McLachlan* y otros<sup>(14)</sup> reportan una supervivencia global superior, con una mediana de 9,3 meses (IC 95 % 6,4-12,5). En su trabajo el intervalo libre de platino mayor de 6 meses fue el principal factor pronóstico para una mayor supervivencia. Por su parte *Takekuma* y otros<sup>(15)</sup> describen una mediana de supervivencia de 12,6 meses. En el análisis multivariado para la enfermedad libre de progresión el intervalo libre de platino mayor de 12 meses y el diámetro del tumor fueron los principales factores pronósticos y el intervalo libre de platino mayor de 12 meses fue significativamente asociado a mejoras de la supervivencia global (HR, 0,322; IC 95 %, 0,123 - 0,842;  $p = 0,021$ ). *Reza Khalkhali* y otros<sup>(27)</sup> establecen como el principal factor para la supervivencia la edad.

La principal limitación del estudio es su diseño retrospectivo, por lo cual variables con valor pronóstico no pudieron ser evaluadas. Se puede concluir que el tratamiento con quimioterapia para las pacientes con cáncer de cérvix en recurrencia/ persistencia tiene bajas tasas de respuesta objetiva y los resultados de la supervivencia libre de progresión y global son discretamente inferiores a los publicados internacionalmente.

## Referencias bibliográficas

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F. Global Cancer Observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018 [acceso 22/05/2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muneoz J, et al. ICO/IARC information centre on HPV and cancer (HPV information centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. Summary report. 2019 [acceso 19/01/2020]. Disponible en: <https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
3. Anuario Estadístico de Salud 2019, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud Ministerio de Salud Pública de Cuba. La Habana; 2020. p. 70-101.
4. Aguiar S, Dalla Rosa M, De Rosa A, Castaño A, Lillo O, Roncos A, et al. Tratamiento con radioquimioterapia del cáncer de cuello uterino: resultados a largo plazo. Rev Méd Urug. 2015;31(4):241-8.

5. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1). DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008285>.
6. 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):2496-2508. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0825-5>.
7. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol. Oncol.* 2017;146(1):3-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.022>.
8. Friedlander M, Grogan M. U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist.* 2002;7:342-347.
9. Piura B, Rabinovich A, Friger M. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection: A study of 32 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29:31-6.
10. Bhatla N, Aoki D, Nand Sharma D, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143(Suppl2):22-36. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>
11. Cadron I, Van Gorp T, Amant F, Leunen K, Neven P, Vergote I, et al. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;107(1Suppl1):S113-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.07.004>
12. 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>.
13. Tewari KS, Sill MW, Long H.J, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(8):734-43.

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. *Clinical Oncology*. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2016.10.002>
15. Takekuma M, Kuji S, Tanaka A, Takahashi N, Abe M, Hirashima Y, et al. Platinum sensitivity and non-cross-resistance of cisplatin analogue with cisplatin in recurrent cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(3):185-92 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2015.26.3.185>
16. 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 *Surgical Oncology*. 2019;30:40-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.05.004>
17. 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). *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2017;43(2):1-18.
18. Mon BJ, Tewari KS, Koh W-J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: State of the art and future directions. *J Clin Oncol*. 2007;25:2952-65. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.8324>.
19. Gaffney DK, Erickson- Wittmann BA, Jhingran A, Mayr NA, Puthawala AA, Moore D, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) on advanced cervical cancer expert panel on radiation *Oncology-Gynecology*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:609-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.11.005>.
20. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18:1606-1613. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1606>.
21. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the gynecology oncology group. *Gynecol Oncol*. 2003;89:343-53. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(03\)00173-2](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00173-2).

22. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(suppl4):iv72-iv83. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220>.
23. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, LaGasse L, Blessing J. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the gynecologic oncology group. *Cancer*. 1981;48:889-903. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810815\)48:4<899::aid-ncr2820480406>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810815)48:4<899::aid-ncr2820480406>3.0.co;2-6)
24. Moore DH, Tian C, Monk BJ, Long HJ, Omura GA, Bloss JD, et al. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2010;116:44-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.09.006>.
25. Symonds RP, Gourley C, Davidson S, Carty K, McCartney E, Rai D, et al. Cediranib combined with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic or recurrent cervical cancer (CIRCCa): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1515-24. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00220-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00220-X)
26. Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, Raspagliesi F, Barni S. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133:117-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.01.042>.
27. Reza Khalkhali H, Gharaaghaji R, Valizadeh R, Kousehlou Z, Ayatollahi H. Ten Years' Survival in Patients with Cervical Cancer and Related Factors in West Azerbaijan Province: Using of Cox Proportion Hazard Model. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(5):1345-51. DOI: <https://doi:10.31557/APJCP.2019.20.5.1345>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Daniel Ricardo Martínez Ávila:* Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

*Karen López Miguel:* Conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, redacción, borrador original, revisión y edición.

*Juan Mario Silveira Pablos:* Curación de datos, investigación, supervisión clínica, redacción, revisión y edición.

*Heydi Chorot Ruiz:* Curación de datos, análisis formal, investigación, redacción, revisión y edición.

*Dayana Pérez Mederos:* Curación de datos, análisis formal, investigación, redacción, revisión y edición.

*Lisandra Heredia Manzano:* Revisión patológica, redacción, revisión y edición.

*Katia Ramírez Fajardo:* Revisión imagenológica, redacción, revisión y edición.

*Alejandro Linchenat Lambert:* Investigación, redacción, revisión y edición.