

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**Hospital Universitario**  
**“Dr. José Eleuterio González”**



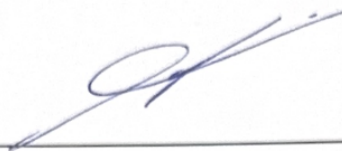
SEGURIDAD, EFICACIA Y COSTOS DE DESENSIBILIZACIONES A PLATINOS Y TAXANOS

Por

DR. GERSON OFIR RIVERA MIRELES

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
ONCOLOGÍA MÉDICA

OCTUBRE 2025



**Dra. med. Rosalaura Virginia Villarreal González**

Director de tesis



**Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez**

Codirector de tesis



**Dra. Daneli Ruiz Sánchez**

Coordinador Enseñanza del Servicio de Oncología



**Dra. María Fernanda Noriega Iriondo**

Coordinador de Investigación del Servicio de Oncología



**Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez**

Profesor Titular del Programa



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**

Subdirector de Estudios de Posgrado

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Un estudio de casos y controles, realizado por Mujeres y para las Mujeres...

Quiero agradecer a todo el equipo que hizo posible este trabajo:

En primer lugar a mi Directora de tesis la Dra Rosalaura por ser mi mentora en la vida como en la profesión, gracias por ser mi guía en estos tres años, gracias por inspirarme e inspirar a cientos de mujeres que la rodean. Ejemplar como Profesora, Doctora, Maestra, Madre y Amiga.

Agradezco a mis amigas y compañeras de oncología Dra Brenda Garza y Dra Magda Arredondo por acompañarme y ayudarme a realizar este trabajo, gracias por el apoyo moral y la amistad.

A las pasantes que han estado estos tres años, Dra Marianela, Dra Kathia, Dra Diana, Dra Leslie gracias por el apoyo y por andar detrás de mi todo el tiempo.

Gracias a la estudiante Dra Karla por apoyarme en los ultimos momentos de este trabajo.

A mis amigas de enfermería Genesis y Mimi por su amistad y por coordinar todos los dias las infusiones.

Por ultimo a todas las pacientes que participaron en este trabajo, gracias por el esfuerzo, la confianza, este trabajo es para ustedes y contribuir un poco a su bienestar y su seguridad.

***No importa que sí avanzas en 12 pasos, siempre que no te detengas.***

## **CONTENIDO**

|  |            |
|--|------------|
| <b>CAPÍTULO I.</b> Resumen.....              | Pág. 5-6   |
| <b>CAPÍTULO II.</b> Introducción.....        | Pág. 7-11  |
| <b>CAPÍTULO III.</b> Hipótesis .....         | Pág. 11    |
| <b>CAPÍTULO IV.</b> Objetivos .....          | Pág. 11    |
| <b>CAPÍTULO V.</b> Justificación.....        | Pág 12     |
| <b>CAPÍTULO VI.</b> Material y Métodos ..... | Pág. 12-18 |
| <b>CAPÍTULO VII.</b> Resultados .....        | Pág. 18-31 |
| <b>CAPÍTULO VIII.</b> Discusión.....         | Pág. 32-43 |
| <b>CAPÍTULO IX.</b> Conclusiones .....       | Pág 43     |
| <b>CAPÍTULO X.</b> Bibliografía .....        | Pág. 44-56 |

## **CAPITULO I. RESUMEN**

### **Introducción:**

Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a los agentes quimioterapéuticos, particularmente a los taxanos, representan un desafío clínico importante en el tratamiento de pacientes con tumores ginecológicos avanzados. La desensibilización farmacológica se ha consolidado como una estrategia segura y eficaz que permite la continuidad de la terapia sin comprometer la seguridad ni los resultados oncológicos.

### **Objetivo:**

Evaluar la eficacia y seguridad de los protocolos de desensibilización a paclitaxel en pacientes con cáncer ginecológico avanzado que presentaron RHS, comparando los desenlaces oncológicos y las toxicidades con un grupo control sin antecedentes de hipersensibilidad.

### **Métodos:**

Se realizó un estudio de casos y controles en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de Monterrey, México, entre enero de 2020 y marzo de 2025. El grupo de casos incluyó pacientes con cáncer de endometrio, ovario y cérvix que desarrollaron RHS a paclitaxel y completaron un protocolo de desensibilización. El grupo control incluyó pacientes con características clínicas similares sin RHS. Se evaluaron toxicidades inmunomediadas y no inmunomediadas, así como los desenlaces de supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global (SG).

**Resultados:**

Se incluyeron 96 pacientes, de las cuales 63 presentaron RHS. Las manifestaciones más frecuentes fueron cardiovasculares (79.4%), respiratorias (73%) y neuromusculares (71.4%). Durante la desensibilización, el 11.1% presentó reacciones de hipersensibilidad, la mayoría leves o moderadas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en SLP, SLE ni SG entre los grupos, confirmando que la desensibilización no impacta negativamente en los resultados oncológicos. Las toxicidades hematológicas y no inmunomediadas fueron comparables o menores en el grupo desensibilizado.

**Conclusiones:**

La desensibilización con paclitaxel constituye una alternativa terapéutica segura y efectiva para pacientes con tumores ginecológicos avanzados que presentan RHS, permitiendo la continuación de la quimioterapia de primera línea sin comprometer el pronóstico. Los hallazgos refuerzan la evidencia sobre la seguridad de los protocolos de desensibilización y abren nuevas líneas de investigación sobre su posible influencia en el microambiente tumoral y la respuesta inmunológica.

**Palabras clave:** desensibilización, paclitaxel, reacciones de hipersensibilidad, cáncer ginecológico, seguridad, toxicidad, supervivencia.

## **CAPÍTULO II. INTRODUCCIÓN**

Los cánceres ginecológicos se encuentran entre las neoplasias más comunes en mujeres a nivel mundial. Representan un grupo heterogéneo de tumores que difieren de manera significativa en su comportamiento biológico, enfoques terapéuticos y pronóstico. Las estrategias de tratamiento y los desenlaces clínicos de las pacientes dependen en gran medida del tipo de tumor, el estadio clínico y otros factores pronósticos. Mientras que la cirugía y la radioterapia constituyen la base del tratamiento curativo en enfermedad localizada, la terapia sistémica es necesaria en los casos avanzados, metastásicos o irresecables. Estas estrategias sistémicas incluyen, por lo general, quimioterapia, agentes antiangiogénicos, inmunoterapia y terapias dirigidas <sup>(1)</sup>.

Los tumores ginecológicos se clasifican de acuerdo con la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) <sup>(2)</sup>. La enfermedad localmente avanzada se define como la diseminación tumoral más allá del sitio primario con afectación de ganglios linfáticos regionales, lo cual suele corresponder a los estadios FIGO II o III, dependiendo del tipo de cáncer. La enfermedad avanzada o metastásica se refiere a la presencia de depósitos tumorales fuera de los límites anatómicos del órgano primario o a la invasión de estructuras adyacentes que impiden una cirugía con intención curativa. Estos casos se clasifican comúnmente como FIGO IVa o IVb <sup>(3)</sup>. El cáncer de ovario representa una excepción particular, ya que las metástasis peritoneales se consideran enfermedad localmente avanzada: estadio IIIA cuando son microscópicas, IIIB cuando miden menos de 2 cm y IIIC cuando son mayores de 2 cm o presentan invasión del hígado o del bazo <sup>(4)</sup>.

El cáncer de endometrio es el cuarto cáncer más frecuente en mujeres y la segunda neoplasia ginecológica más común en los países de altos ingresos, con un riesgo estimado de por vida del 3%. Su incidencia alcanza su punto máximo entre los 60 y 70 años, aunque entre el 2% y el 5% de los casos se diagnostican en mujeres menores de 40 años <sup>(5,6)</sup>. Los datos del programa Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) entre 2017 y 2021 reportaron una incidencia de 30.2 por cada 100,000 mujeres afroamericanas y de 26.9 por cada 100,000 mujeres hispanas <sup>(7)</sup>. En México, el cáncer de endometrio ocupa el quinto lugar entre los cánceres femeninos y es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente después del cáncer cervicouterino, con una tasa de incidencia ajustada por edad de 7.6 por cada 100,000 mujeres en 2020 y aproximadamente 5,508 casos nuevos por año <sup>(8,9)</sup>.

El cáncer de cuello uterino continúa siendo un importante problema de salud pública mundial. En 2022 se reportaron 661,021 casos nuevos en todo el mundo, lo que lo convierte en el cuarto cáncer más frecuente en mujeres. Aproximadamente el 84% de los casos ocurren en países de ingresos bajos y medianos, con tasas de prevalencia de hasta 15.7 por cada 100,000 habitantes <sup>(10)</sup>. En México, se diagnostican alrededor de 13,000 casos nuevos anualmente, lo que lo sitúa como el segundo cáncer más común en mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer. Para 2020, las estimaciones indicaron 9,430 casos nuevos <sup>(11)</sup>. El cáncer de ovario representó aproximadamente 325,000 casos nuevos a nivel mundial en 2022, constituyendo la tercera neoplasia ginecológica más frecuente, con una tasa de incidencia de 6.6 por cada 100,000 mujeres <sup>(10)</sup>. Para 2025, se proyecta que se convertirá en la segunda neoplasia ginecológica más común y la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico <sup>(12)</sup>. Los datos del programa SEER indican que aproximadamente el 1.1% de las mujeres serán

diagnosticadas con cáncer de ovario durante su vida <sup>(7)</sup>. En México, ocupa el quinto lugar entre los cánceres femeninos, con 2,681 casos nuevos reportados en el Registro Nacional de Histopatología <sup>(13)</sup>.

Los taxanos son agentes citotóxicos que interfieren con la dinámica de los microtúbulos al unirse a la tubulina y estabilizar los filamentos polimerizados, lo que impide la división mitótica <sup>(14)</sup>. Los tres principales fármacos de este grupo son paclitaxel, docetaxel y nab-paclitaxel. El paclitaxel, derivado de *Taxus brevifolia*, se disuelve en Cremophor EL, un solvente fuertemente asociado con reacciones de hipersensibilidad. El docetaxel, obtenido de *Taxus baccata*, presenta una mayor afinidad por la tubulina y se formula en polisorbato 80, otro excipiente relacionado con hipersensibilidad. El nab-paclitaxel es una formulación de nanopartículas unidas a albúmina que elimina la necesidad de solventes, reduciendo así el riesgo de reacciones <sup>(15,16)</sup>. Los compuestos de platino, como carboplatino y cisplatino, actúan de manera sinérgica con los taxanos y se utilizan ampliamente como tratamiento de primera línea en los cánceres de cuello uterino, endometrio y ovario. Los esquemas estándar combinan con frecuencia paclitaxel y carboplatino en contextos adyuvantes, neoadyuvantes o de enfermedad avanzada, a menudo en combinación con inmunoterapia, fármacos antiangiogénicos o inhibidores de PARP, dependiendo del tipo de tumor <sup>(17-28)</sup>.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un problema importante en la práctica clínica debido a su considerable impacto en la morbilidad y mortalidad. Las RAM se clasifican comúnmente en dos grupos: las reacciones tipo A, que son dependientes de la dosis, previsibles y relacionadas con la acción farmacológica del fármaco (incluyendo toxicidades), y las reacciones tipo B, que no están relacionadas con el perfil farmacológico, no dependen de la dosis, son

imprevisibles e infrecuentes, y típicamente involucran mecanismos inmunológicos y reacciones de hipersensibilidad (29).

Las reacciones de hipersensibilidad a la quimioterapia son un problema clínico bien reconocido. Su incidencia y mecanismos difieren entre los distintos fármacos. El paclitaxel induce reacciones en aproximadamente el 10% de los pacientes, con anafilaxia grave en cerca del 1%. Estos eventos suelen ser no mediados por IgE y ocurren durante la primera o segunda infusión, reflejando la activación directa de mastocitos o del complemento inducida por Cremophor EL (30,31). Estas reacciones pueden provocar retrasos en la administración, suspensión del tratamiento y, en última instancia, comprometer la eficacia terapéutica y el pronóstico del paciente.

La desensibilización es un método inmunofarmacológico que induce una tolerancia temporal mediante la administración de dosis crecientes del fármaco por debajo del umbral de activación, lo que previene la activación de mastocitos o basófilos (32,33). Esta estrategia ha demostrado ser altamente eficaz, con una tasa de reacciones intercurrentes del 15% en protocolos de desensibilización a paclitaxel; sin embargo, casi todos los pacientes lograron completar su tratamiento (34). Los protocolos de desensibilización rápida a fármacos (RDD, por sus siglas en inglés) han surgido como una estrategia efectiva que permite a los pacientes continuar la terapia de primera línea después de experimentar reacciones graves. No obstante, el impacto de la desensibilización en los desenlaces oncológicos a largo plazo sigue siendo insuficientemente estudiado. El objetivo de este estudio es evaluar la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de eventos (SLE), así como las reacciones adversas no inmunológicas (toxicidades) y las reacciones inmunológicas (hipersensibilidad) en pacientes con tumores ginecológicos

avanzados e historial de anafilaxia inducida por paclitaxel que fueron sometidos a un protocolo de desensibilización.

### **CAPÍTULO III. HIPÓTESIS**

#### **Hipótesis general.**

La desensibilización a paclitaxel en tumores ginecológicos avanzados que presentarán reacción de hipersensibilidad no afecta los resultados oncológicos, en comparación con paclitaxel administrado de forma convencional.

#### **Hipótesis nula.**

La desensibilización a paclitaxel en tumores ginecológicos avanzados que presentarán reacción de hipersensibilidad afecta los resultados oncológicos en comparación con paclitaxel administrado de forma convencional.

### **CAPÍTULO IV. OBJETIVOS**

#### **Objetivo primario.**

Demostrar mediante supervivencia libre de eventos (SLE) que paclitaxel administrado mediante protocolos de desensibilización, no interfiere en eficacia de la terapia oncológica en pacientes con tumores ginecológicos avanzados.

#### **Objetivos secundarios.**

Describir otros resultados oncológicos de interés como supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG), grados de toxicidad, tasas de reducción de dosis, toxicidad inmunomediada, describir las reacciones de hipersensibilidad inicial y durante la desensibilización.

## **CAPÍTULO V. JUSTIFICACIÓN**

Las reacciones de hipersensibilidad ( RHS) se presentan en alrededor del 8% de los pacientes que se someten a esquema a base de taxanos ( paclitaxel). Los tumores ginecológicos son tratados especialmente con esquemas basados en taxanos.

En nuestro centro contamos con un área de infusiones en la cual esta compuesta por equipo de enfermería, químicos y alergología con especialización en reacciones de hipersensibilidad a medicamentos.

Se ha demostrado que los protocolos de desensibilización son seguros y se logra continuar con terapia a base de taxanos. Sin embargo, no se ha reportado si este método altere los resultados oncológicos o las toxicidades.

## **CAPÍTULO VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

**Diseño** **del** **estudio**

Se realizó un estudio descriptivo y correlacional de casos y controles desde enero de 2020 hasta marzo de 2025 en un hospital de atención cuaternaria, el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, en Monterrey, México.

El grupo de casos incluyó a pacientes con cánceres ginecológicos avanzados (cérvix, ovario y endometrio) que desarrollaron reacciones de hipersensibilidad (RHS) a paclitaxel y que posteriormente fueron sometidas a un protocolo de desensibilización.

El grupo control estuvo conformado por pacientes con cánceres ginecológicos avanzados tratadas con paclitaxel que no presentaron RHS. El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional de Investigación y Ética (código de aprobación ON23-00023) y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todas las participantes.

### **Metodología.**

#### **Criterios de inclusión.**

Se reclutaron pacientes que contaran con las siguientes características:

Tumores ginecológicos ( cáncer de ovario, cervix y endometrio) en estadios avanzados y localmente avanzados que hayan padecido reacción de hipersensibilidad a paclitaxel, que tuvieran información completa en sistema electrónico, seguimiento completo ( cada 21 días con estudios solicitados por oncología)

#### **Criterios de exclusión.**

Se excluyeron aquellos pacientes que tuvieran las siguientes características:

Tumores no ginecológicos, etapas tempranas, reacciones de hipersensibilidad distinta a paclitaxel, cáncer sincrónico, sarcomas de origen ginecológico, escaso seguimiento, sin información en sistema de expediente electrónico.

#### **Reacción inicial y clasificación de severidad**

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia) se definieron como el inicio agudo de síntomas que involucren dos o más sistemas orgánicos,

afectando con mayor frecuencia la piel, el tracto gastrointestinal, el sistema respiratorio, el sistema cardiovascular o el sistema nervioso.

Las manifestaciones cutáneas incluyeron rubor, urticaria, angioedema, prurito y erupciones maculopapulares.

Los síntomas cardiovasculares comprendieron taquicardia, bradicardia, dolor torácico, presíncope, síncope, hipertensión, hipotensión y diaforesis.

El compromiso respiratorio se caracterizó por rinorrea, congestión nasal, disnea, tos, sibilancias y desaturación de oxígeno, mientras que el compromiso orofaríngeo se manifestó con sensación de opresión faríngea o prurito en la cavidad oral, faringe o paladar.

Entre los síntomas gastrointestinales se observaron náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal.

Las manifestaciones neuromusculares incluyeron alteraciones visuales, desorientación, vértigo, dolor lumbar, molestia pélvica, cefalea, debilidad generalizada, mareo, parestesias, incontinencia urinaria y convulsiones.

Además, ocasionalmente se reportaron síntomas sistémicos o atípicos, como escalofríos, fiebre y temblores. (35)

La graduación de las reacciones de hipersensibilidad generalizadas se determinó según la clasificación de anafilaxia de Brown:

Reacciones leves: compromiso únicamente cutáneo o del tejido subcutáneo.

Reacciones moderadas: presencia de signos que sugieren afectación respiratoria, cardiovascular o gastrointestinal.

Reacciones severas: hipoxia, hipotensión o compromiso neurológico. (36)

### **Desensibilización**

Todas las pacientes que desarrollaron una reacción de hipersensibilidad a paclitaxel fueron sometidas a un protocolo de desensibilización adaptado del

método desarrollado en el Brigham and Women's Hospital de Boston. (37)

Se empleó un protocolo de 3 bolsas y 12 pasos con una duración total de 5.7 horas, comenzando con una dilución 1:100 de la dosis objetivo del medicamento

| 3 Bolsas |          | Volumen por bolsa. | Concentración (mg/mL) por bolsa. | Cantidad Infundida (mL) por bolsa. | Dosis infundida (mg) por bolsa |                      |
|----------|----------|--------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| Bolsa 1  |          | 250                | 0.012                            | 9.38                               | 0.112                          |                      |
| Bolsa 2  |          | 250                | 0.12                             | 18.75                              | 2.25                           |                      |
| Bolsa 3  |          | 250                | 1.19                             | 250                                | 297.63                         |                      |
| Paso     | Solución | Rango mL/h         | Tiempo (min)                     | Volumen infundido (mL)             | Dosis infundida (mg)           | Dosis acumulada (mg) |
| 1        | 1        | 2.5                | 15                               | 0.625                              | 0.0075                         | 0.0075               |
| 2        | 1        | 5                  | 15                               | 1.25                               | 0.015                          | 0.0225               |
| 3        | 1        | 10                 | 15                               | 2.5                                | 0.03                           | 0.0525               |
| 4        | 1        | 20                 | 15                               | 5                                  | 0.06                           | 0.112                |
| 5        | 2        | 5                  | 15                               | 1.25                               | 0.15                           | 0.262                |
| 6        | 2        | 10                 | 15                               | 2.5                                | 0.3                            | 0.562                |
| 7        | 2        | 20                 | 15                               | 5                                  | 0.6                            | 1.162                |
| 8        | 2        | 40                 | 15                               | 10                                 | 1.2                            | 2.362                |
| 9        | 3        | 10                 | 15                               | 2.5                                | 3                              | 5.362                |
| 10       | 3        | 20                 | 15                               | 5                                  | 6                              | 11.362               |
| 11       | 3        | 40                 | 15                               | 10                                 | 12                             | 23.362               |
| 12       | 3        | 80                 | 172.8                            | 230.5                              | 276.63                         | 300 mg               |

(Tabla 1).

**Dosis total : 300 mg    Tiempo : 5.6 hrs**

**Tabla 1.** Desensibilización a Paclitaxel en 3 bolsas y 12 pasos

La premedicación se administró una hora antes del procedimiento e incluyó dexametasona intravenosa (8 mg), clorfenamina (20 mg) y ondansetrón (8 mg).

A las pacientes con antecedentes de síntomas respiratorios se les añadió montelukast oral (10 mg), mientras que aquellas que presentaron rubor recibieron aspirina oral (100 mg).

**Reacciones de hipersensibilidad durante la desensibilización** (*Breakthrough reactions*)

Las reacciones de hipersensibilidad durante la desensibilización se manejaron de manera similar a las reacciones iniciales de hipersensibilidad. La infusión se suspendió de inmediato, y los síntomas se evaluaron utilizando la escala de severidad de Brown.

Las pacientes con síntomas leves o aislados recibieron tratamiento sintomático dirigido, mientras que aquellas que presentaron anafilaxia severa fueron tratadas con epinefrina intramuscular a una dosis de 0.01 mg/kg (hasta un máximo de 0.5 mg), junto con hidratación intravenosa con solución salina al 0.9% a una velocidad de 500 mL por hora.

## **Reacciones tóxicas no inmunológicas**

La severidad de las toxicidades relacionadas con el tratamiento se clasificó de acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE), versión 5.0. <sup>(38)</sup>

Durante las visitas de seguimiento cada 21 días a lo largo del tratamiento, las toxicidades fueron evaluadas clínicamente y graduadas (grados 1–5), incluyendo tanto eventos hematológicos como no hematológicos.

Las toxicidades se dicotomizaron y se clasificaron como  $<3$  (leves) y  $\geq 3$  (severas). Además, se documentó el porcentaje de reducción de dosis en cada evaluación

## **Resultados de supervivencia**

Los resultados oncológicos se evaluaron utilizando tres criterios principales:

- Supervivencia libre de progresión (SLP): tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión objetiva de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero.
- Supervivencia global (SG): tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.
- Supervivencia libre de eventos (SLE): tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la primera ocurrencia de progresión de la enfermedad, recaída, suspensión del tratamiento por toxicidad o muerte <sup>(38)</sup>.

La información de las pacientes se obtuvo de los registros médicos electrónicos. El seguimiento fue estandarizado, con consultas programadas cada 21 días durante el tratamiento. Se solicitaron tomografías computarizadas

abdominopélvicas y torácicas cada 3 a 4 ciclos para evaluar la respuesta radiológica conforme a los criterios RECIST 1.1 <sup>(39)</sup>.

### **Análisis estadístico**

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS versión 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA) y RStudio versión 4.3.0 (R Foundation, Viena, Austria).

Las variables continuas se resumieron como medias con desviaciones estándar o medianas con rangos intercuartílicos, y las variables categóricas como frecuencias y porcentajes.

Las comparaciones entre grupos se efectuaron con la prueba t de Student o la prueba U de Mann–Whitney para variables continuas, y con la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas.

La supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de eventos (SLE) se estimaron mediante el método de Kaplan–Meier y se compararon utilizando la prueba de log-rank.

Se reportaron los tiempos medianos de supervivencia con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Un valor de p bilateral  $< 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

## **CAPÍTULO VII. RESULTADOS**

### **Características de las pacientes**

Se incluyeron un total de 96 pacientes con diagnóstico oncológico: 19 con cáncer de endometrio, 26 con cáncer de ovario y 51 con cáncer de cérvix.

De ellas, 63 pacientes desarrollaron reacciones de hipersensibilidad (RHS) a paclitaxel: 12 con cáncer de endometrio, 17 con cáncer de ovario y 34 con cáncer de cérvix, las cuales se compararon con un grupo control de 33 pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a quimioterapia.

### **Reacciones iniciales de hipersensibilidad**

Durante las reacciones iniciales de hipersensibilidad (RHS), los síntomas más frecuentes fueron los cardiovasculares en 50 de 63 pacientes, respiratorios en 46 de 63 y neuromusculares en 45 de 63 (**Figura 1**).

Según la clasificación de severidad de Brown, la mayoría de las pacientes presentaron reacciones moderadas a severas en 59 de 63 casos (**Figura 2**).

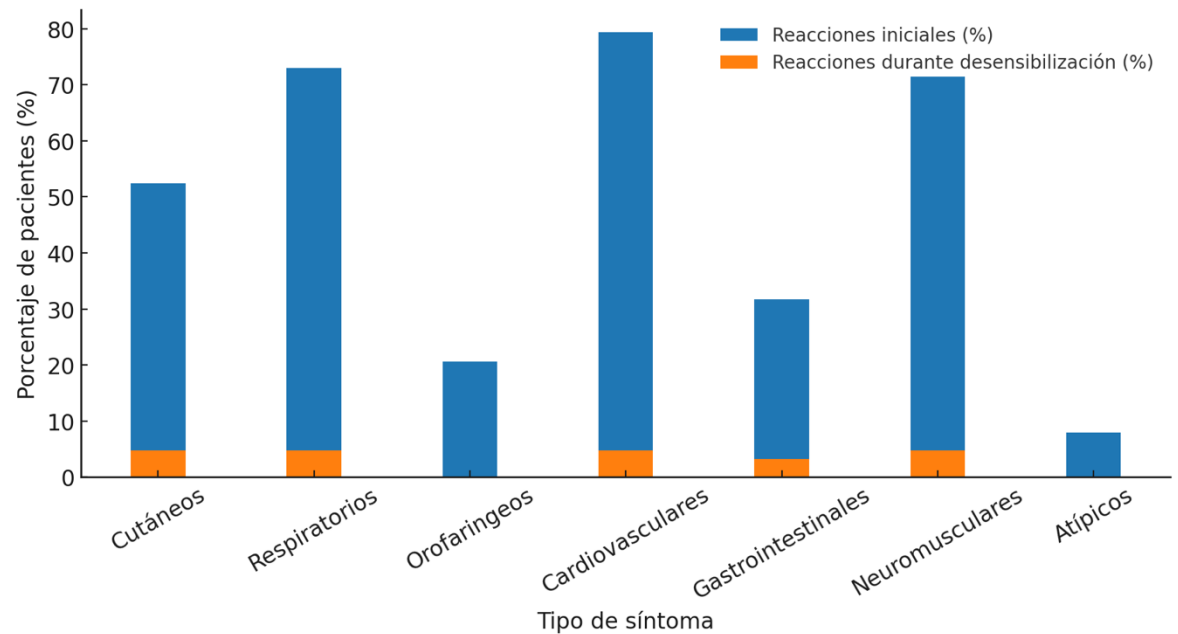
La mayor proporción de RHS ocurrió durante el primer y segundo ciclo de quimioterapia: 24 de 63 durante el ciclo 1, 22 de 63 durante el ciclo 2.

En cuanto al inicio de los síntomas, 50 de 63 reacciones se desarrollaron dentro de los primeros 15 minutos de infusión, y 10 de 63 pacientes entre los 15 y 30 minutos posteriores al inicio de la infusión de paclitaxel.

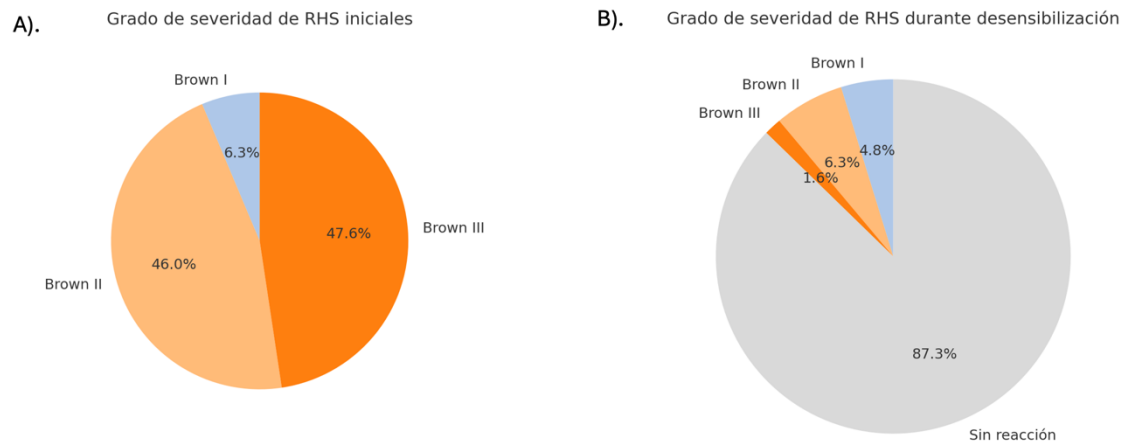
El manejo de las RHS frecuentemente requirió intervenciones agudas: epinefrina intramuscular: 43 de 63 pacientes; solución salina al 0.9% intravenosa: 46 de 63 pacientes; oxígeno suplementario: 21 de 63 pacientes.

Otros tratamientos, como corticosteroides, antihistamínicos, acetaminofén y vasopresores, también se administraron con menor frecuencia.

**Figura 1:** Reacciones de Hipersensibilidad iniciales vs Durante desensibilización.



**Figura 2:** Gravedad de RHS iniciales vs Durante desensibilización.



### Reacciones de hipersensibilidad durante la desensibilización (*Breakthrough reactions*)

Durante el protocolo de desensibilización, se presentaron reacciones de hipersensibilidad durante la desensibilización (BTR) en 8 de los 259

protocolos realizados en las 63 pacientes incluidas. Los síntomas cutáneos, respiratorios, cardiovasculares y neuromusculares fueron los más frecuentes, cada uno presente en 3 pacientes (Figura 1).

De acuerdo con la clasificación de severidad de Brown, la mayoría de las BTR fueron leves a moderadas en 7 casos (**Figura 2**).

Todas las reacciones ocurridas durante la desensibilización rápida a fármacos (RDD) se controlaron exitosamente con medidas de soporte.

Se administró terapia intravenosa con líquidos en todos los casos, epinefrina en 3 pacientes, y antihistamínicos y acetaminofén en reacciones leves.

Todas las pacientes completaron sus ciclos de desensibilización y recibieron la dosis completa del fármaco objetivo.

## **Características clínicas y demográficas**

### **Cáncer de endometrio**

Se analizaron 19 pacientes con cáncer de endometrio, de las cuales 12 presentaron RHS a paclitaxel y fueron sometidas a un protocolo de desensibilización, mientras que 7 no presentaron RHS. La edad promedio de las pacientes desensibilizadas fue de 56.3 años frente a 65.2 años en el grupo control ( $p = 0.041$ ). Una mayor proporción de pacientes en el grupo control presentó un ECOG  $\geq 1$  (71.4% vs. 25%,  $p = 0.067$ ).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a comorbilidades, estadio clínico, subtipo histológico o tipo de tratamiento primario. La histerosalpingectomía se realizó en 84.2% de las pacientes en general, sin diferencias significativas entre grupos ( $p = 0.227$ ). El número mediano de ciclos de tratamiento fue de seis en ambos grupos ( $p = 0.773$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características clínicas y demográficas basales de pacientes con cáncer de endometrio con y sin protocolo de desensibilización.

| Variable             | Todas      | Caso*     | Control    | P-valor |
|----------------------|------------|-----------|------------|---------|
| Edad (años )         | 59.6 ± 9.3 | 56.3 ± 9  | 65.2 ± 7.4 | 0.041   |
| ECOG ≥1              | 8 (42.1%)  | 3 (25%)   | 5 (71.4%)  | 0.067   |
| Comorbilidades       | -          |           |            |         |
| Diabetes mellitus    | 7 (36.8%)  | 4 (33.3%) | 3 (42.9%)  | 0.526   |
| Hipertensión         | 3 (15.8%)  | 2 (16.7%) | 1 (14.3%)  | 0.704   |
| Enfermedad           |            |           |            |         |
| Cardiovascular       | 2 (10.5%)  | 1 (8.3%)  | 1 (14.3%)  | 0.614   |
| Estadio clínico      | -          |           |            | 0.634   |
| Localmente avanzado  | 5 (26.3%)  | 3 (25%)   | 2 (28.6%)  |         |
| Avanzado             | 14 (73.7%) | 9 (75%)   | 5 (71.4%)  |         |
| Histología           |            |           |            | 0.616   |
| Endometrioide G1     | 2 (10.5%)  | 2 (16.7%) | 0 (0%)     |         |
| Endometrioide G2     | 1 (5.3%)   | 0 (0%)    | 1 (14.3%)  |         |
| Endometrioide G3     | 7 (36.8%)  | 5 (41.7%) | 2 (28.6%)  |         |
| Seroso               | 4 (21.1%)  | 2 (16.7%) | 2 (28.6%)  |         |
| Células claras       | 2 (10.5%)  | 1 (8.3%)  | 1 (14.3%)  |         |
| Carcinosarcoma       | 3 (15.8%)  | 2 (16.7%) | 1 (14.3%)  |         |
| Tratamiento primario | -          |           |            | 0.692   |
| Adyuvancia           | 6 (31.6%)  | 4 (33.3%) | 2 (28.6%)  |         |

|                       |            |           |           |       |
|-----------------------|------------|-----------|-----------|-------|
| Primera línea         | 12 (63.2%) | 7 (58.3%) | 5 (71.4%) |       |
| Neoadyuvancia         | 1 (5.3%)   | 1 (8.3%)  | 0 (0%)    |       |
| Histerosalpingectomia | 16 (84.2%) | 9 (75%)   | 7 (100%)  | 0.227 |
| Número de ciclos      | 6 (6–8)    | 6 (6–9)   | 6 (6–8)   | 0.773 |

*\*Desensibilizadas.*

### **Cáncer de ovario**

Se analizaron un total de 26 pacientes con cáncer de ovario: 17 presentaron una reacción de hipersensibilidad (RHS) a paclitaxel y fueron sometidas a un protocolo de desensibilización, mientras que 9 no presentaron RHS.

La edad mediana fue significativamente menor en el grupo desensibilizado en comparación con el grupo control (50.0 vs. 63.1 años;  $p = 0.026$ ).

No se observaron diferencias significativas en el estado funcional ECOG, comorbilidades, etapa clínica, subtipo histológico ni en el tipo de tratamiento primario.

El número mediano de ciclos de quimioterapia fue de seis en ambos grupos ( $p = 0.241$ ).

El procedimiento de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) se realizó en una paciente del grupo control, sin diferencia significativa entre los grupos ( $p = 0.346$ ). (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Características clínicas y demográficas basales de pacientes con cáncer de ovario con y sin protocolo de desensibilización

| <b>Variable</b>                | <b>Todas</b> | <b>Caso</b> | <b>Control</b> | <b>P-valor</b> |
|--------------------------------|--------------|-------------|----------------|----------------|
| Edad (años )                   | 54.5 ± 14.5  | 50 ± 12.8   | 63.1 ± 14.4    | 0.026          |
| ECOG ≥1                        | 1 (3.8%)     | 0 (0%)      | 1 (11.1%)      | 0.233          |
| Comorbilidades                 | -            |             |                |                |
| Diabetes mellitus              | 4 (15.4%)    | 2 (11.8%)   | 2 (22.2%)      | 0.431          |
| Hipertensión                   | 7 (26.9%)    | 3 (17.6%)   | 4 (44.4%)      | 0.159          |
| Enfermedad pulmonar            | 2 (7.7%)     | 0 (0%)      | 2 (22.2%)      | 0.111          |
| Estadio clínico                | -            |             |                | 0.654          |
| Loalmente avanzadas            | 1 (3.8%)     | 1 (5.9%)    | 0 (0%)         |                |
| Avanzadas                      | 25 (96.2%)   | 16 (94.1%)  | 9 (100%)       |                |
| Histología                     |              |             |                | 0.81           |
| Carcinoma seroso de alto grado | 21 (80.8%)   | 14 (82.4%)  | 7 (77.8%)      |                |
| Carcinoma seroso de bajo grado | 1 (3.8%)     | 1 (5.9%)    | 0 (0%)         |                |
| Cistoadenoma mucinoso          | 2 (7.7%)     | 1 (5.9%)    | 1 (11.1%)      |                |
| Carcinoma endometriode         | 2 (7.7%)     | 1 (5.9%)    | 1 (11.1%)      |                |
| Tratamiento primario           | -            |             |                | 0.5            |
| Quimioterapia                  | 13 (50%)     | 8 (47.1%)   | 5 (55.6%)      |                |
| Citorreducción                 | 13 (50%)     | 9 (52.9%)   | 4 (44.4%)      |                |
| Tipo de citorreducción         | -            |             |                | 0.871          |
| Primaria                       | 14 (53.8%)   | 10 (58.8%)  | 4 (44.4%)      |                |
| Secundaria                     | 3 (11.5%)    | 2 (11.8%)   | 1 (11.1%)      |                |
| Intervalo                      | 5 (19.2%)    | 3 (17.6%)   | 2 (22.2%)      |                |
| No citorreducción              | 4 (15.4%)    | 2 (11.8%)   | 2 (22.2%)      |                |
| Tipo de quimioterapia          | -            |             |                | 0.258          |
| Neoadyuvante                   | 2 (7.7%)     | 1 (5.9%)    | 1 (11.1%)      |                |

|                  |            |           |           |       |
|------------------|------------|-----------|-----------|-------|
| Intervalo        | 3 (11.5%)  | 3 (17.6%) | 0 (0%)    |       |
| Adyuvancia       | 12 (46.2%) | 9 (52.9%) | 3 (33.3%) |       |
| Primera línea    | 9 (34.6%)  | 4 (23.5%) | 5 (55.6%) |       |
| HIPEC            | 1 (3.8%)   | 0 (0%)    | 1 (11.1%) | 0.346 |
| Número de ciclos | 6 (6–12)   | 6 (6–7)   | 6 (6–12)  | 0.241 |

---

### Cáncer de cérvix

Se analizaron un total de 51 pacientes con cáncer de cérvix: 34 presentaron una reacción de hipersensibilidad (RHS) a paclitaxel y fueron sometidas a un protocolo de desensibilización, mientras que 17 no presentaron RHS.

La edad media fue similar entre los grupos desensibilizado y control (45.7 vs. 44.8 años;  $p = 0.78$ ).

El estado funcional ECOG  $\geq 1$  fue poco frecuente y no mostró diferencias significativas (2.9% vs. 0%;  $p = 0.667$ ).

La hipertensión arterial fue significativamente menos frecuente en el grupo desensibilizado (2.9% vs. 29.4%;  $p = 0.012$ ), mientras que otras comorbilidades no mostraron diferencias.

La distribución por estadio clínico, tipo histológico y grado tumoral fue comparable entre ambos grupos.

El tipo de tratamiento primario y el número mediano de ciclos (6 en ambos grupos) no presentaron diferencias significativas (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Características clínicas y demográficas basales de pacientes con cáncer de cérvix con y sin protocolo de desensibilización.

| Variable             | Todas       | Caso        | Control     | P-value |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|---------|
| Edad (años )         | 45.4 ± 10.4 | 45.7 ± 10.5 | 44.8 ± 10.5 | 0.78    |
| ECOG ≥1              | 1 (2%)      | 1 (2.9%)    | 0 (0%)      | 0.667   |
| Comorbilidades       | -           |             |             |         |
| Diabetes mellitus    | 3 (5.9%)    | 2 (5.9%)    | 1 (5.9%)    | 0.713   |
| Hipertensión         | 6 (11.8%)   | 1 (2.9%)    | 5 (29.4%)   | 0.012   |
| Enfermedad pulmonar  | 1 (2%)      | 0 (0%)      | 1 (5.9%)    | 0.333   |
| Estadio clínico      | -           |             |             | 0.538   |
| Localmente avanzadas | 28 (54.9%)  | 19 (55.9%)  | 9 (52.9%)   |         |
| Avanzadas            | 23 (45.1%)  | 15 (44.1%)  | 8 (47.1%)   |         |
| Histología           |             |             |             | 0.667   |
| Células escamosas    | 50 (98%)    | 33 (97.1%)  | 17 (100%)   |         |
| Adenoescamoso        | 1 (2%)      | 1 (2.9%)    | 0 (0%)      |         |
| Grado                |             |             |             | 0.774   |
| 1                    | 1 (2%)      | 1 (2.9%)    | 0 (0%)      |         |
| 2                    | 41 (80.4%)  | 27 (79.4%)  | 14 (82.4%)  |         |
| 3                    | 9 (17.6%)   | 6 (17.6%)   | 3 (17.6%)   |         |
| Tratamiento primario | -           |             |             | 0.552   |
| Inducción            | 27 (52.9%)  | 17 (50%)    | 10 (58.8%)  |         |
| Primera línea        | 24 (47.1%)  | 17 (50%)    | 7 (41.2%)   |         |
| Número de ciclos     | 6 (6–6)     | 6 (6–6)     | 6 (6–6)     | 0.821   |

#### Reacciones tóxicas no inmunológicas

Se evaluaron los efectos adversos no inmunológicos en pacientes con cáncer de endometrio, ovario y cérvix, comparando los grupos desensibilizados y controles. (**Figura 3**).

### **Cáncer de endometrio**

Todas las pacientes de los grupos desensibilizado y control presentaron náusea y vómito, principalmente de grado  $<3$ , sin casos de grado  $\geq 3$ .

La anemia se observó mayoritariamente en grado  $<3$  o ausente, con un pequeño porcentaje de grado  $\geq 3$  en los grupos desensibilizado (8.3%) y control (42.9%).

La trombocitopenia y la neutropenia fueron principalmente de grado ninguno o  $<3$ .

La elevación de transaminasas y la diarrea se presentaron en su mayoría como ausentes o leves.

La neuropatía sensorial apareció principalmente como grado  $<3$ .

Las infecciones que requirieron hospitalización y la reducción de dosis ocurrieron en un pequeño porcentaje de pacientes desensibilizadas.

### **Cáncer de ovario**

La náusea y el vómito fueron predominantemente de grado  $<3$  en ambos grupos, sin casos severos.

La anemia estuvo ausente o fue grado  $<3$ , con pocos casos de grado  $\geq 3$  en pacientes desensibilizadas (5.9%).

La trombocitopenia y la neutropenia fueron principalmente de grado ninguno o  $<3$ , excepto la neutropenia grado  $\geq 3$ , que alcanzó 33.3% en el grupo control.

La elevación de enzimas hepáticas y la diarrea fueron en su mayoría leves o ausentes.

La neuropatía sensorial se presentó principalmente como grado  $<3$ .

Las tasas de infección y reducción de dosis fueron bajas.

### **Cáncer de cérvix**

La náusea y el vómito fueron mayormente de grado  $<3$ ; la náusea grado  $\geq 3$  apareció en 2.9% del grupo control.

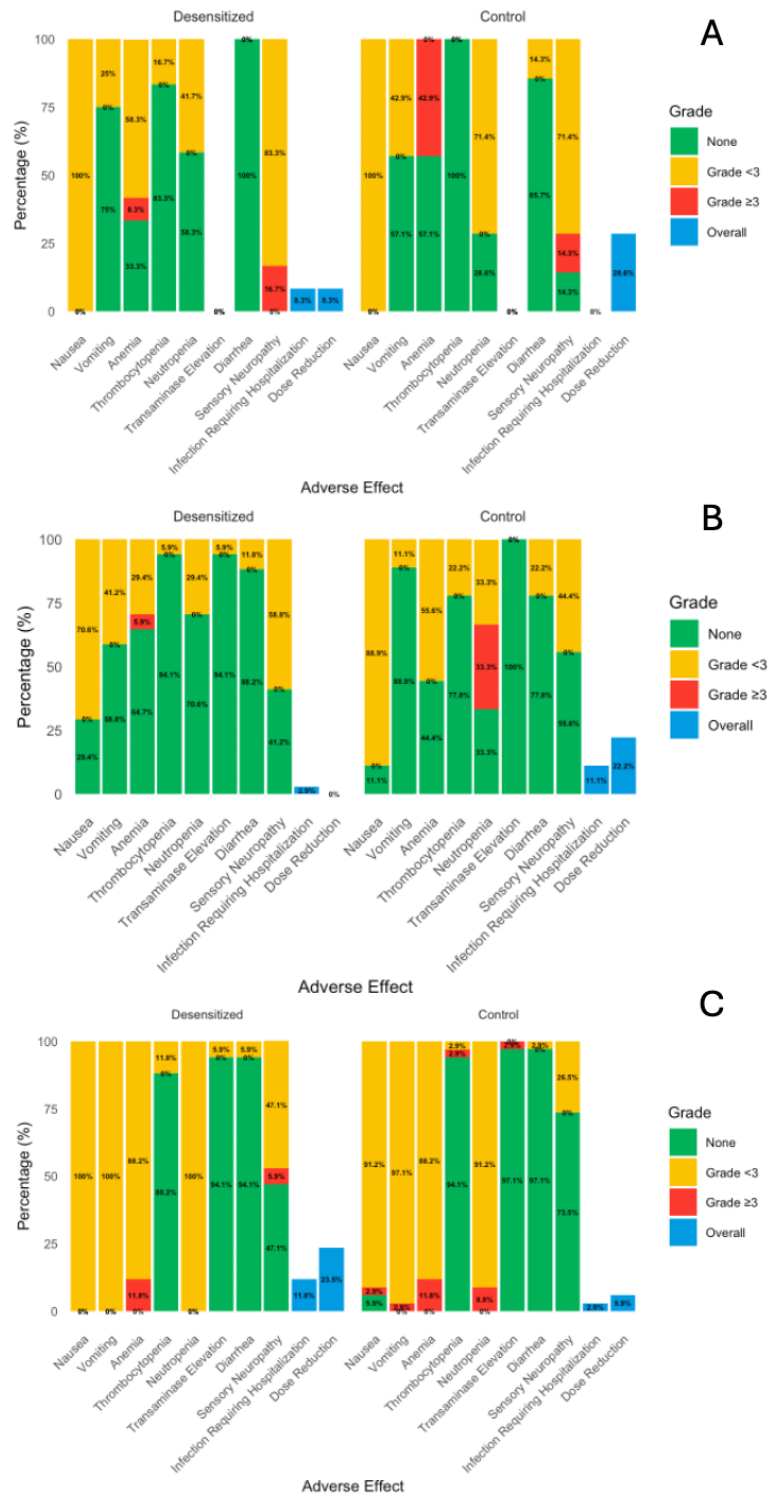
La anemia fue principalmente grado  $<3$  o ausente, con 11.8% de casos grado  $\geq 3$  en ambos grupos.

La trombocitopenia y la neutropenia fueron en su mayoría ausentes o de grado  $<3$ , aunque se reportó neutropenia grado  $\geq 3$  en 8.8% del grupo control.

La elevación de transaminasas y la diarrea fueron en su mayoría ausentes o leves.

La neuropatía sensorial se presentó predominantemente como grado ninguno o  $<3$ .

Las infecciones y las reducciones de dosis fueron poco frecuentes.



**Figura 3.** Toxicidades no inmunológicas relacionadas con el tratamiento, estratificadas por tipo de cáncer: (A) cáncer de endometrio, (B) cáncer de ovario y (C) cáncer de cérvix.

## Resultados de supervivencia

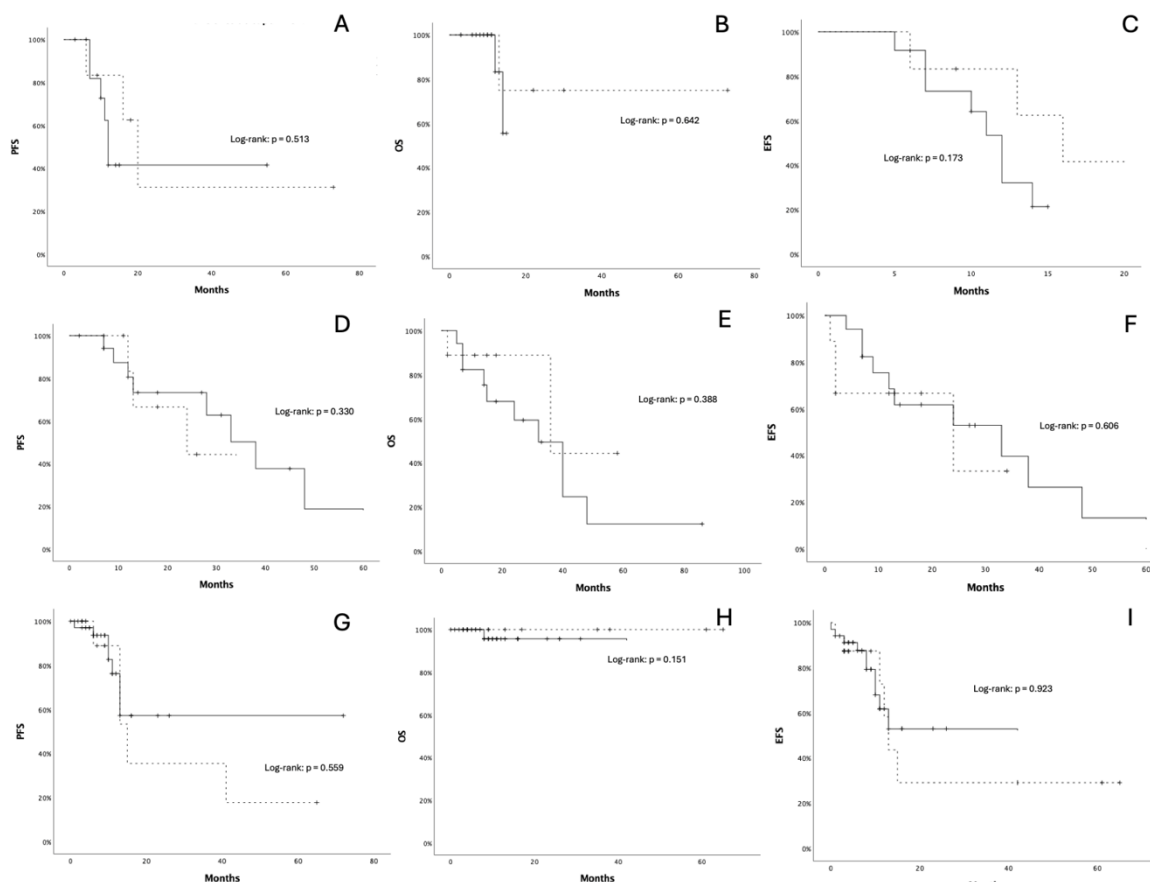
En **cáncer de endometrio**, la supervivencia libre de progresión (SLP) mediana fue de 12 meses (IC 95%: 10.5–13.4) en el grupo desensibilizado frente a 20 meses (IC 95%: 13.8–26.1) en el grupo control ( $p = 0.513$ ). La supervivencia global (SG) mediana no se alcanzó en ninguno de los grupos ( $p = 0.642$ ). La supervivencia libre de eventos (SLE) fue de 12 meses (IC 95%: 10–13.8) en el grupo desensibilizado, comparado con 16 meses (IC 95%: 9.7–22.2) en el grupo control ( $p = 0.173$ ).

En **cáncer de ovario**, la SLP fue mayor en el grupo desensibilizado (38 meses, IC 95%: 25.4–50.5) en comparación con el grupo control (24 meses, IC 95%: 2.4–45.6), aunque la diferencia no alcanzó significancia estadística ( $p = 0.330$ ). La SG fue de 32 meses (IC 95%: 19.1–33.8) frente a 36 meses (IC 95%: 0–83.7) ( $p = 0.388$ ), y la SLE de 33 meses (IC 95%: 5.8–60.1) frente a 24 meses (IC 95%: 0–56.1), también sin diferencias significativas ( $p = 0.606$ ).

En **cáncer de cérvix**, la SLP no se alcanzó en el grupo desensibilizado, comparado con 15 meses en el grupo control (IC 95%: 8.4–21.5;  $p = 0.559$ ). La SG tampoco se alcanzó en ninguno de los grupos ( $p = 0.151$ ). Por otro lado, la SLE no se alcanzó en el grupo desensibilizado, pero fue de 13 meses en el grupo control (IC 95%: 10.5–15.4), igualmente sin diferencias significativas ( $p = 0.923$ ).

Estos resultados se ilustran en la **Figura 4**, que presenta las curvas de supervivencia de Kaplan–Meier para SLP, SG y SLE en cáncer de endometrio (paneles A–C), cáncer de ovario (paneles D–F) y cáncer de cérvix (paneles G–

I), comparando las pacientes sometidas a desensibilización rápida a fármacos (líneas continuas) con controles históricos tratadas bajo protocolos estándar (líneas discontinuas).



**Figura 4.** Curvas de supervivencia de Kaplan–Meier en pacientes con cánceres ginecológicos que presentaron reacciones de hipersensibilidad.

Las líneas continuas representan a las pacientes que fueron sometidas a desensibilización rápida a fármacos (RDD), mientras que las líneas discontinuas representan a los controles históricos tratadas con quimioterapia estándar.

Los **paneles A–C** corresponden al **cáncer de endometrio**, mostrando supervivencia libre de progresión (A), supervivencia global (B) y supervivencia libre de eventos (C).

Los **paneles D–F** corresponden al **cáncer de ovario**, ilustrando supervivencia libre de progresión (D), supervivencia global (E) y supervivencia libre de eventos (F).

Los **paneles G–I** corresponden al **cáncer de cérvix**, mostrando supervivencia libre de progresión (G), supervivencia global (H) y supervivencia libre de eventos (I).

## CAPÍTULO VIII. DISCUSIÓN

### Características demográficas

Las reacciones de hipersensibilidad a los agentes quimioterapéuticos representan un reto clínico significativo para las pacientes con enfermedades malignas, ya que con frecuencia requieren modificar el esquema de tratamiento, lo que puede conducir a un pronóstico incierto. (40-42).

En la población mexicana, existe información limitada sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad en el contexto oncológico, así como sobre la implementación de protocolos de desensibilización como una alternativa terapéutica para este grupo de pacientes (43).

En nuestro estudio, el diagnóstico más frecuentemente observado fue el cáncer de cérvix, seguido de, cáncer de ovario y de endometrio. Es fundamental destacar que el cáncer de cérvix es más prevalente en los países en vías de desarrollo, debido a la escasa educación en salud y al desconocimiento de los programas de tamizaje, lo que se traduce en una mayor incidencia de casos localmente avanzados y metastásicos (44-45).

Esta mayor prevalencia del cáncer cervicouterino confiere relevancia a nuestro estudio, dada la limitada información disponible a nivel mundial.

Las comorbilidades más frecuentemente reportadas en la literatura son la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, aunque no se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa con la incidencia de reacciones de hipersensibilidad (46).

Zwimpfer, en un estudio realizado en 219 pacientes con cánceres ginecológicos, reportó que entre 97 pacientes con cáncer de ovario avanzado o

metastásico, 89 presentaron reacciones de hipersensibilidad, mientras que los estadios clínicos tempranos mostraron una menor frecuencia de dichas reacciones, resultados similares a los obtenidos en nuestro análisis; esta tendencia también ha sido descrita por otros autores <sup>(47)</sup>.

Este hallazgo puede atribuirse al diagnóstico tardío del cáncer de ovario, derivado de la ausencia de programas de detección temprana.

Las pacientes con cáncer de ovario de tipo histológico seroso presentaron una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad en comparación con otros subtipos histológicos. Esta característica también fue descrita por Tai en un estudio realizado en Taiwán, donde se evaluaron 735 pacientes con cáncer de ovario, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.003$ ) <sup>(48)</sup>. Atribuimos estos hallazgos a la mayor población incluida en dicho estudio en comparación con la de nuestro trabajo.

### **Reacciones de hipersensibilidad iniciales a taxanos**

Las reacciones de hipersensibilidad continúan representando un desafío clínico relevante en el manejo de pacientes oncológicos. En este estudio, evaluamos pacientes con cánceres ginecológicos que recibieron paclitaxel como quimioterapia de primera línea. A pesar del riesgo potencial de efectos adversos, la continuación del tratamiento está respaldada por la existencia de protocolos de desensibilización estandarizados.

Estudios previos de Nobuyuki et al. demostraron que el paclitaxel induce la mayor incidencia de reacciones adversas durante la primera y segunda

administración, con una disminución progresiva en los ciclos posteriores. En su cohorte, el 100% de las pacientes experimentaron reacciones de hipersensibilidad durante los primeros dos ciclos.<sup>(49)</sup> De forma consistente, nuestros hallazgos indican que la mayoría de las pacientes presentó reacciones dentro de los primeros tres ciclos, lo que sugiere un periodo de riesgo ligeramente más prolongado en nuestra población.

De manera similar, Lulu et al. reportaron que las reacciones de hipersensibilidad a quimioterapia basada en taxanos alcanzan su pico de incidencia en el segundo ciclo, siendo las reacciones de grado 2 las más frecuentes según la escala de Brown. <sup>(50)</sup>

En nuestra cohorte, sin embargo, las reacciones de grado 3 fueron predominantes, seguidas de las de grados 2 y 1.

La mayoría de las reacciones ocurrió dentro de los primeros 15 minutos de infusión (74.6%), seguidas de las que se presentaron entre 15 y 60 minutos (22.2%), y solo 3.2% después de la primera hora.

Las manifestaciones clínicas más comunes observadas durante las reacciones iniciales de hipersensibilidad al paclitaxel fueron de tipo cardiovascular (79.4%), respiratorio (73%) y neuromuscular (71.4%). Estos hallazgos resaltan la importancia de una vigilancia estrecha y de la intervención oportuna durante las fases iniciales de la administración de quimioterapia.

### **Protocolo de desensibilización farmacológica: modelo de 12 pasos y 3 bolsas**

Los protocolos de desensibilización farmacológica se han empleado ampliamente como una estrategia segura y eficaz para la reintroducción de

medicamentos que previamente causaron reacciones de hipersensibilidad. Estos protocolos promueven el desarrollo de una tolerancia temporal mediante el aumento progresivo de la concentración del fármaco a lo largo del tiempo. (40-42)

En nuestro estudio se aplicó el protocolo estandarizado de desensibilización de 12 pasos y 3 bolsas descrito por Mariana Castells et al. (40).

Los tiempos de infusión reportados en la literatura para este protocolo varían de 2–3 horas hasta 7.8 horas. (51-64)

Como se mencionó previamente, la tasa de éxito para la desensibilización a taxanos en nuestra población fue del 100%, en comparación con los reportes internacionales que refieren tasas entre 98–100%; por lo tanto, concluimos que estos protocolos son seguros y eficaces para las pacientes. (51-64)

Aunque existen diferencias en los esquemas de premedicación, la mayoría de los estudios publicados incluyen el uso de esteroides (como dexametasona administrada horas antes de la desensibilización), antihistamínicos H1 (difenhidramina o hidroxicina) y antihistamínicos H2 (famotidina o ranitidina).

Algunos autores incorporan además lorazepam, montelukast, ondansetrón y/o aspirina según sea necesario, en presencia de ansiedad, síntomas respiratorios, náusea o vómito durante reacciones iniciales previas. (51-64)

De manera similar, en nuestro estudio implementamos el esquema de premedicación propuesto por Castells et al., con un excelente control de los síntomas clínicos durante la desensibilización.

## **Reacciones de hipersensibilidad durante la desensibilización**

Las reacciones de hipersensibilidad durante la desensibilización

(BTR, *Breakthrough Reactions*) se refieren a los eventos alérgicos que ocurren a pesar de que la paciente se encuentra bajo un protocolo de desensibilización a un fármaco específico.

En este estudio, analizamos los eventos adversos ocurridos durante la desensibilización con paclitaxel en pacientes con cánceres ginecológicos.

De un total de 333 procedimientos de desensibilización con paclitaxel, la incidencia de BTR fue del 11.1%.

La mayoría de las reacciones fueron moderadas (57.1%), seguidas de leves (28.6%) y, con menor frecuencia, severas (14.3%).

Estos hallazgos son consistentes con el estudio multicéntrico de Sloane et al., el cual también reportó que la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas, siendo los eventos severos poco frecuentes. (65)

En concordancia con ello, los síntomas más frecuentes en nuestra cohorte fueron los cardiovasculares y respiratorios, descritos también como manifestaciones predominantes en dicho estudio.

Al comparar nuestros resultados con los de Castells et al. La tasa de BTR en nuestra cohorte se ubicó dentro del rango inferior de los datos previamente reportados para taxanos. (66)

Asimismo, confirmamos que la mayoría de las reacciones fueron clínicamente manejables y no requirieron la suspensión definitiva del fármaco.

En cuanto al manejo, todas las pacientes de nuestra serie recibieron hidratación intravenosa, adrenalina fue necesaria en el 57.1% de los casos, y oxigenoterapia en el 28.6%.

Los antihistamínicos y acetaminofén se utilizaron en una menor proporción (14.3% cada uno), en concordancia con los enfoques terapéuticos reportados en la literatura, donde la combinación de líquidos, adrenalina, antihistamínicos y medidas de soporte constituye la base del manejo agudo.

En conjunto, estos resultados refuerzan la evidencia existente de que la desensibilización rápida con paclitaxel es una estrategia segura y eficaz, que permite completar el tratamiento en pacientes con cáncer ginecológico con antecedentes de hipersensibilidad.

### **Toxicidades no mediadas por mecanismos inmunológicos**

En los tres subgrupos (cáncer de ovario, endometrio y cérvix), la mayoría de los eventos adversos relacionados con el tratamiento sistémico fueron de grado <3.

Se observaron algunas excepciones, por ejemplo, la anemia grado 3 fue el evento más frecuente en el grupo control de cáncer de endometrio, mientras que la neutropenia grado 3 fue la más común en el grupo control de cáncer de ovario. En general, la anemia ocurrió con mayor frecuencia en el grupo control que en el grupo experimental (42.9% vs. 8.3%).

La intervención de desensibilización con paclitaxel no incrementó las toxicidades relacionadas con la quimioterapia, lo cual concuerda con los resultados de estudios previos sobre protocolos de desensibilización que respaldan su seguridad (Castells et al., 2008; Sloane et al., 2016; Castells y Sancho-Serra et al., 2020), todos ellos reportando tasas de seguridad y eficacia superiores al 90%. (67-69).

## **Reducción de dosis**

En los subgrupos de cáncer de endometrio y cáncer de ovario, se observó una diferencia notable en las reducciones de dosis: 8.3% (control) vs. 28.6% (casos) y 2.9% (control) vs. 22.2% (casos), respectivamente.

Este hallazgo no se observó en cáncer de cérvix, posiblemente debido a las diferencias estadísticamente significativas en la edad entre los grupos control y experimental: cáncer de endometrio: 50 años vs. 63.1 años; cáncer de ovario: 56 años vs. 65 años; cáncer de cérvix: 45.7 años vs. 44.8 años

Kalsi et al. y Hurria et al. han reportado que las reducciones de dosis y las tasas de toxicidad pueden aumentar hasta un 50% en pacientes mayores de 60 años (70-71).

## **Comparación con estudios pivote de quimioterapia**

Los estudios pivote que evaluaron la quimioterapia doblete (platino–paclitaxel) han reportado toxicidades comparables a las observadas en nuestro grupo control.

Kitagawa et al. documentaron anemia grado 3 en 44%, trombocitopenia en 24%, infecciones en 4–8% y neutropenia grado 3 en 76.2% de las pacientes. Estas tasas de toxicidad hematológica fueron superiores a las observadas en nuestro estudio de cáncer de cérvix avanzado (72).

En el estudio RUBY (cáncer de endometrio avanzado), el grupo control reportó anemia grado 3 en 16% de las pacientes y hasta 9.3% de discontinuación del tratamiento (73).

En cuanto a los esquemas semanales, el ensayo MITO-7 de Pignata et al. en cáncer de ovario metastásico reportó anemia grado 3 en 8% y neutropenia en 26% de las pacientes <sup>(74)</sup>.

Nuestro estudio mostró tasas más bajas de anemia y neutropenia en comparación con los ensayos pivote, e incluso tasas aún menores en el grupo desensibilizado.

Una posible explicación para la reducción de toxicidades hematológicas observada con la desensibilización es que los taxanos se administran de forma fraccionada y sostenida, lo que podría disminuir la concentración máxima plasmática ( $C_{max}$ ) del fármaco y, en consecuencia, atenuar su toxicidad.

Estudios previos con paclitaxel han demostrado que una concentración máxima  $>0.05 \mu\text{M}$  se asocia con un mayor riesgo de neuropatía inducida por paclitaxel (OR 2.26) <sup>(75)</sup>.

Esto concuerda con nuestros hallazgos, en los que observamos neuropatía sensorial grado 3 en 16.7% (control) vs. 4.2% (desensibilizadas) en pacientes con cáncer de endometrio, y 5.9% (control) vs. 0% (desensibilizadas) en cáncer de cérvix.

### **Interrupción del tratamiento**

Es importante destacar que los ensayos clínicos pivote reportaron la categoría de “suspensión del tratamiento por toxicidades relacionadas con el fármaco”; sin embargo, no especificaron cuáles de esas interrupciones fueron atribuibles a reacciones de hipersensibilidad (RHS).

En nuestro estudio, la suspensión del tratamiento ocurrió en dos pacientes, ambas debido a infección grado 3. En consecuencia, una mayor proporción de pacientes logró continuar con el esquema de tratamiento preferido.

## **Resultados oncológicos**

El objetivo principal de este estudio fue demostrar la no inferioridad de la supervivencia libre de eventos (SLE). Este objetivo se cumplió, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en comparación con el grupo control. Sin embargo, en el subgrupo de cáncer de cérvix, se observó una ventaja estadísticamente significativa en el grupo desensibilizado (no alcanzada vs. 12.5 meses;  $p = 0.025$ ).

Para la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP), no se detectaron diferencias estadísticamente significativas, lo que confirma que la desensibilización con paclitaxel no afecta negativamente los desenlaces oncológicos.

En la actualidad, el pilar del tratamiento sistémico para los tumores ginecológicos continúa siendo la quimioterapia basada en platinos combinada con taxanos, como se demostró en los ensayos pivote GOG-111, GOG-209 y GOG-169, (76-78) cuyos resultados oncológicos son consistentes con los nuestros.

En el ensayo MITO-7, que evaluó cáncer de ovario avanzado con el esquema carboplatino–paclitaxel semanal versus cada tres semanas, la SLP reportada fue de 17.3 meses para el esquema cada tres semanas y 18.3

meses para el esquema semanal, con una probabilidad estimada de supervivencia global a 24 meses del 78% (74).

En el estudio RUBY, que analizó cáncer de endometrio avanzado con la adición de dostarlimab, el grupo control reportó una SLP a 24 meses del 18% y una SG del 54% (73).

En un estudio comparable con la adición de pembrolizumab, Eskander et al. (NRG-GY018) reportaron en el grupo control una SLP a 12 meses de 8.7 meses (79).

En cáncer de cérvix, el ensayo GOG-240 evaluó la adición de bevacizumab a un esquema de primera línea basado en paclitaxel. En el grupo control, los resultados a 12 meses mostraron una SLP de 5.9 meses y una SG de 13.3 meses (80).

## **Consideraciones teóricas sobre la desensibilización**

Existen diversas hipótesis que pueden explicar el impacto potencial de la desensibilización en oncología:

### **1. Mantenimiento de la terapia activa**

La desensibilización permite que las pacientes continúen recibiendo el fármaco activo sin necesidad de cambiar a esquemas menos eficaces, asegurando así un mayor control tumoral.

### **2. Efectos de la premedicación**

Los medicamentos utilizados durante la desensibilización podrían atenuar la inflamación sistémica protumoral, mejorando la tolerancia al tratamiento y reduciendo las interrupciones terapéuticas.

### 3. Preservación del esquema base y retratamiento

La desensibilización posibilita la continuidad de los esquemas basados en platino–taxano en pacientes que permanecen sensibles a estos agentes, facilitando su reutilización como estrategia de retratamiento.

### 4. Ventajas operativas

Las pacientes sometidas a desensibilización son manejadas en unidades especializadas, con monitorización más estrecha, detección temprana y corrección de toxicidades, y mayor adherencia terapéutica.

### 5. Implicaciones en el microambiente tumoral (TME)

Los resultados oncológicos observados plantean interrogantes sobre posibles cambios inmunológicos y microambientales asociados a las RHS:

¿Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) potencian señales de muerte celular inmunogénica o aumentan la presentación de antígenos, favoreciendo mejores respuestas al tratamiento?

¿La activación de mastocitos y del complemento durante las RHS se correlaciona con mayores niveles de linfocitos infiltrantes tumorales (TILs)?

¿Podría producirse una modulación de puntos de control inmunológico (por ejemplo, sobreexpresión de PD-L1) posterior a las RHS, incrementando la sensibilidad a la inmunoterapia?

¿Las firmas genómicas basadas en ARN (quimiocinas, vías del interferón, etc.) en muestras tumorales post-RHS podrían predecir la respuesta oncológica?

## **CAPÍTULO IX. CONCLUSIONES.**

El estudio de casos y controles sobre desensibilización confirma nuestra hipótesis: en pacientes con tumores ginecológicos avanzados no se observó una diferencia estadísticamente significativa en los resultados oncológicos, ni un aumento en la toxicidad no inmunomediada. Asimismo, confirmamos, al igual que en estudios previos, la seguridad de los protocolos de desensibilización, los cuales permitieron que las pacientes continuaran su tratamiento oncológico según las indicaciones del equipo de oncología médica.

Este estudio, además, nos permitió identificar nuevas hipótesis para investigaciones futuras sobre el impacto de la desensibilización en el microambiente tumoral, la concentración de los quimioterapéuticos y su toxicidad.

## CAPÍTULO X. BIBLIOGRAFIA

1. Suneja, G., & Viswanathan, A. (2020). Gynecologic malignancies. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 34(1), 71–89. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.08.018>
2. Melamed, N., Baschat, A., Yinon, Y., Athanasiadis, A., Mecacci, F., Figueras, F., Berghella, V., Nazareth, A., et al. (2021). FIGO initiative on fetal growth: Best practice advice. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 152(Suppl 1), 3–57. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>
3. Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R., & Winchester, D. P. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 93–99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
4. O'Shea, A. S. (2022). Clinical staging of ovarian cancer. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 2424, pp. 3–10). [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1956-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1956-8_1)
5. Siegel, R. L., Kratzer, T. B., Giaquinto, A. N., Sung, H., & Jemal, A. (2025). Cancer statistics, 2025. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 75(1), 10–45. <https://doi.org/10.3322/caac.21871>
6. Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2). (2019). <https://epi.grants.cancer.gov/eccc/>
7. National Cancer Institute. (2025). Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
8. International Agency for Research on Cancer. (2023). *Cancer Today*. World Health Organization.
9. Bahena González, A., Isla Ortiz, D., Trejo Durán, E., Arango Bravo, E., Cano Blanco, C., Morales Vásquez, F., et al. (2023). Oncoguía de cáncer de endometrio. *Lat Am J Clin Sci Med Technol*, 5, 194–205.
10. Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
11. Gobierno de México. Secretaría de Salud. (2019). *Hoja de datos sobre cáncer de cuello uterino*. <https://www.gob.mx/>
12. Gallardo-Rincón, D., Morán-Mendoza, A., Maffuz-Aziz, A., Gómez-García, E. M., Ruvalcaba-Limón, E., Garnica-Jaliffe, G., et al. (2018). Cuarto Consenso Nacional de Cáncer de Ovario. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 17(Supl 2), 3–59. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.M18000155>
13. Mosca, L., Ilari, A., Fazi, F., Assaraf, Y. G., & Colotti, G. (2021). Taxanes in cancer treatment. *Drug Resistance Updates*, 54, 100742. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2020.100742>
14. Markman, M. (2003). Paclitaxel and docetaxel: some real differences. *Oncology (Williston Park)*, 17(12), 17–21.
15. Gradishar, W. J., et al. (2005). Albumin-bound paclitaxel vs castor oil-based paclitaxel. *Journal of Clinical Oncology*, 23(31), 7794–7803.
16. Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., et al. (2022). Event-free survival with pembrolizumab in early TNBC. *New England Journal of Medicine*, 386(6), 556–567.
17. Fisher, B., Jeong, J. H., Anderson, S., Bryant, J., & Wolmark, N. (2005). Paclitaxel after AC. *Journal of Clinical Oncology*, 23(22), 5164–5170.
18. Cortes, J., Cescon, D. W., Rugo, H. S., et al. (2020). KEYNOTE-355. *The Lancet*, 396(10265), 1817–1828.
19. Yoshida, T., Tamura, K., Hasegawa, T., et al. (2017). Paclitaxel vs sorafenib-paclitaxel. *BMC Cancer*, 17, Article 4992.
20. McCormack, M., Gallardo-Rincón, D., et al. (2024). INTERLACE trial. *The Lancet*, 404, 1525–1535.
21. Monk, B. J., Tewari, K. S., Colombo, N., Dubot, C., Cáceres, M. V., Hasegawa, K., et al. (2021). Pembrolizumab for metastatic cervical cancer. *New England Journal of Medicine*, 385(20), 1856–1867.

22. de Boer, S. M., Powell, M. E., Mileschkin, L., et al. (2018). PORTEC-3. *The Lancet Oncology*, 19(3), 295–309.
23. Makker, V., Steen, S.-N., Santin, A. D., et al. (2023). NRG-GY018. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302312>
24. Oaknin, A., Bilbao, C., González-Martín, A., et al. (2023). RUBY trial. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216334>
25. Bell, J., Brady, M. F., Young, R. C., et al. (2006). 3 vs 6 ciclos de carboplatino-paclitaxel. *Gynecologic Oncology*, 102(3), 432–439.
26. Burger, R. A., Brady, M. F., Bookman, M. A., et al. (2011). Bevacizumab en ovario. *New England Journal of Medicine*, 365(26), 2473–2483.
27. Pujade-Lauraine, E., Ledermann, J. A., Selle, F., et al. (2020). BROCADE3. *The Lancet Oncology*, 21, 1269–1282.
28. Aronson, J. K., & Ferner, R. E. (2003). Adverse drug reactions. *The Lancet*, 362(9394), 1255–1259.
29. Tsao, L. R., Young, F. D., Otani, I. M., & Castells, M. C. (2022). Hypersensitivity reactions to platinum agents and taxanes. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 62(3), 432–448.
30. Castells, M. (2017). Drug hypersensitivity and anaphylaxis: The role of desensitizations. *Frontiers in Immunology*, 8, 1472.
31. Castells, M. C., Tennant, N. M., Sloane, D. E., et al. (2008). Rapid desensitization to chemotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(3), 574–580.
32. Sloane, D., Govindarajulu, U., Harrow-Mortelliti, J., et al. (2016). Rapid drug desensitization. *JACI: In Practice*, 4(3), 497–504.
33. Cardona, V., Ansotegui, I. J., Ebisawa, M., et al. (2020). WAO anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organization Journal*, 13, 100472.
34. Brown, S. G. A. (2004). Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(2), 371–376.
35. National Cancer Institute. (2017). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0*.
36. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., et al. (2009). RECIST 1.1. *European Journal of Cancer*, 45(2), 228–247.
37. Caiado, J., Brás, R., Paulino, M., Costa, L., & Castells, M. (2020). Rapid desensitization to antineoplastic drugs. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 125(3), 325–333.e1.
38. Caiado, J., & Castells, M. C. (2021). Drug desensitizations for chemotherapy. *Current Allergy and Asthma Reports*, 21(6), 37.
39. Villarreal-González, R. V., Vidal-Gutiérrez, O., Martínez-Moyano, J. A., et al. (2024). Oncologic effectiveness after desensitization. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. <https://doi.org/10.1177/10781552241269766>
40. Buskwofie, A., David-West, G., & Clare, C. A. (2020). Review of cervical cancer. *Journal of the National Medical Association*, 112(2), 229–232.
41. Olusola, P., Banerjee, H. N., Philley, J. V., & Dasgupta, S. (2019). HPV-associated cervical cancer. *Cells*, 8(6), 622.
42. Rolfe, M., Gegeckas, C., Turner, S., & Orr, J. W. Jr. (2021). Predictors of carboplatin HSR. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 27(7), 1704–1709.
43. Zwimpfer, T. A., Scherer, K., Schötzau, A., et al. (2024). Desensitization in gynecological cancers. *Cancer Medicine*, 13(1), e6840.
44. Tai, Y.-H., Tai, Y.-J., Hsu, H. C., et al. (2017). Risk factors for carboplatin hypersensitivity. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 800.
45. Horita, N., Miyagi, E., Mizushima, T., et al. (2021). Severe anaphylaxis to chemotherapy. *Cancer Medicine*, 10(20), 7174–7183.
46. Lee, C. W., Matulonis, U. A., & Castells, M. C. (2005). Rapid desensitization protocol. *Gynecologic Oncology*, 99(2), 393–399.
47. Gottlieb, G. R., Bordoni, R. E., Lawhead, R. A., & Feinberg, B. A. (2010). Outpatient desensitization. *Community Oncology*, 7(10), 452–457.

48. Sánchez-Muñoz, A., Jiménez, B., García-Tapiador, A., et al. (2011). Cross-sensitivity between taxanes. *Clinical and Translational Oncology*, 13(12), 904–906.
49. Gottlieb, G. R., Lawhead, R. A., & Sexton, C. (2013). Rapid desensitization regimen. *Community Oncology*, 10, 42–46.
50. Kuo, J., Hawkins, C., & Yip, D. (2014). Outcomes of desensitisation protocols. *Internal Medicine Journal*, 44(5), 441–442.
51. Goksel, O., Goksel, T., Cok, G., et al. (2015). Hypersensitivity to chemotherapeutics. *International Journal of Clinical Oncology*, 20(2), 395–404.
52. Picard, M., Pur, L., Caiado, J., et al. (2016). Risk stratification in taxane HSR. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(4), 1154–1164.e12.
53. Lee, J. H., Moon, M., Kim, Y. C., et al. (2020). One-bag desensitization protocol. *JACI: In Practice*, 8(2), 696–703.
54. Kang, Y., Kwon, O. Y., & Jung, H., et al. (2019). Breakthrough reactions during desensitization. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 123(1), 48–56.e1.
55. Kendirlian, R., Gümüşburun, R., Çerçi, P., et al. (2019). Rapid desensitization retrospective study. *International Archives of Allergy and Immunology*, 179(2), 114–122.
56. Sloane, D., Govindarajulu, U., Harrow-Mortelliti, J., et al. (2016). HSR to taxanes multicenter study. *JACI: In Practice*, 4(1), 164–172.e1.
57. Castells, M., Matulonis, U. A., Horton, T. M., et al. (2022). Desensitization to platinum and taxanes. *Gynecologic Oncology*, 166(3), 542–549.
58. Hurria, A., Togawa, K., Mohile, S. G., et al. (2011). Predicting chemotherapy toxicity in older adults. *Journal of Clinical Oncology*, 29(25), 3457–3465.
59. Kalsi, T., Babic-Illman, G., Ross, P. J., et al. (2014). Geriatric assessment & chemo tolerance. *British Journal of Cancer*, 111(8), 1529–1538.
60. Kitagawa, R., Katsumata, N., Shibata, T., et al. (2015). JCOG0505. *Journal of Clinical Oncology*, 33(19), 2129–2135.
61. Mirza, M. R., Chase, D. M., Slomovitz, B. M., et al. (2023). Dostarlimab for endometrial cancer. *New England Journal of Medicine*, 388(23), 2145–2158.
62. Pignata, S., Scambia, G., Katsaros, D., et al. (2014). MITO-7 trial. *The Lancet Oncology*, 15(4), 396–405.
63. Hertz, D. L., Kidwell, K. M., Vangipuram, K., et al. (2018). Paclitaxel levels predict neuropathy. *Clinical Cancer Research*, 24(15), 3602–3610.
64. Piccart, M. J., Bertelsen, K., James, K., et al. (2000). Cisplatin-paclitaxel vs cisplatin-cyclophosphamide. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(9), 699–708.
65. Miller, D. S., Filiaci, V. L., Mannel, R. S., et al. (2020). GOG0209. *Journal of Clinical Oncology*, 38(33), 3841–3850.
66. Moore, D. H., Blessing, J. A., McQuellon, R. P., et al. (2004). Cisplatin + paclitaxel vs cisplatin in cervix cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 22(16), 3113–3119.
67. Eskander, R. N., Westin, S. N., Coleman, R. L., et al. (2023). Pembrolizumab + chemo in endometrial cancer. *New England Journal of Medicine*, 389(18), 1634–1646.
68. Tewari, K. S., Sill, M. W., Penson, R. T., et al. (2017). Bevacizumab in advanced cervical cancer. *The Lancet*, 390(10103), 1654–1663.

