

Patrono, María Guadalupe

Target terapéutico en cáncer de cuello uterino: revisión sistemática y meta-análisis

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2020

Cita sugerida: Patrono MG. Target terapéutico en cáncer de cuello uterino: revisión sistemática y meta-análisis [tesis de maestría] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2020 [citado AAAA MM DD]. 56 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20211117102744/tesis-patrono-maria.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



Target terapéutico en cáncer de cuello uterino. Revisión sistemática y meta-análisis

por

Maestrando: María Guadalupe Patrono
Médica asociada al Servicio de Ginecología del Hospital Italiano.
Maestría de investigación clínica 2015.

Dirigida y tutorada por Valeria Vietto
Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires
Departamento de Investigación, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires

Presentado en cumplimiento con los requisitos para la obtención del título de Maestría en
Investigación Clínica

ante el

Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires

Buenos Aires
Septiembre 2020

©Copyright María Guadalupe Patrono, 2020

Índice

Resumen	3
Introducción	4
Material y métodos	5
Resultados	8
Discusión	22
Conclusión	24
Anexos	
Anexo I: Estrategia de búsqueda.	25
Anexo II: Estudios excluidos.	26
Anexo III: Herramienta de evaluación de la calidad metodológica de los estudios utilizada en esta revisión	35
Anexo IV: Figuras.	37
Referencias bibliográficas	48

Agradecimientos

A mis co-revisores, María Florencia Calvo, Juan Franco y Valeria Vietto quienes colaboraron durante todo el proceso de diseño y ejecución de este trabajo.

A Virginia Garrote y Camila Escobar del Centro Cochrane y la Biblioteca Central del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, quien diseñó y ejecutó las estrategias de búsqueda y contribuyó con la recuperación de los textos completos.

Resumen

Introducción. En la actualidad, no se dispone de terapias dirigidas como tratamiento estándar primario del cáncer cérvico-uterino (CCU), ni se conoce la prevalencia de las mutaciones o target terapéuticos para realizar un tamizaje y posibilitar algún tipo de terapéutica dirigida.

Objetivo. Estimar la prevalencia de target terapéuticos o potenciales target terapéuticos en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y las vías PI3K/Akt/mTOR y Ras/Raf/MAPK, en los tumores de pacientes con diagnóstico de CCU tanto su expresión génica como en superficie.

Métodos. Para esta revisión sistemática se realizó una búsqueda en MEDLINE(Ovid), CENTRAL, LILACS, SCOPUS, en los registros de ensayos clínicos Clinicaltrials.gov, ICRTP y RENIS (hasta Septiembre 2019), y fuentes de literatura gris. Además se revisaron las listas de referencias de los estudios incluidos y los resúmenes de congresos más relevantes de la especialidad en los últimos 5 años. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y cuasi-aleatorizados, estudios observacionales de cohorte, casos y controles y corte transversal en idioma inglés o español que describieron la prevalencia de target terapéuticos reportados en el tumor de las pacientes con CCU. Dos revisores independientes seleccionaron los ensayos, evaluaron su elegibilidad y su calidad, y extrajeron los datos. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o consulta con un tercer autor.

Resultados. Se incluyeron 74 estudios con 7.862 participantes. Se observó una elevada inconsistencia entre los estudios. Cuarenta y cinco estudios (61%, 3.605 participantes) informaron cambios de EGFR, con tasas de positividad (TP) que variaron entre 4 y 100%. Veinte estudios (27%, 2.993 participantes) informaron alteraciones de PI3K, con TP fue variables entre 6 y 81%. Veintitrés estudios (31%, 2.983 participantes) informaron alteraciones del Ras, con TP variables entre 0 y 82%. Seis estudios (8%, 349 participantes) informaron alteraciones del Raf con TP variables entre 0 y 14%), seis estudios (8%, 1.106 participantes) informaron alteraciones del Akt, con TP entre 4 y 94%, dos estudios (2,7%, 134 participantes) informaron alteraciones en mTor (TP 3 y 61%, respectivamente), y un estudio (1,3%, 105 participantes) informó del Mapk (TP 68%).

Conclusiones. Los target terapéuticos más frecuentemente estudiados fueron el EGFR y las vías del PI3K y el RAs. Para el Ras se detectaron como fuentes de inconsistencia la mayor tasa de positividad en la histología escamosa y cuando se utilizaron pruebas de detección no genómicas, sin encontrar características clínicas que pudieran explicar la sustancial heterogeneidad observada en el resto de los marcadores evaluados. A pesar de la buena calidad en general de los estudios identificados, la confianza en las estimaciones sumarias de prevalencia de estos blancos terapéuticos o potencialmente terapéuticos es baja, y la generalizabilidad de los resultados a la población general de pacientes con diagnóstico de CCU es incierta.

Palabras clave (DECS): Neoplasias del Cuello Uterino , Mutación, Prevalencia.

Introducción

El cáncer cérvico-uterino (CCU) es el segundo cáncer más diagnosticado en las mujeres en los países en desarrollo. En la Argentina, se diagnostican alrededor de 4.400 casos nuevos y mueren aproximadamente 1.800 mujeres a causa de esta enfermedad cada año. En el mundo, en el año 2018, 570.000 mujeres fueron diagnosticadas de CCU y 311.000 murieron por esta causa, siendo el cuarto en frecuencia entre las mujeres y también el cuarto como causa de muerte. Aproximadamente el 84% de todos cánceres de cuello uterino y el 88% de todas las muertes causadas por el cáncer ocurrió en países de menores recursos [1,2].

Los virus del papiloma humano (HPV, por sus iniciales en inglés) están bien caracterizados como factores necesarios para el desarrollo del CCU. La complementación de la citología cervical, conocida como Papanicolaou, con la prueba de HPV ha ayudado a mejorar la detección y el tratamiento de lesiones precursoras, y sobre todo, a identificar a aquellas pacientes con mayor riesgo de desarrollar un cáncer cervical[1].

El tratamiento estándar para las mujeres con cáncer cervical en su fase inicial (Estadios FIGO IA y IB) consiste en la cirugía radical o la radioquimioterapia concurrente. Los índices de supervivencia son similares en las dos modalidades de tratamiento, y la elección de la terapia se basa en los perfiles de efectos colaterales, los factores pronósticos relacionados con la paciente, la preferencia de la paciente o del médico, y el acceso a las opciones terapéuticas[3]. En los estadios avanzados se utilizan la quimioterapia neoadyuvante o la radioquimioterapia con resultados semejantes[3,4].

Los factores pronósticos generales del CCU incluyen el tamaño tumoral, su histología (escamoso, adenocarcinoma, adenoescamoso), la invasión profunda del miocérvix, la presencia de invasión linfovascular, la afección de los parametrios y la presencia de metástasis a nivel ganglionar. En aquellas pacientes operadas estos factores determinan la necesidad o no de tratamiento adyuvante. Clásicamente se considera al estadio tumoral y la presencia de metástasis ganglionares como los factores pronósticos más relevantes. Luego de la cirugía, aquellas pacientes con ganglios linfáticos pelvianos negativos tienen una supervivencia a los cinco años de 88 a 96 %, en comparación con 50 a 74 % en quienes tienen ganglios metastásicos [4–6].

Sin embargo, el tratamiento del cáncer está en constante evolución desde el advenimiento de las terapias dirigidas. La construcción de perfiles genéticos podría predecir la sensibilidad o resistencia a estas terapias y facilitar una atención personalizada a cada paciente. La identificación de alteraciones genéticas o target terapéutico puede orientar en la terapia con agentes moleculares, además de aportar información sobre el pronóstico de la enfermedad[3,7,8].

En 1997 la Administración Federal de Medicamentos de los EE.UU. (FDA) aprobó la primera terapia target: rituximab (Rituxan®), para tratar a pacientes con linfoma no Hodgkin de células B que no responden a otros tratamientos. Actualmente, numerosos tumores como el cáncer de hígado, próstata, pulmón, melanoma, mama y ovario, entre otros, cuentan con terapias target, las cuales han demostrado beneficios con respecto al tiempo libre a la recaída. Con respecto al CCU, en el año 2019 se publicó uno de los primeros trabajos en pacientes con cáncer de cérvix recaído utilizando un anticuerpo monoclonal, Pembrolizumab, selectivo para el ligando PDL1[9].

En la actualidad, no se dispone de terapias dirigidas como tratamiento estándar primario, ni se conoce la prevalencia de las mutaciones o target terapéuticos para realizar un tamizaje y posibilitar algún tipo de terapéutica dirigida. La identificación de los target terapéuticos más frecuentes en las pacientes con CCU es necesaria para el desarrollo de baterías de detección de marcadores terapéuticos y pronósticos que puedan utilizarse en la práctica clínica para guiar el tratamiento oncológico más adecuado en cada paciente.

El objetivo de esta revisión sistemática fue estimar la prevalencia de target terapéuticos o potenciales target terapéuticos en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y las vías PI3K/Akt/mTOR y Ras/Raf/MAPK, en los tumores de pacientes con diagnóstico de CCU tanto su expresión génica como en superficie.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con los lineamientos metodológicos del manual para revisiones sistemáticas de estudios observacionales del Instituto Johanna Briggs[10,11] y la guía de reporte de revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA)[12]. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires y registrado en la base de protocolos de revisiones sistemáticas PROSPERO (ID CRD42017067538).

Métodos relacionados con la búsqueda

La búsqueda se realizó en las bases de datos electrónicas MEDLINE(Ovid), CENTRAL, LILACS, SCOPUS y en los registros de ensayos clínicos Clinicaltrials.gov, ICRTTP y RENIS hasta septiembre de 2019. La estrategia de búsqueda fue diseñada y ejecutada por una bibliotecaria especializada en búsqueda sistemática. En el Anexo I se adjunta la estrategia diseñada para la base de datos MEDLINE(Ovid), que luego fue adaptada al resto de las bases de datos.

Además se realizaron búsquedas en fuentes de literatura gris, a través de Google Scholar y OpenGrey, se revisaron las listas de referencias de los estudios incluidos y se revisaron manualmente los resúmenes de congresos más relevantes de la especialidad en los últimos 5 años: Annual Meeting of the American Society of Gynecologic Oncologist, Annual Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, Annual Meeting of European Society of Medical Oncology y Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.

Criterios de selección de los estudios

Se incluyeron estudios con diseño de ensayo clínico aleatorizado o cuasi-aleatorizado, de cohorte prospectiva o retrospectiva, casos y controles y corte transversal que evaluaron la presencia al menos uno de los blancos terapéuticos de interés para esta revisión en los tumores de pacientes de cualquier edad con diagnóstico de CCU primario de histología escamosa, adeno-escamosa o adenocarcinoma, en cualquier estadio. Se excluyeron los estudios en pacientes con recurrencias de CCU, los que evaluaban la expresión de los

blancos terapéuticos de interés en líneas de cultivo celular comerciales (tipo HeLa), aquellos en los cuales no fue posible obtener los datos necesarios para estimar la proporción de pacientes que presentaban positividad para los blancos terapéuticos en estudio, y los reportados en idioma diferente al inglés o español.

Se consideró positiva tanto la expresión en superficie como la amplificación génica intracelular. Los target que se investigaron fueron los siguientes: receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), vías de PI3K / Akt / mTOR y Ras / Raf / MAPK, con o sin tipificación del virus HPV.

Procedimientos para la selección de los estudios

El proceso de selección fue realizado por dos revisores (MGP y MFC) en forma independiente, usando la plataforma en línea COVIDENCE. En una primera etapa se evaluaron los títulos y resúmenes de todas las referencias recuperadas por la estrategia de búsqueda, mientras que en una segunda etapa se evaluaron los textos completos de los estudios considerados relevantes en la etapa anterior. Las discrepancias se resolvieron por consenso o recurriendo a una tercera revisora (VV).

Extracción de datos

La extracción de datos se realizó empleando un formulario electrónico estandarizado diseñado ad-hoc (Formulario Google®), previamente testado por una prueba piloto, en forma independiente por dos revisores (MGP y MFC). Las discrepancias se resolvieron por consenso o recurriendo a una tercera revisora (VV).

Recolectamos los siguientes datos: diseño y objetivo del estudio, idioma, año de publicación, criterios de inclusión y de exclusión, descripción de la población de estudio (número de sujetos, edad de la paciente al diagnóstico, histología tumoral: escamoso, adenoescamoso, adenocarcinoma, estadio de la enfermedad al inicio de la misma de acuerdo a criterio FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), tipo de tratamiento primario recibido. Otras variables adicionales recolectadas con la misma metodología incluyeron: tamaño tumoral, invasión parametrial, invasión profunda del miocervix, invasión linfovascular, metástasis a nivel de los ganglios pelvianos y/o lumboaórticos, tratamiento adyuvante y tipificación de HPV.

El objetivo primario fue la prevalencia de target terapéuticos o potenciales target terapéuticos, definida como positividad, genómica o no genómica, de cualquiera los siguientes marcadores, independientemente del tipo histológico y estadio tumoral: receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), así como las vías del PI3K / Akt / mTOR y Ras / Raf / MAPK.

Estrategias para la síntesis de los datos

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa STATA® (StataCorp, College Station, TX). El porcentaje de variación total entre los estudios debido a heterogeneidad fue evaluado mediante prueba de I^2 , considerando valores entre 0 y 40% como baja, entre 30 y

60% como moderada heterogeneidad, entre 50 y 90 %, sustancial, y entre 75 y 100% como heterogeneidad considerable. Como se esperaba observar una elevada heterogeneidad esperada, se combinaron las proporciones mediante meta-análisis con un modelo de efectos aleatorios, mediante el método de transformaciones de arcoseno doble de Freeman-Tukey [13]. Las estimaciones combinadas se calcularon con un intervalo de confianza del 95%, y se representaron en un diagrama de bosque (*forest plot*). Intentamos explorar la heterogeneidad realizando análisis de subgrupos pre-especificados: tipo de histología y método de prueba (genómicas y no genómicas). Sin embargo, los datos fueron insuficientes para realizar la mayoría de estos análisis o no tuvieron el poder suficiente para detectar diferencias.

Análisis de sensibilidad

Se había contemplado realizar análisis de sensibilidad para explorar la influencia potencial de limitaciones metodológicas de los estudios - riesgo de sesgo de selección y de información - en la proporción de positividad en las pruebas de detección de target terapéuticos, los cuales no fueron realizados debido a que no hubo estudios que fueran calificados como de alto riesgo de sesgo en los dominios mencionados.

Evaluación de sesgo de publicación

En el caso de contar con al menos diez estudios por desenlace, utilizamos gráficos de embudo (*funnel plots*) para evaluar el efecto de estudios pequeños.

Evaluación de la calidad y sesgos de los estudios

Se valoró la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante la aplicación por duplicado y en forma independiente de la herramienta “Evaluación Crítica del Instituto Joanna Briggs para estudios de prevalencia”, adaptada ad-hoc para esta revisión[14,15]. Mediante este instrumento estructurado de 7 preguntas se evaluaron aspectos relacionados con la población y el ámbito (descripción detallada, muestra representativa, muestreo apropiado), la medición estandarizada de los desenlaces, y aspectos estadísticos (como el tamaño muestral apropiado, el uso de técnicas apropiadas para la síntesis de los datos) (ver anexo III).

Resultados

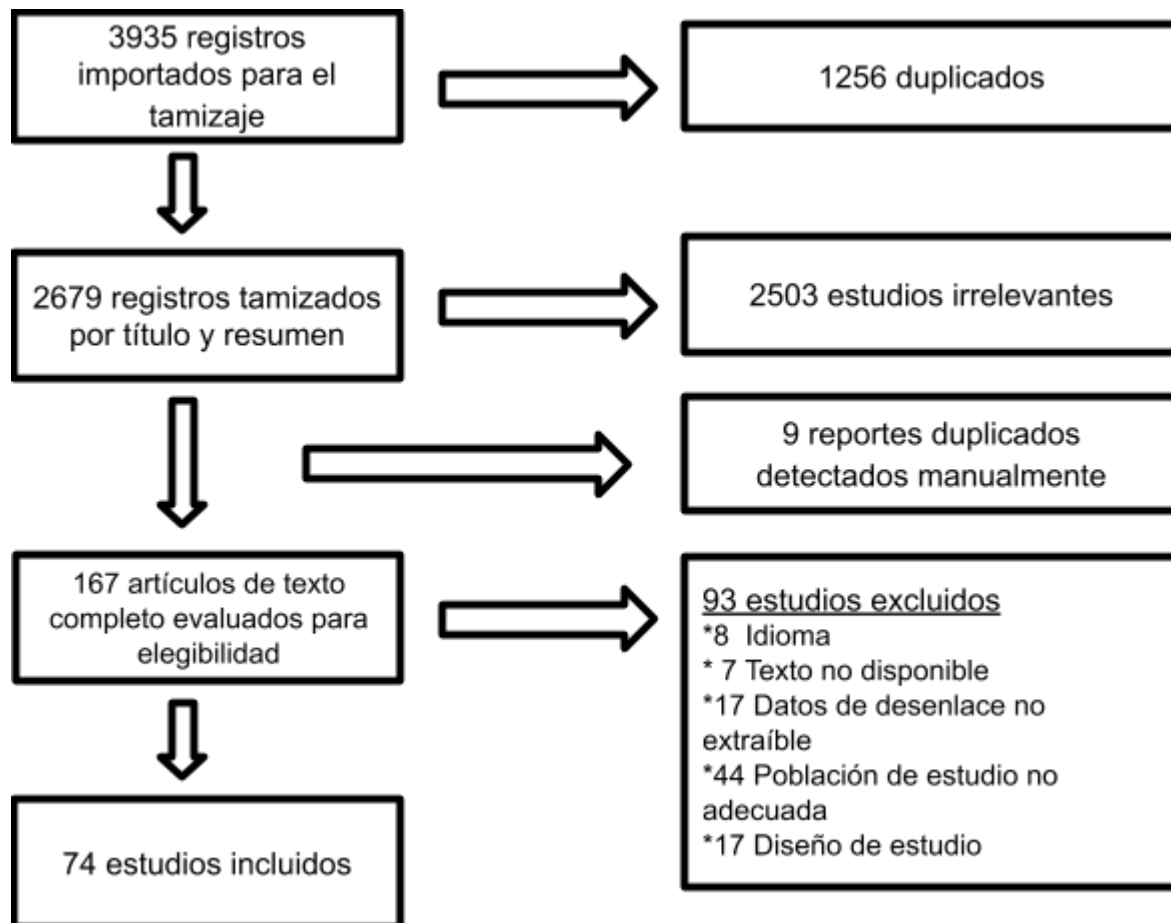
Resultados relacionados con la búsqueda

El proceso de selección de estudios se resumen en la figura 1. Tras ejecutar la estrategia de búsqueda descrita en el anexo I, identificamos 3.935 registros, de los cuales 1.256 fueron duplicados, detectados en forma automática por el programa de manejo de referencias. La búsqueda manual no encontró registros adicionales.

Luego de completar la primera etapa de tamizaje por título y resumen de todas las referencias recuperadas, se seleccionaron 167 registros que fueron evaluados a texto completo. Finalmente, obtuvimos 74 estudios que cumplieron los criterios de inclusión establecidos para nuestra revisión.

El listado completo de los 93 estudios excluidos se puede encontrar en el anexo II. Los motivos de exclusión consistieron en la imposibilidad de recuperar el texto completo, a pesar de los intentos de contacto con sus autores a través de correo electrónico, los diseños inadecuados (como por ej., revisiones sistemáticas o narrativas), las poblaciones de estudio inapropiadas (por ej. detección de mutaciones en células somáticas, tumores de cérvix de otras histologías), los reportes en idioma diferente al inglés o español, y los que no permitían una obtención de datos fidedignos para los objetivos de la revisión.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA que resume el proceso de búsqueda y selección de los estudios.



Características de los estudios incluidos

Los 74 estudios incluidos (ver Tabla 1) fueron publicados entre 1989 y 2019. El diseño del estudio en 39 de ellos (52,7%) fue el corte transversal, 33 (44,6%) fueron estudios observacionales de cohorte y 2 (2,7%), ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 7862 pacientes (mediana 106, intervalo intercuartilo 30 a 110, rango 7 a 854).

Cuarenta y cinco (60,8%) estudios describieron la edad de las participantes, con una media de 49 años (desvío estándar 5,73, rango 39 a 69).

Como objetivo primario del estudio, 57 (77 %) trabajos evaluaron la prevalencia o proporción de mutaciones, 5 (6,7%) la respuesta al tratamiento, 8 (10,8%) el pronóstico oncológico, mientras los 4 restantes (5,4%) tenían otros objetivos, sin aplicabilidad clínica.

El idioma de reporte fue inglés en 71 (96%) estudios, los restantes 3 (4%) fueron recuperados en español. Cuatro estudios (5,4%) fueron multicéntricos, realizados con participantes de varios países, mientras los 70 (94,6%) restantes fueron realizados en un solo país. La población incluida en los estudios primarios fue pacientes con cáncer escamoso, adenocarcinoma o adenoescamoso de cérvix en 64 (86,4%) estudios; mientras que 4 (5,4%) estudios incluyeron además pacientes con lesiones precursoras, 5 (6,7%)

estudios, pacientes con otros cánceres de origen ginecológico (incluido el cáncer de mama), y un estudio, pacientes con otros tumores sólidos (como páncreas y colon, entre otros).

En 7 (9,4%) estudios, con un total de 752 pacientes, no se pudo extraer datos sobre la histología tumoral. Del resto de los estudios, con un total de 6.886 (87,6%) pacientes, 5.377 (68,4%) correspondieron a histología escamosa, 1.115 (14,2%) a adenocarcinoma, y 394 (5%) a adenoescamoso.

Treinta y siete (50%) estudios describieron el tipo de tratamiento recibido por las participantes, ya sea quimio-radioterapia, quimioterapia neoadyuvante o cirugía. Cuarenta y dos (56,7%) estudios describieron datos relacionados con el pronóstico oncológico de las participantes, como sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global. Veintidós (29,7%) estudios describieron el estatus de HPV de las participantes.

En seis (8,1 %) estudios incluidos los autores declararon sus conflictos de interés, en 26 (35,1%) manifestaron no poseerlos, mientras que el resto no se menciona esa información. En relación a la fuente de financiamiento, esta no fue declarada en cinco (9,5 %) estudios, mientras que el resto fue financiado por capitales públicos (10,2 %), privados (10,2 %), o en forma mixta (71,6 %), mediante fondos provenientes de universidades, laboratorios o becas.

Calidad metodológica de los estudios incluidos

En todos los estudios incluidos (100%) la muestra fue representativa de la población diana (criterio 1), es decir, se incluyeron pacientes con CCU de las histologías establecidas *a priori* (escamosa, adenocarcinoma o adenoescamosa) y la mayoría de los estudios (97%) reclutó a los sujetos de manera apropiada (criterio 2), por lo cual se consideró que el riesgo de sesgo de selección fue bajo.

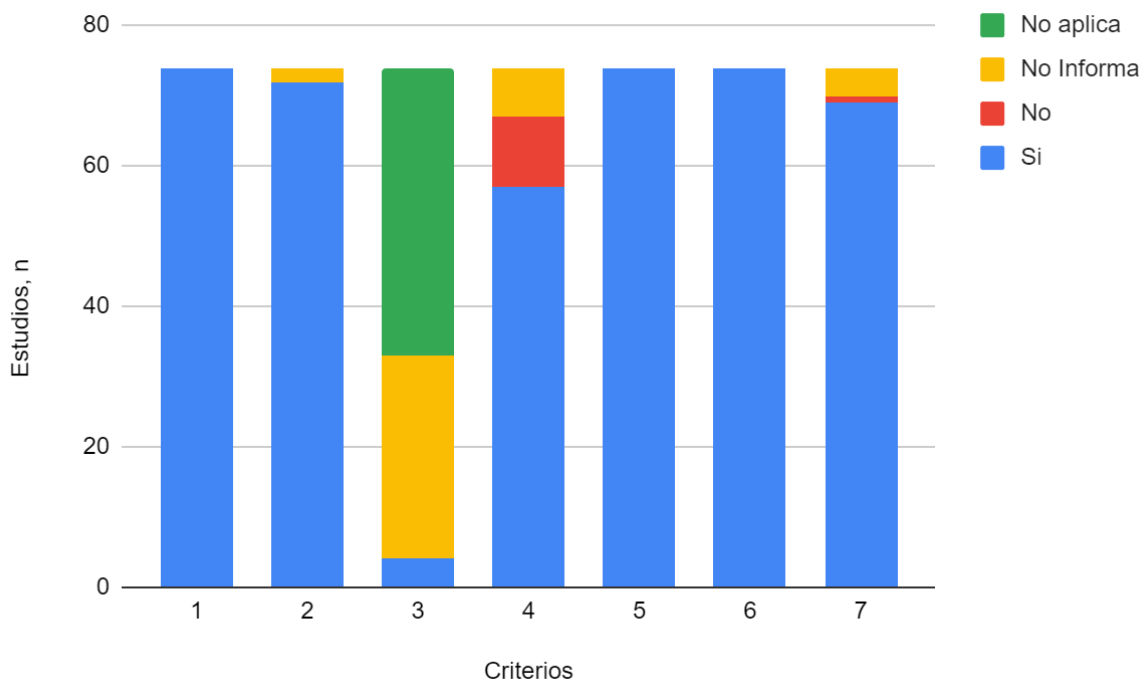
Menos del 6 % de los estudios evaluados reportaron haber realizado correctamente el cálculo del tamaño muestral (criterio 3), mientras la mayoría (94%) no se pudo valorar este dominio debido a que no informaron métodos relacionados con el cálculo de tamaño muestral o se consideró que éste cálculo no aplicaba de acuerdo al objetivo primario del estudio.

La mayoría de los estudios (77%) describieron con detalle la población estudiada (criterio 4), 13,5% la describió parcialmente, mientras que 9,5 % no proporcionó información al respecto.

Todos los estudios (100%) realizaron el análisis de datos con una cobertura suficiente de la población identificada (en términos de muestras anatomopatológicas analizadas) y utilizaron un método estandarizado para la medición de la variable de interés (100%), lo permitió considerar como bajo el riesgo de sesgos de pérdida de datos y de información (criterios 5 y 6).

La mayoría de los estudios (93%) describieron el uso de métodos de análisis estadístico acordes a su pregunta de investigación, mientras que 5,4% no informaron el tipo de análisis realizado y en un estudio consideramos que el análisis estadístico fue realizado de manera incorrecta (criterio 7).

Figura 2. Valoración crítica de la calidad de los estudios incluidos. Las barras representan los criterios de la herramienta “Evaluación Crítica del Instituto Joanna Briggs para estudios de prevalencia” utilizados para esta revisión, enumerados en la nota al pie.



1. ¿La muestra del estudio fue representativa de la población diana?
2. ¿Se reclutó a los sujetos del estudio de una manera apropiada?
3. ¿El tamaño de la muestra fue adecuado?
4. ¿Se describe en detalle las características de los sujetos y del ámbito del estudio?
5. ¿Se realizó el análisis de datos con una cobertura suficiente de la población identificada?
6. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estandarizados para medir la variable de interés?
7. ¿Se realizó un análisis estadístico apropiado?

Hallazgos de la revisión

A continuación se describen los resultados de las pruebas de detección de cada target terapéutico evaluado, y en la tabla 2 se resumen los hallazgos principales.

EGFR

Cuarenta y cinco estudios (61%) [7,16–59] con 3.605 participantes informaron este potencial target terapéutico. La tasa de positividad combinada fue de 53% (IC del 95%: 45 a 60%; $I^2 = 95\%$; ver Figura 1, Anexo IV); sin embargo, considerando la heterogeneidad sustancial, podemos afirmar que la tasa de positividad varió de 4% a 100%. Exploramos posibles explicaciones para esta heterogeneidad, no pudimos identificar diferencias por tipo de

histología o método de prueba (genómicas y no genómicas) (ver Figura 2, Anexo IV). Tampoco identificamos otras características clínicas que pudieran explicarlas.

PI3K

Veinte estudios (27%)[16,38,60–77] con 2.993 participantes informaron este potencial target terapéutico. La tasa de positividad combinada fue de 30% (IC del 95%: 21 a 39%; $I^2 = 96\%$; Figura 4, Anexo IV); sin embargo, teniendo en cuenta la heterogeneidad sustancial, podemos afirmar que la tasa de positividad varió de 6% a 81%. Exploramos posibles explicaciones para esta heterogeneidad; pero no pudimos identificar diferencias por tipo de histología (ver Figura 5, Anexo IV). No pudimos evaluar la influencia del método de prueba utilizado debido a estudios insuficientes en cada subgrupo, ni pudimos identificar otras características clínicas que pudieran explicar la inconsistencia observada.

Ras

Veintitrés estudios (31%)[7,16,17,21,53,60,66,68–70,72,75,78–88] con 2.983 participantes informaron este potencial target terapéutico. La tasa de positividad combinada fue de 14% (IC del 95%: 8 a 21%; $I^2 = 95\%$, Figura 7, Anexo IV); sin embargo, considerando la heterogeneidad sustancial, podemos afirmar que la tasa de positividad varió de 0% a 82%. Explorando posibles explicaciones para esta heterogeneidad, identificamos que el carcinoma escamoso tenía tasas de positividad más altas de este target terapéutico en comparación con los adenocarcinomas (estimaciones agrupadas de 6% frente a 30%, $p < 0.01$; ver Figura 8, Anexo IV). Además, los estudios que utilizaron pruebas no genómicas tuvieron tasas de positividad más altas en comparación con los que emplearon pruebas genómicas (estimaciones agrupadas de 13% frente a 39%, $p < 0.01$; ver Figura 9, Anexo IV). No pudimos identificar características clínicas adicionales que pudieran explicar la heterogeneidad observada.

Akt

Seis estudios (8%) [24,26,38,63,73,74] con 1.106 participantes informaron este potencial target terapéutico. No realizamos la síntesis cuantitativa de todos los estudios, ya que identificamos dos grupos: cuatro estudios con 970 participantes informaron una tasa de positividad baja (en general 2%; IC 95% 0 a 5%) y dos estudios con 136 participantes informaron una tasa de positividad alta (total 88%; IC 95% 82% a 93%) (ver Figura 11, Anexo IV). No pudimos identificar características clínicas que pudieran explicar esta inconsistencia.

Raf

Seis estudios (8%) [7,21,60,69,73,75] con 349 participantes informaron este potencial target terapéutico. La estimación conjunta de la tasa de positividad fue de 1% (IC del 95% 0% a 4%; $I^2 = 38\%$; ver Figura 12, Anexo IV). No pudimos identificar características clínicas que pudieran explicar la heterogeneidad observada.

mTor

Dos estudios [7,38] (2,7%) informaron este potencial target terapéutico con resultados diferentes. Muller 2015 informó que la tasa de positividad fue de 3% (1/29 participantes), mientras que en Bumrunghai 2015 fue de 61% (64/105 participantes). No pudimos

identificar características clínicas que pudieran explicar la inconsistencia entre ambos estudios.

Mapk

Un solo estudio [38] (1,3%) con 105 participantes (Bumrunghai 2015) informó este potencial target terapéutico con una tasa de positividad del 68% (n = 71).

Riesgo de sesgo de publicación

Detectamos asimetrías importantes en los gráficos de embudo que podrían indicar la presencia de riesgo de sesgo de publicación para la proporción de positividad de mutaciones del EGFR y el PIK3, mientras que para el Ras, la asimetría fue menos evidente (ver Figuras 3 y 6, Anexo IV) Debido a que sólo pudimos realizar la representación gráfica de los desenlaces que tuvieron al menos diez estudios, no pudimos valorar el efecto de los estudios pequeños para el resto de los marcadores evaluados.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Estudio /año	Diseño	Objetivo del estudio	Criterios Inclusión	Número de pacientes evaluadas	Receptores evaluados	Fuente de financiamiento	CI	País de origen de la población estudiada
Noh JM, et al. 2009 [35]	EOC	RT	CCU	20	EGFR	Pri	NI	Corea
Kim SC, et al. 2004[52]	CT	Otro	CCU	16	EGFR	M	NI	Corea
Millis SZ, et al. 2016[63]	CT	Pr	Tumores sólidos (40 tipos)	291	PI3K AKT	M	Si	Más de 60 países
Qureshi R, et al. 2016[18]	CT	Pr	CCU	95	EGFR	M	No	India
Hernowo B, et al. 2016[37]	CT	Pr	CCU	32	EGFR	NI	NI	Indonesia
Penson R, et al. 2016[73]	CT	Pr	CCU,CE,CO,CM	14	PI3K Raf	M	Si	Estados Unidos
Xiang L, et al. 2015[65]	EOC	Pr	CCU	771	PI3K	Pri	No	China

Bumrun gthai S, et al.2015[38]	CT	Pr	CCU	105	EGFR PI3K AKT mTOR MAPk	Pri	No	Tailandia India Estados Unidos
Spaans V, et al.2015[66]	EOC	Pr	CCU	301	PI3K Ras	M	No	Países Bajos
Muller E, et al.2015[7]	CT	Pr	CCU	29	EGFR mTOR Ras Raf	Pri	No	Francia
Lou H, et al.2015[72]	CT	Pr	CCU	531	PI3K Ras	M	No	Guatemala Venezuela México
Wang J, et al.2015[71]	EOC	RT	CCU	60	PI3K	Pu	No	China
Tornesell o ML, et al.2014[61]	CT	Pr	CCU, LP	83	PI3K	Pu	No	Italia
Li Q, et al.2014[40]	EOC	Pr	CCU	24	EGFR	M	No	China

Wright A, et al.2013[16]	CT	Pr	CCU	80	EGFR PI3K Ras	M	Si	Estados Unidos
McIntyre J, et al.2013[67]	EOC	Pr	CCU	82	PI3K	M	No	Canadá
Janku F, et al.2012[69]	EOC	Pr	CCU, CE,CO,CM	17	PI3K Ras Raf	M	Si	Estados Unidos
Farley et al.2011[46]	ECA	RT	CCU	69	EGFR	M	Si	Estados Unidos
Longatto-Filho A, et al[28]	CT	Pr	CCU	30	EGFR	M	NI	Brasil
Schrevel M, et al[39]	EOC	Pr	CCU	103	EGFR	M	NI	Países Bajos
Halle C, et al[51]	EOC	OC	CCU	178	EGFR	Pu	No	Noruega
Lida K, et al 2011[21]	CT	Pr	CCU	111	EGFR Ras Raf	M	No	Japón
Wegman P, et al 2011[82]	EOC	Pr	CCU	107	Ras	M	No	Suecia

Giordano G, et al[50]	EOC	OC	CCU	110	EGFR	M	NI	Italia
Bodner K, et al[29]	EOC	Pr	CCU	39	EGFR	M	No	Austria
Eijsink J, et al[24]	EOC	Pr	CCU	290	EGFR AKT	M	NI	Países Bajos
El Hamdani W, et al[56]	CT	Pr	CCU	53	EGFR	Pri	NI	Marruecos
Noordhuis M, et al 2009[26]	EOC	RT	CCU	375	EGFR Akt	M	No	Países Bajos
Perez-Regadera J, et al[45]	EOC	Otro	CCU	170	EGRF	M	Si	España
Cui B, et al 2009[62]	CT	Pr	CCU	184	PI3K	M	NI	Suecia
Shen L, et al 2008[44]	CT	Pr	CCU	53	EGFR	M	No	China
Zhang X, et al 2008[77]	CT	Pr	CCU	31	PI3K	M	NI	China
Baltazar F, et al 2007[32]	EOC	Pr	CCU	129	EGFR	Pu	NI	Brasil

Bellone S, et al 2007[58]	CT	Pr	CCU	14	EGFR	M	NI	Estados Unidos
Cerciello F, et al 2007[55]	EOC	RT	CCU	38	EGFR	M	NI	Egipto
Fuchs I, et al 2007[43]	CT	Pr	CCU	78	EGFR	NI	NI	Alemania
Bertelsen B, et al 2006[74]	CT	Otro	CCU, LP	31	PI3K AKT	NI	NI	Noruega
Mamas I, et al[85]	CT	Pr	CCU	9	Ras	M	NI	Grecia
Kim GE, et al 2004[49]	EOC	Pr	CCU	68	EGFR	M	NI	Corea
Chon N, et al 2003[36]	CT	Pr	CCU	84	EGFR	M	NI	Corea
Ray A, et al 2002[33]	CT	Pr	CCU, CM	50	EGFR	NI	NI	India
Kim Y, et al[48]	EOC	Pr	CCU	73	EGFR	M	NI	Corea
Leung T, et al[53]	EOC	Pr	CCU	78	EGFR Ras	M	NI	Hong Kong
Alonio L, et al[88]	CT	Pr	CCU	30	Ras	M	NI	Argentina, México

Ma Y, et al 2000[76]	CT	Pr	CCU	18	PI3K	M	NI	Taiwan
Kim JW, et al[42]	EOC	Pr	CCU	32	EGFR	M	NI	Corea
Hove M, et al[41]	CT	Pr	CCU	22	EGFR	Pri	No	Estados Unidos
Skomedal H, et al[20]	CT	Pr	CCU	74	EGFR	M	NI	Noruega
Kersemaekers A, et al[34]	EOC	Pr	CCU	136	EGFR	Pri	NI	Países Bajos
Biesterfeld S, et al[47]	CT	Pr	CCU	30	EGFR	M	NI	Alemania
Parker M, et al[81]	CT	Pr	CCU	32	Ras	Pu	NI	Estados Unidos
Kristensen G, et al[22]	EOC	OC	CCU	132	EGFR	Pri	NI	Noruega
Lee J, et al[86]	EOC	Pr	CCU	27	Ras	M	NI	Corea
Tenti P, et al[87]	CT	Pr	CCU	67	Ras	Pu	NI	Italia
Hale R, et al[25]	EOC	Pr	CCU	62	EGFR	M	NI	Inglaterra
Willis G, et al[80]	CT	EOC	CCU	15	Ras	M	NI	Inglaterra

Koulos J, et al[83]	EOC	Pr	CCU	32	Ras	M	NI	Estados Unidos
Hayashi Y, et al[17]	CT	Pr	CCU	52	EGFR Ras	NI	NI	Japón
Sato S, et al 1991[59]	CT	Pr	CCU, CE	7	EGFR	M	NI	Japón
De La Rocheferdiere A, et al[75]	ECA	OC	CCU	54	PI3K Ras Raf	M	No	Francia
Yamashita H, et al[31]	EOC	Pr	CCU	57	EGFR	M	NI	Japón
Oka K, et al[23]	EOC	OC	CCU	216	EGFR	Pu	NI	Japón
Wistubal, et al[30]	CT	Pr	CCU,LP	38	EGFR	M	NI	Chile
Bauknecht T, et al 1989[54]	CT	Pr	CCU,CO, CE, CM	40	EGFR	Pu	NI	Alemania
Wistubal, et al[84]	CT	Pr	CCU, LP	16	Ras	M	No	Chile
Razia S, et al 2019[60]	EOC	Pr	CCU	124	Pi3K Ras Raf	M	No	Japón

Lachkar B, et al[64]	EOC	OC	CCU	59	Pi3K	M	No	Japón
Jiang W, et al[79]	EOC	OC	CCU	854	Ras	M	No	China
Spaans V, et al 2018[68]	CT	Pr	CCU	137	Pi3K Ras	M	No	Indonesia
de Almeida V, et al 2018[57]	CT	Otro	CCU	10	EGFR	M	NI	Brasil
Hodgson A, et al 2017[70]	EOC	Pr	CCU	20	Pi3K Ras	M	No	Canadá
Wei H, et al[19]	CT	Pr	CCU	60	EGFR	M	No	China
Zou Y, et al[78]	CT	Pr	CCU	260	Ras	M	NI	China
Ueda A, et al 2017[27]	EOC	OC	CCU	43	EGFR	M	No	Japón

Abreviaturas:

Diseño del estudio: EOC: ensayo observacional de cohorte; CT: corte Transversal; ECA: ensayo clínico aleatorizado;

Objetivo del estudio: Pr: prevalencia; RT: respuesta al tratamiento; OC: resultado oncológico;

Criterios de inclusión: CCU: cáncer cérvico uterino; CE: cáncer de endometrio; CM: cáncer de mama, CO: cáncer de ovario; LP: lesiones precursoras;

Fuente de financiamiento: Pri: fondos privados; Pu: fondos públicos; M: mixto; NI: no informa.

Tabla 2. Resumen de los hallazgos principales de la revisión.

Desenlaces	N° de participantes (estudios)	Proporción de pacientes con prueba positiva
EGFR	3.605 (45 estudios)	Rango de prevalencia de 4% a 100%
PI3K	2.993 (20 estudios)	Rango de prevalencia de 6% a 81%
Ras	2.983 (23 estudios)	Rango de prevalencia de 0% a 82%
Akt	1.106 (6 estudios)	Rango de prevalencia de 4% a 94%
Raf	349 (6 estudios)	Rango de prevalencia de 0% a 14%
mTor	134 (2 estudios)	Rango de prevalencia de 3% a 61%
Mapk	105 (1 estudio)	68%

Discusión

En nuestro conocimiento, esta es la primera revisión sistemática en evaluar la prevalencia o proporción de blancos terapéuticos o potenciales en cáncer cuello útero. La identificación de los blancos terapéuticos más frecuentes en esta patología podría permitir el desarrollo de futuras investigaciones con implicancias clínicas, por ejemplo, la evaluación del screening de determinados targets terapéuticos como factores predictores en forma previa al inicio de un tratamiento, tal como se hace en otros tumores. Esto podría llevar, en última instancia, a mejorar desenlaces clínicos en las pacientes que padecen esta enfermedad, mediante la indicación de las terapias en forma personalizada (medicina de precisión), que se asocien a mejores resultados oncológicos de acuerdo a la expresión de target terapéuticos específicos de cada individuo. Un ejemplo de cómo el uso de terapias dirigidas puede mejorar desenlaces clínicos, como el tiempo libre a las recaídas y la calidad de vida, es la determinación por métodos validados de la mutación BRAF en los pacientes con cáncer de

colon metastásico. Esta práctica, un estándar de tratamiento en la actualidad, permite identificar a quienes se beneficiarán del tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab, panitumumab, entre otros)[89].

Los target terapéuticos más estudiados en pacientes con cáncer de cuello uterino fueron el EGFR y las vías del PI3K y el Ras. Sin embargo, documentamos un sustancial grado de inconsistencia entre los estudios en las proporciones de pacientes con resultado positivo para la mayoría de los marcadores evaluados. No encontramos características clínicas que pudieran explicar la heterogeneidad observada, excepto para el Ras, en el que el tipo histológico y la naturaleza de las pruebas de detección podrían afectar la tasa de positividad (más elevadas en los carcinomas escamosos y con el uso de pruebas no genómicas). Por este motivo, la certeza de las estimaciones sumarias de prevalencia de los blancos terapéuticos reportados es baja, y jerarquizamos como resultados principales de esta revisión a los rangos de valores documentados en los estudios primarios (tabla 2).

Consideramos positiva tanto la expresión en superficie como la amplificación génica intracelular dado que actualmente se encuentran en desarrollo investigaciones tanto del genoma tumoral como de marcadores de superficie que servirán para identificar alteraciones clínicamente relevantes para guiar el tratamiento dirigido a cada paciente acorde a la alteración encontrada.

Entre las limitaciones de nuestro trabajo se destaca la restricción de los estudios por el idioma del reporte recuperado, incluyendo aquellos en inglés y español y excluyendo estudios en otros idiomas por no contar con recursos para su traducción. Sin embargo, sólo 8 estudios identificados fueron excluidos por este motivo, por lo que consideramos que el impacto de esta limitación en los resultados es pequeño.

Por otro lado, la valoración de la calidad y el riesgo de sesgo de la evidencia recolectada puede resultar acotada. Una dificultad metodológica de las revisiones sistemáticas de prevalencia radica en la diversidad de instrumentos para la valoración crítica de los estudios primarios, debida en parte a la falta de consenso acerca de qué dominios debieran ser evaluados en este tipo de estudios, sin que ninguno de ellos sea universalmente aceptado. Para la realización de esta revisión sistemática decidimos adaptar 7 de los 10 criterios de la “Evaluación Crítica del Instituto Joanna Briggs para estudios de prevalencia”, por considerarlos los más adecuados para evaluar los posibles sesgos y la calidad de los estudios de acuerdo a nuestro objetivo. Esta herramienta estructurada, desarrollada para cualquier condición clínica en base a la revisión sistemática de instrumentos previos y cuya validez aparente, aplicabilidad y aceptabilidad fueron evaluadas con profesionales, podría ser considerada la más completa en la actualidad de acuerdo a los autores de una revisión reciente [90].

En general, la calidad de los estudios incluidos en esta revisión fue adecuada. Una de las mayores debilidades encontradas mediante la aplicación de la herramienta fue la falta de estimación del tamaño muestral, hallazgo frecuente debido a que los estudios evaluados informaron proporciones de pacientes, y no habían sido diseñados para determinar la prevalencia de los marcadores evaluados en el universo de pacientes con cáncer de cérvix. Asimismo, los estudios primarios no aplicaron técnicas de muestreo que pudiesen garantizar la representatividad de los especímenes analizados y, por lo tanto, la generalizabilidad de sus resultados.

La formulación de terapias dirigidas requiere la identificación de blancos terapéuticos; es decir, estructuras biomoleculares que cumplan una función clave en el crecimiento y la proliferación de las células malignas. Queda pendiente valorar el rol de la presencia de los marcadores descritos en esta revisión, ya sea en forma aislada o en combinación con otros factores, como posibles predictores de diferentes desenlaces oncológicos y/o de efectos diferenciales de determinadas terapéuticas en las pacientes con CCU.

Desde el punto de vista de la economía de la salud también es necesario tener en cuenta los costos derivados de la detección sistemática de blancos terapéuticos para la implementación de terapias dirigidas. Esto requerirá el desarrollo de evaluaciones económicas en simultáneo con ensayos clínicos de buena calidad, con desenlaces centrados en los pacientes y valorando el impacto presupuestario de las intervenciones que resulten efectivas en cada contexto específico.

Conclusión

En esta revisión sistemática, los target terapéuticos más frecuentemente estudiados fueron el EGFR y las vías del PI3K y el RAs. Las estimaciones reportadas de prevalencia de positividad de estos marcadores fueron muy inconsistentes, sin encontrar características clínicas que pudieran explicar la heterogeneidad observada, excepto para el RAs, en el cual se observó mayor tasa de positividad en las histologías escamosas y cuando se utilizaron pruebas de detección no genómicas. A pesar de la buena calidad en general de los estudios identificados, la confianza en las estimaciones sumarias de prevalencia de estos blancos terapéuticos o potencialmente terapéuticos es baja, y la generalizabilidad de los resultados a la población general de pacientes con diagnóstico de CCU es incierta.

Anexos:**Anexo I. Estrategia de búsqueda.**

Database: Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

-
- 1 exp Uterine Cervical Neoplasms/
 - 2 (cervi* adj5 (cancer* or tumor* or neoplas* or carcinoma* or malignan* or adenocarcinoma* or choriocarcinoma* or teratoma* or sarcoma*)).ti,ab.
 - 3 1 or 2
 - 4 exp Phosphatidylinositol 3-Kinases/
 - 5 (Phosphatidylinositol 3 adj1 kinas*).ti,ab.
 - 6 (PI3K* or PI 3K* or PI-3K* or PI 3-kinase* or PI3 kinase*).ti,ab.
 - 7 (ptdlns adj3 kinase*).ti,ab.
 - 8 phosphatidylinositol-3-oh kinase*.ti,ab.
 - 9 4 or 5 or 6 or 7 or 8
 - 10 exp Genes, ras/
 - 11 ras.ti,ab.
 - 12 10 or 11
 - 13 exp Proto-Oncogene Proteins B-raf/
 - 14 raf.ti,ab.
 - 15 13 or 14
 - 16 kras protein, human.mp.
 - 17 kras.ti,ab.
 - 18 16 or 17
 - 19 exp Receptor Protein-Tyrosine Kinases/
 - 20 (receptor* adj3 kinase*).ti,ab.
 - 21 19 or 20
 - 22 exp Receptor, Epidermal Growth Factor/
 - 23 (epiderm* adj3 factor*).ti,ab.
 - 24 22 or 23
 - 25 exp ErbB Receptors/
 - 26 (erbb adj3 receptor*).ti,ab.
 - 27 25 or 26
 - 28 exp Genetic Variation/
 - 29 (genet* adj3 (mutat* or variat*)).ti,ab.
 - 30 (therap* adj3 target*).ti,ab.
 - 31 28 or 29 or 30
 - 32 9 or 12 or 15 or 18 or 21 or 24 or 27 or 31
 - 33 3 and 32
 - 34 9 or 12 or 15 or 18 or 21 or 24 or 27
 - 35 3 and 34

Anexo II. Estudios excluidos.

En la siguiente tabla se presentan las referencias de los estudios excluidos (N=93) en la etapa de selección por texto completo, agrupados de acuerdo a las razones que motivaron su exclusión.

Idioma del reporte diferente al inglés o español (N=8, 8,60%)	
Chino (N=5)	Feng S, Zhang Y, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and the correlation with HPV16/18 infection in cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. <i>Zhonghua Zhong Liu Za Zhi</i> . 2007 Oct;29(10):759-63.
	Yao T, Dai Y, et al. Expression and clinical significance of phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B in cervical carcinoma. <i>Ai Zheng</i> . 2008 May;27(5):525-30.
	Zhou S, Feng G, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor expression and gene expression status in tissue microarray of cervical squamous cell carcinoma. <i>Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi</i> . 2013 Nov;48(11):843-6.
	Xiao-hong M, Xiao-yan Z, et al. Expressions of phosphatidylinositol 3 kinase and phosphorylated Akt in condyloma acuminatum and cervical squamous cell carcinoma. <i>Zhonghua Pifuke Zazhi</i> 2011;44(12):857-860
	Zhao J, Ma, Kuerban D, et al. Correlation of expressions of EGFR, c-jun, and c-fos of cervical squamous cell carcinomas and clinical features and short-term efficacy. <i>J. Shanghai Jiaotong Univ. Med. Sci</i> . 2015;35(2):216-222 and 232
Japonés (N=1)	Sugimura M, Kobayashi H, et al. Immunohistochemical study on the expression of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in invasive cervical cancer of the uterus. <i>Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi</i> . 1992 Jun;44(6):689-94.
Alemán (N=1)	Stellwag B, Scheidel P, et al. EGF receptor and EGF-like activity as prognostic factors in cervix cancer. <i>Geburtshilfe Frauenheilkd</i> . 1993 Mar;53(3):177-81.
Portugues (N=1)	Fukazawa, E. Avaliação do controle local dos carcinomas de células escamosas avançados do colo do útero submetido à radioterapia através da análise imunoistoquímica da COX-2, EGFR, CD44v6, HIF-1 e HIF2 São Paulo; 2012, (1):90-90
Texto completo no disponible (N=7, 7,52%)	
Altavilla C, Castellan L, et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor	

(EGFR) and c-erbB-2 protein overexpression in adenocarcinoma of the uterine cervix. Eur J Gynaecol Oncol. 1996;17(4):267-70.
Melczer Z , F Bánhidly, et al. ErbB-2/HER-2 protein expression, serum tumour necrosis factor-alpha (TFM-alpha) and soluble tumour necrosis factor receptor-2 (TNFR-2) concentrations in human carcinoma of the uterine cervix. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(2):138-42.
Mulhall C, Coward J, et al. Targeted therapeutic management of locally advanced, recurrent and metastatic cervical cancer Cerv. Cancer: Screen. Methods, Risk Factors and Treat. Options 2013:199-226. Nova Science Publishers, Inc. 2013
Riou G, Sheng Z, et al. c-myc and c-Ha-ras proto-oncogenes in invasive cervical cancers: Prognostic significance. Bull. Cancer; 77(4):341-347
Wistuba I , Roa I, et al. Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in epidermoid carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions. Rev Chil Obstet Ginecol. 1994;59(2):116-22.
Yamashita H , Murakami N, et al. Correlation among six biologic factors (p53, p21(WAF1), MIB-1, EGFR, HER2, and Bcl-2) and clinical outcomes after curative chemoradiation therapy in squamous cell cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Jul 15;74(4):1165-72.
Duan B, Zhang, Y., et al. Clinical significance of next-generation sequencing for advanced cancer. Chin. J. Cancer Prev. Treat. 2017;24(7):458-463. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, Editorial board 2017
Datos de desenlace no extraíbles (N=17, 18,27%)
Nogueira-Rodrigues A, Moralez G, et al. Phase 2 trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. Cancer. 2014 Apr 15;120(8):1187-93
Juric D, Rodon J, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase α -Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study. J Clin Oncol. 2018 May 1;36(13):1291-1299.
Lu H, Wu Y, et al. A prospective study on neoadjuvant chemoradiotherapy plus anti-EGFR monoclonal antibody followed by surgery for locally advanced cervical cancer. Onco Targets Ther. 2018 Jul 2;11:3785-3792.
Meyer H, Gundermann P, et al. Associations between whole tumor histogram analysis parameters derived from ADC maps and expression of EGFR, VEGF, Hif 1-alpha, Her-2 and Histone 3 in uterine cervical cancer. Magn Reson Imaging. 2019 Apr;57:68-74.
Meyer H, Hamerla G, et al. Whole Lesion Histogram Analysis Derived From Morphological MRI Sequences Might be Able to Predict EGFR- and Her2-Expression in Cervical Cancer.

Acad Radiol. 2019 Aug;26(8):e208-e215.
Nuryadi E, Sasaki Y, et al. Mutational analysis of uterine cervical cancer that survived multiple rounds of radiotherapy. <i>Oncotarget</i> . 2018 Aug 24;9(66):32642-32652.
Pignata S, Scambia G, et al. The MITO CERV-2 trial: A randomized phase II study of cetuximab plus carboplatin and paclitaxel, in advanced or recurrent cervical cancer. <i>Gynecol Oncol</i> . 2019 Jun;153(3):535-540.
Pillai M, Jayaprakash P, et al. Tumour-proliferative fraction and growth factor expression as markers of tumour response to radiotherapy in cancer of the uterine cervix. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> . 1998;124(8):456-61.
Surov A, Meyer J, et al. Metabolo-volumetric parameters of 18F-FDG-PET can predict expression of EGFR and HIF 1alpha in uterine cervical cancer. <i>Cancer Biomark</i> . 2019;24(1):135-140.
Grigsby P, Elhammali A, et al. Clinical outcomes and differential effects of PI3K pathway mutation in obese versus non-obese patients with cervical cancer. <i>Oncotarget</i> . 2017 Dec 23;9(3):4061-4073.
Tinker A, Ellard S, et al. Phase II study of temsirolimus (CCI-779) in women with recurrent, unresectable, locally advanced or metastatic carcinoma of the cervix. A trial of the NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG IND 199). <i>Gynecol Oncol</i> . 2013 Aug;130(2):269-74
Gaffney D, Haslam D, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2003 Jul 15;56(4):922-8.
Genetic alterations and PIK3CA gene mutations and amplifications analysis in cervical cancer by racial groups in the United States. Florence Femi O. <i>Int J Health Sci</i> . Jan-Feb 2018;12(1):28-32.
Jiang W, He T, et al. The PIK3CA E542K and E545K mutations promote glycolysis and proliferation via induction of the β -catenin/SIRT3 signaling pathway in cervical cancer. <i>J Hematol Oncol</i> . 2018 Dec 14;11(1):139.
Nagy V, Buiga R, et al. Expression of VEGF, VEGFR, EGFR, COX-2 and MVD in cervical carcinoma, in relation with the response to radio-chemotherapy. <i>Rom J Morphol Embryol</i> . 2011;52(1):53-9.
Ojesina A, Lichtenstein L, et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. <i>Nature</i> . 2014 Feb 20;506(7488):371-5.
Soh L, D Heng D, et al. The relevance of oncogenes as prognostic markers in cervical cancer. <i>Int J Gynecol Cancer</i> . Sep-Oct 2002;12(5):465-74.
Población inadecuada para la pregunta de revisión (N=44, 47,31%)

Cultivos de células tumorales para experimentación (p.ej., HeLa), líneas celulares, animales (N=4)	Adefuye A, Sales K, et al. Seminal plasma induces the expression of IL-1 α in normal and neoplastic cervical cells via EP2/EGFR/PI3K/AKT pathway. <i>J Mol Signal</i> . 2014 Aug 8;9:8.
	Arias-Pulido H, Joste N, et al. Absence of epidermal growth factor receptor mutations in cervical cancer. <i>Int J Gynecol Cancer</i> . Jul-Aug 2008;18(4):749-54
	Arjumand W, Merry C, et al. Phosphatidyl inositol-3 kinase (PIK3CA) E545K mutation confers cisplatin resistance and a migratory phenotype in cervical cancer cells. <i>Oncotarget</i> . 2016 Dec 13;7(50):82424-82439.
	Meira D, de Almeida V, et al. Combination of cetuximab with chemoradiation, trastuzumab or MAPK inhibitors: mechanisms of sensitisation of cervical cancer cells. <i>Br J Cancer</i> . 2009 Sep 1;101(5):782-91.
Vía inadecuada, relaciones entre las diferentes vías, HPV y vías de expresión (N=32)	Araújo A, Raquel Catarino R, et al. Epidermal growth factor genetic variation associated with advanced cervical cancer in younger women. <i>Am J Clin Oncol</i> . 2012 Jun;35(3):247-50.
	Banister C, Changlong Liu C, et al. Identification and characterization of HPV-independent cervical cancers. <i>Oncotarget</i> . 2017 Feb 21;8(8):13375-13386.
	Hale R, Buckley C, et al. Prognostic value of c-erbB-2 expression in uterine cervical carcinoma. <i>J Clin Pathol</i> . 1992 Jul;45(7)
	Kihana T, Tsuda H, et al. Prognostic significance of the overexpression of c-erbB-2 protein in adenocarcinoma of the uterine cervix. <i>Cancer</i> . 1994 Jan 1;73(1):148-53.
	Lee C, Lee J, et al. Expression of HER2neu (c-erbB-2) and epidermal growth factor receptor in cervical cancer: prognostic correlation with clinical characteristics, and comparison of manual and automated imaging analysis. <i>Gynecol Oncol</i> . 2004 Apr;93(1):209-14.
	Lee C, Shrieve D, et al. Correlation between human epidermal growth factor receptor family (EGFR, HER2, HER3, HER4), phosphorylated Akt (P-Akt), and clinical outcomes after radiation therapy in carcinoma of the cervix. <i>Gynecol Oncol</i> . 2005 Nov;99(2):415-21.
	Liu D, Li F, et al. Increased RIPK4 expression is associated with progression and poor prognosis in cervical squamous cell carcinoma patients. <i>Sci Rep</i> . 2015 Jul 7;5:11955.
	Mammas I, Zafiropoulos A, et al. Human papillomavirus (HPV) typing in relation to ras oncogene mRNA expression in HPV-associated human

	<p>squamous cervical neoplasia. <i>Int J Biol Markers</i>. Oct-Dec 2005;20(4):257-63</p>
	<p>Niibe Y, Watanabe J, et al. Concomitant expression of HER2 and HIF-1alpha is a predictor of poor prognosis in uterine cervical carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy: prospective analysis (KGROG0501). <i>Eur J Gynaecol Oncol</i>. 2010;31(5):491-6.</p>
	<p>Nishioka T, West C, et al. Prognostic significance of c-erbB-2 protein expression in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i>. 1999;125(2):96-100</p>
	<p>Pérez-Regadera J, Sánchez-Muñoz A, et al. . Cisplatin-based radiochemotherapy improves the negative prognosis of c-erbB-2 overexpressing advanced cervical cancer. <i>Int J Gynecol Cancer</i>. 2010 Jan;20(1):164-72.</p>
	<p>Hellberg D, Tot T. Tumor marker score for prognostication of early-stage squamous cell cervical cancer. <i>Anticancer Res</i>. 2014 Feb;34(2):887-92.</p>
	<p>Ngan H, Cheung A, et al. Abnormal expression of epidermal growth factor receptor and c-erbB2 in squamous cell carcinoma of the cervix: correlation with human papillomavirus and prognosis. <i>Tumour Biol</i>. May-Jun 2001;22(3):176-83</p>
	<p>Aoyama C, Peters J, et al. Uterine cervical dysplasia and cancer: identification of c-myc status by quantitative polymerase chain reaction. <i>Diagn Mol Pathol</i>. 1998 Dec;7(6):324-30.</p>
	<p>Bellone S, Palmieri M, et al. Selection of HER-2/neu-positive tumor cells in early stage cervical cancer: implications for Herceptin-mediated therapy. <i>Gynecol Oncol</i>. 2003 Oct;91(1):231-40.</p>
	<p>Berchuck A, Rodriguez G, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and HER-2/neu in normal and neoplastic cervix, vulva, and vagina. <i>Obstet Gynecol</i>. 1990 Sep;76(3 Pt 1):381-7.</p>
	<p>Bhadoria M, Ray A, et al. Oncoprotein c-erbB-2 in squamous cell carcinoma of the uterine cervix and evaluation of its significance in response of disease to treatment. <i>Indian J Physiol Pharmacol</i>. 2001 Apr;45(2):191-8.</p>
	<p>Braicu E, Fotopoulou C, et al. Role of serum concentration of VEGFR1 and TIMP2 on clinical outcome in primary cervical cancer: results of a companion protocol of the randomized, NOGGO-AGO phase III adjuvant trial of simultaneous cisplatin-based radiochemotherapy vs. carboplatin and paclitaxel containing sequential radiotherapy. <i>Cytokine</i>. 2013 Mar;61(3):755-8.</p>

	<p>Branca M, Ciotti M, et al. Predicting high-risk human papillomavirus infection, progression of cervical intraepithelial neoplasia, and prognosis of cervical cancer with a panel of 13 biomarkers tested in multivariate modeling. <i>Int J Gynecol Pathol.</i> 2008 Apr;27(2):265-73.</p>
	<p>Califano D, Losito S, et al. Significance of erb-B2 immunoreactivity in cervical cancer. <i>Front Biosci.</i> 2006 Sep 1;11:2071-6.</p>
	<p>Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. <i>Nature.</i> 2017 Mar 16;543(7645):378-384. Chen J. Signaling pathways in HPV-associated cancers and therapeutic implications. <i>Rev Med Virol.</i> 2015 Mar;25 Suppl 1:24-53.</p>
	<p>Guo L, Wu H, et al. Genetic variations in the PI3K/AKT pathway predict platinum-based neoadjuvant chemotherapeutic sensitivity in squamous cervical cancer. <i>Life Sci.</i> 2015 Dec 15;143:217-24.</p>
	<p>Mathur S, Mathur R, et al. Human papilloma virus (HPV)-E6/E7 and epidermal growth factor receptor (EGF-R) protein levels in cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia (CIN). <i>Am J Reprod Immunol.</i> 2001 Oct;46(4):280-7</p>
	<p>O'Leary J, Landers R, et al. Molecular analysis of ras oncogenes in CIN III and in stage I and II invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. <i>J Clin Pathol.</i> 1998 Aug;51(8):576-82</p>
	<p>Pochylski T, Kwaśniewska A. Absence of point mutation in codons 12 and 13 of K-RAS oncogene in HPV-associated high grade dysplasia and squamous cell cervical carcinoma. <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 2003 Nov 10;111(1):68-73.</p>
	<p>Sato S, Ito K, et al. Analysis of point mutations at codon 12 of K-ras in human endometrial carcinoma and cervical adenocarcinoma by dot blot hybridization and polymerase chain reaction. <i>Tohoku J Exp Med.</i> 1991 Oct;165(2):131-6.</p>
	<p>Schwarz J, Payton J, et al. Pathway-specific analysis of gene expression data identifies the PI3K/Akt pathway as a novel therapeutic target in cervical cancer. <i>Clin Cancer Res.</i> 2012 Mar 1;18(5):1464-71.</p>
	<p>Shu X, Wu J, et al. PAK4 confers the malignance of cervical cancers and contributes to the cisplatin-resistance in cervical cancer cells via PI3K/AKT pathway. <i>Diagn Pathol.</i> 2015 Sep 28;10:177.</p>
	<p>Ueno S, Sudo T, et al. Absence of human papillomavirus infection and activation of PI3K-AKT pathway in cervical clear cell carcinoma. <i>Int J Gynecol Cancer.</i> 2013 Jul;23(6):1084-91</p>

	<p>Vosmik M, Laco J, et al. Prognostic significance of human papillomavirus (HPV) status and expression of selected markers (HER2/neu, EGFR, VEGF, CD34, p63, p53 and Ki67/MIB-1) on outcome after (chemo-) radiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of uterine cervix. <i>Pathol Oncol Res.</i> 2014 Jan;20(1):131-7.</p>
	<p>Wong Y, Chung T, et al. Frequent ras gene mutations in squamous cell cervical cancer. <i>Cancer Lett.</i> 1995 Aug 16;95(1-2):29-32.</p>
	<p>An J, Man-Ni Huang M, et al. A preliminary study of genes related to concomitant chemoradiotherapy resistance in advanced uterine cervical squamous cell carcinoma. <i>Chin Med J (Engl).</i> 2013 Nov;126(21):4109-15.</p>
Lesiones cervicales preinvasoras o citologías (N=5)	<p>Balan R, Simion N, et al. Immunohistochemical assessment of p16, COX-2 and EGFR in HPV-positive cervical squamous intraepithelial lesions. <i>Rom J Morphol Embryol.</i> 2011;52(4):1187-94.</p>
	<p>Dokianakis D, Papaefthimiou M, et al. High prevalence of HPV18 in correlation with ras gene mutations and clinicopathological parameters in cervical cancer studied from stained cytological smears. <i>Oncol Rep.</i> Nov-Dec 1999;6(6):1327-31.</p>
	<p>García D, Arias Y, et al. Detection of genes mutations in the K-ras, H-ras and EGFR in samples of blood plasma and cervical smears for patients with cervical intraepithelial neoplasia III and cervical cancer. <i>Colomb. Med.</i> 2009;40(1):34-50</p>
	<p>García D, Arias Y, et al. Detección de mutaciones en los genes K-ras, H-ras y EGFR en muestras de plasma sanguíneo y cepillado cervical de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical (NIC) III y cáncer de cuello uterino. <i>Colomb. Med.</i> vol.40 no.1 Cali Jan./Mar. 2009</p>
	<p>García D, Briceño I, et al. Detection of gene amplification in MYCN, C-MYC, MYCL1, ERBB2, EGFR, AKT2, and human papilloma virus in samples from cervical smear normal cytology, intraepithelial cervical neoplasia (CIN I, II, III), and cervical cancer. <i>Colomb Med (Cali)</i> 2011;42(2):144-153</p>
Recaídas (N=3)	<p>Hasegawa K, Kagabu M, et al. Phase II basket trial of perifosine monotherapy for recurrent gynecologic cancer with or without PIK3CA mutations. <i>Invest New Drugs.</i> 2017 Dec;35(6):800-812.</p>
	<p>Liu J, Gray K, et al. Results from a single arm, single stage phase II trial of trametinib and GSK2141795 in persistent or recurrent cervical cancer. <i>Gynecol Oncol.</i> 2019 Jul;154(1):95-101.</p>
	<p>Goncalves A, Fabbro M, et al. A phase II trial to evaluate gefitinib as second- or third-line treatment in patients with recurring locoregionally</p>

	advanced or metastatic cervical cancer. <i>Gynecol Oncol.</i> 2008 Jan;108(1):42-6.
Diseño del estudio inadecuado para el objetivo de la revisión (N=17, 18,27%)	
Revisiones narrativas (N=11)	Bahrami A, Hasanzadeh M, et al. The Potential Value of the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway for Assessing Prognosis in Cervical Cancer and as a Target for Therapy. <i>J Cell Biochem.</i> 2017 Dec;118(12):4163-4169.
	Barra F, Lorusso D, et al. Investigational drugs for the treatment of cervical cancer. <i>Expert Opin Investig Drugs.</i> 2017 Apr;26(4):389-402.
	Boussios S, Seraj E, et al. Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: Where do we stand? A literature review. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2016 Dec;108:164-174.
	Bregar A, Growdon W. Emerging strategies for targeting PI3K in gynecologic cancer. <i>Gynecol Oncol.</i> 2016 Feb;140(2):333-44.
	Husseinzadeh N, Husseinzadeh D. mTOR inhibitors and their clinical application in cervical, endometrial and ovarian cancers: a critical review. <i>Gynecol Oncol.</i> 2014 May;133(2):375-81.
	Mammas I, Zafiropoulos A, et al. Involvement of the ras genes in female genital tract cancer (Review). <i>Int J Oncol.</i> 2005 May;26(5):1241-55.
	Manzo-Merino J, Contreras-Paredes A, et al. The role of signaling pathways in cervical cancer and molecular therapeutic targets. <i>Arch Med Res.</i> 2014 Oct;45(7):525-39.
	Satoshi Takeuchi. Biology and treatment of cervical adenocarcinoma. <i>Chin J Cancer Res.</i> 2016 Apr;28(2):254-62.
	Salvesen H, Werner H, et al. PI3K pathway in gynecologic malignancies. <i>Am Soc Clin Oncol Educ Book.</i> 2013.
	Soonthornthum T, Arias-Pulido H, et al. Epidermal growth factor receptor as a biomarker for cervical cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2011 Oct;22(10):2166-78.
	Wu J, Chen C, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase signaling as a therapeutic target for cervical cancer. <i>Curr Cancer Drug Targets.</i> 2013 Feb;13(2):143-56
Revisiones sistemáticas (N=4)	Zagouri F, Sergentanis T, et al. Molecularly targeted therapies in cervical cancer. A systematic review. <i>Gynecol Oncol.</i> 2012 Aug;126(2):291-303
	Zheng, X, Du, X. Prognostic significance of EGFR in cervical cancer: a

	Meta-analysis. Chin. J. Cancer Prev. Treat. 2015;22(16):1321-1327 and 1334
	Noordhuis M, Eijsink J, et al. Prognostic cell biological markers in cervical cancer patients primarily treated with (chemo)radiation: a systematic review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Feb 1;79(2):325-34.
	Tian W, Huang M, et al. Prognostic Impact of Epidermal Growth Factor Receptor Overexpression in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis. PLoS One.2016 Jul 20;11(7):e0158787
Cartas al Editor (N=2)	Al Moustafa A. Human cervical carcinomas and EGF-R tyrosine kinase inhibitors. Gynecologic oncology / 2008;109(2):308
	Van de Putte G,Vach W. P63 and EGFR as prognostic predictors in stage IIB radiation-treated cervical squamous cell carcinoma. Gynecol Oncol. 2005 Aug;98(2):335-6.

Anexo III. Herramienta de evaluación de la calidad metodológica de los estudios utilizada en esta revisión

Criterio	Si	No	No informa	No aplica
1	<p>¿La muestra del estudio fue representativa de la población diana? <i>Descripción de las características específicas de la población de interés para abordar el objetivo: pacientes con diagnóstico de cáncer cuello útero.</i></p> <p>Si No</p> <p>*Evalúa sesgo de selección</p>			
2	<p>¿Se reclutó a los sujetos del estudio de una manera apropiada? <i>Descripción de la fuente de datos, datos primarios de muestras tumorales, por ejemplo, obtenidas de un banco de tumores, o de laboratorios de anatomía patológica.</i></p> <p>Si No=No informa</p> <p>*Evalúa sesgo de selección</p>			
3	<p>¿El tamaño de la muestra fue adecuado? <i>Descripción del cálculo del tamaño muestral, si corresponde al objetivo del estudio primario.</i></p> <p>Si (correctamente realizó el cálculo de tamaño muestral) No (Incorrectamente realizado el cálculo del tamaño muestral) No informa (No lo informa) No aplica (no corresponde al objetivo del estudio primario)</p> <p>*Evalúa precisión</p>			
4	<p>¿Se describen en detalle las características de los sujetos y del ámbito del estudio? <i>Descripción de la muestra del estudio con suficiente detalle para que otros investigadores puedan determinar si es comparable a la población de interés para ellos. Ejemplos: edad al diagnóstico, estadio tumoral, histología tumoral.</i></p>			

	<p><i>Si</i> <i>No (no lo describen suficientemente)</i> <i>No lo informa (no descripción)</i></p> <p>*Evalúa calidad de reporte</p>
5	<p>¿Se realizó el análisis de datos con una cobertura suficiente de la población identificada? Con respecto a la cantidad de muestras no evaluadas. ¿Podrían llevar a una subestimación de prevalencia de mutaciones?.</p> <p>SI: pérdida de muestras es menor al 10% NO: pérdida de muestras es mayor al 10%</p> <p>*Evalúa sesgo por pérdida de datos.</p>
6	<p>¿Se utilizaron criterios objetivos y estandarizados para medir la variable de interés? <i>Descripción de los métodos utilizados para la medición de las mutaciones, ¿se utilizan medios estándar?, ejemplos: IHQ, PCR, Fish, sondas comerciales.</i></p> <p><i>Si</i> <i>No informa</i></p> <p>*Evalúa sesgo de información.</p>
7	<p>¿Se realizó un análisis estadístico apropiado? <i>Descripción del método estadístico utilizado y herramienta estadística que correspondan al objetivo primario del estudio.</i></p> <p><i>Si (correctamente realizado)</i> <i>No (incorrectamente realizado)</i> <i>No informa</i></p> <p>* Validez Interna</p>

Anexo IV. Figuras.

EGFR

Fig 1. Meta-análisis de las proporciones de positividad del EGFR.

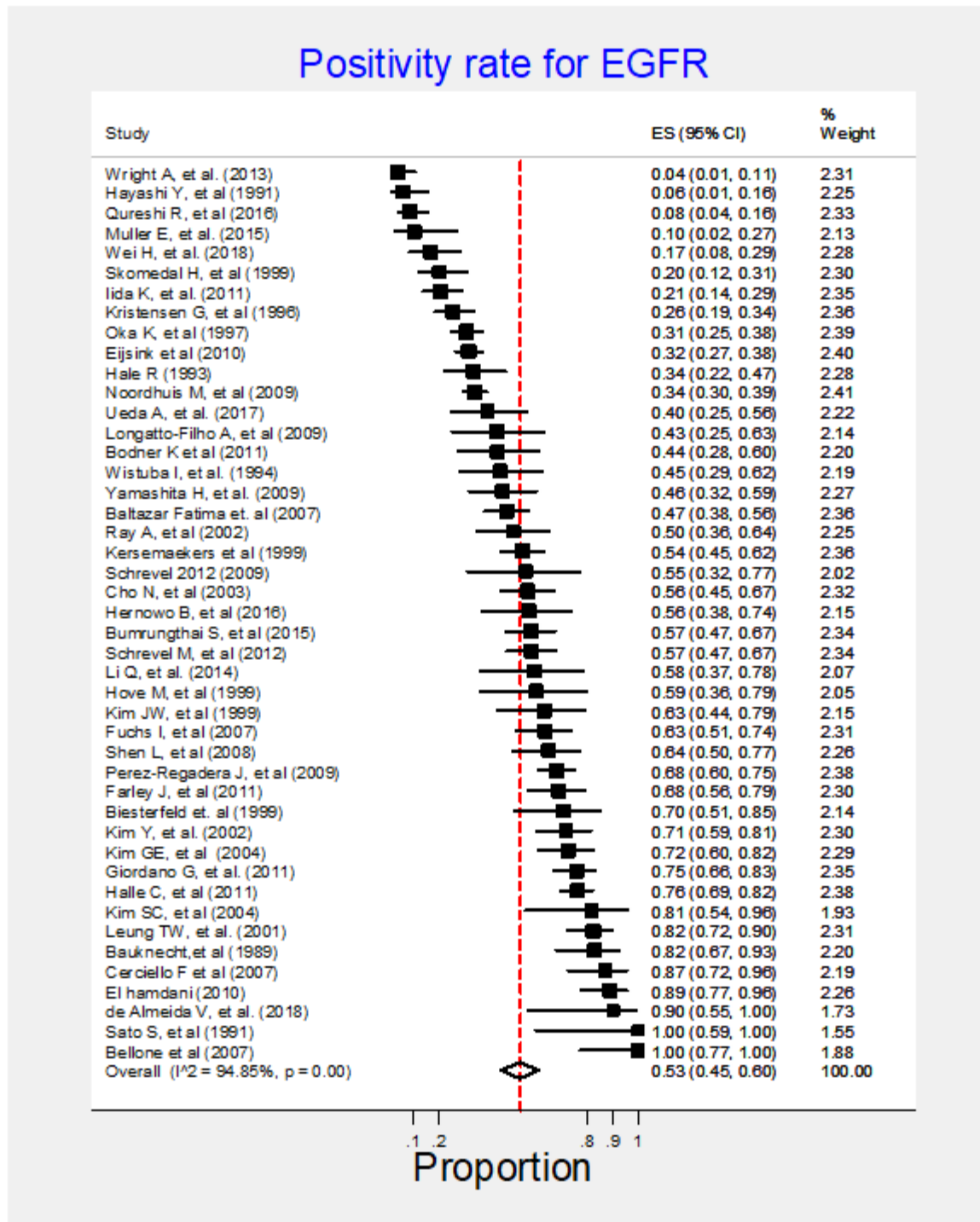


Fig. 2. Análisis de subgrupos. Positividad para EGFR de acuerdo al tipo de prueba de detección (genómica vs no genómica).

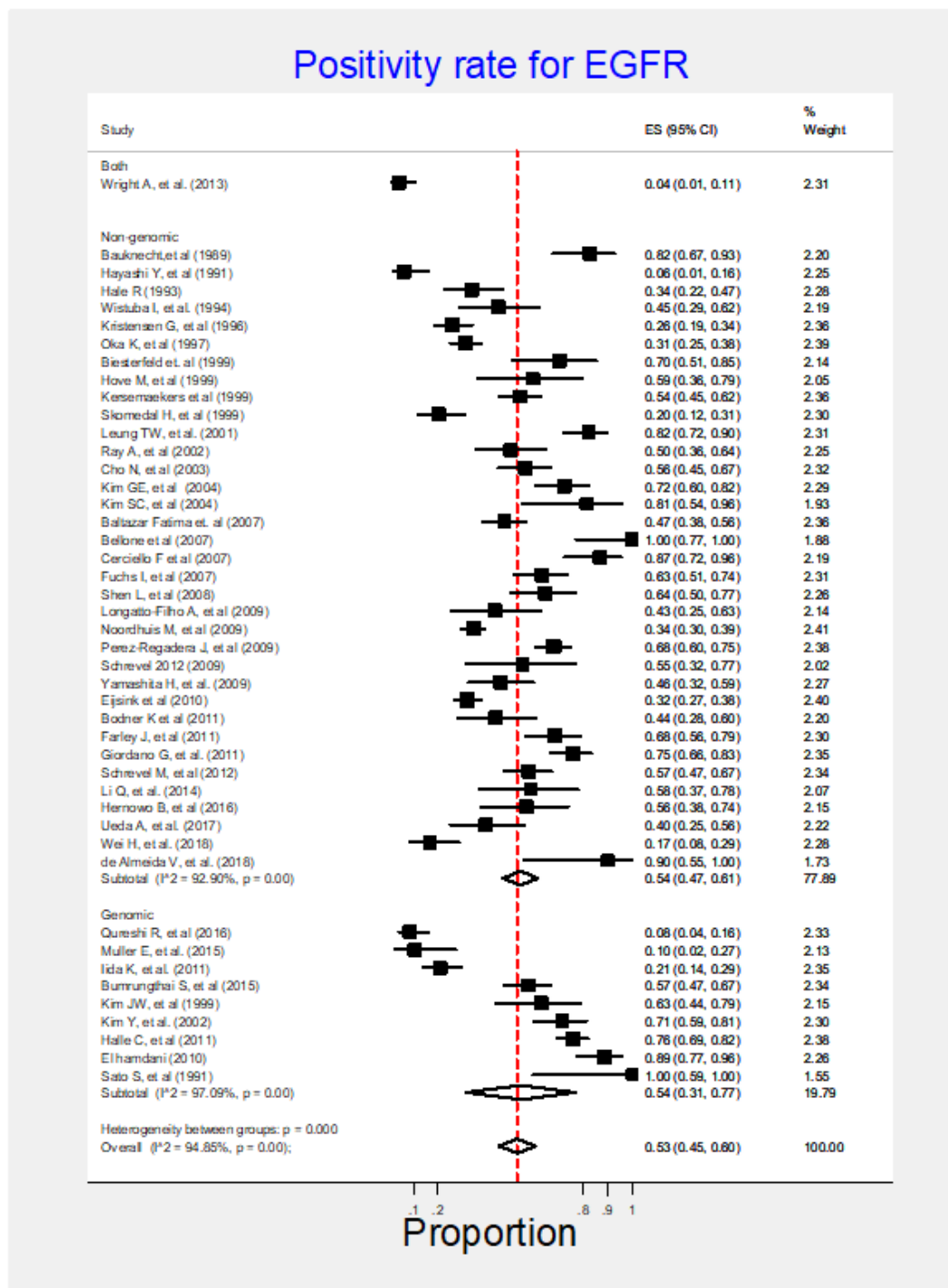
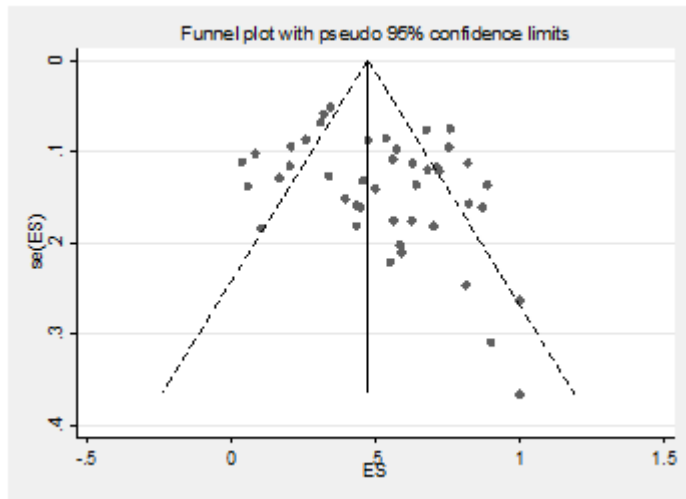


Fig. 3. Análisis del efecto de estudios pequeños en la tasa de positividad para EGFR (evaluación del sesgo de publicación).



PI3K

Fig 4. Meta-análisis de las proporciones de positividad del PI3K.

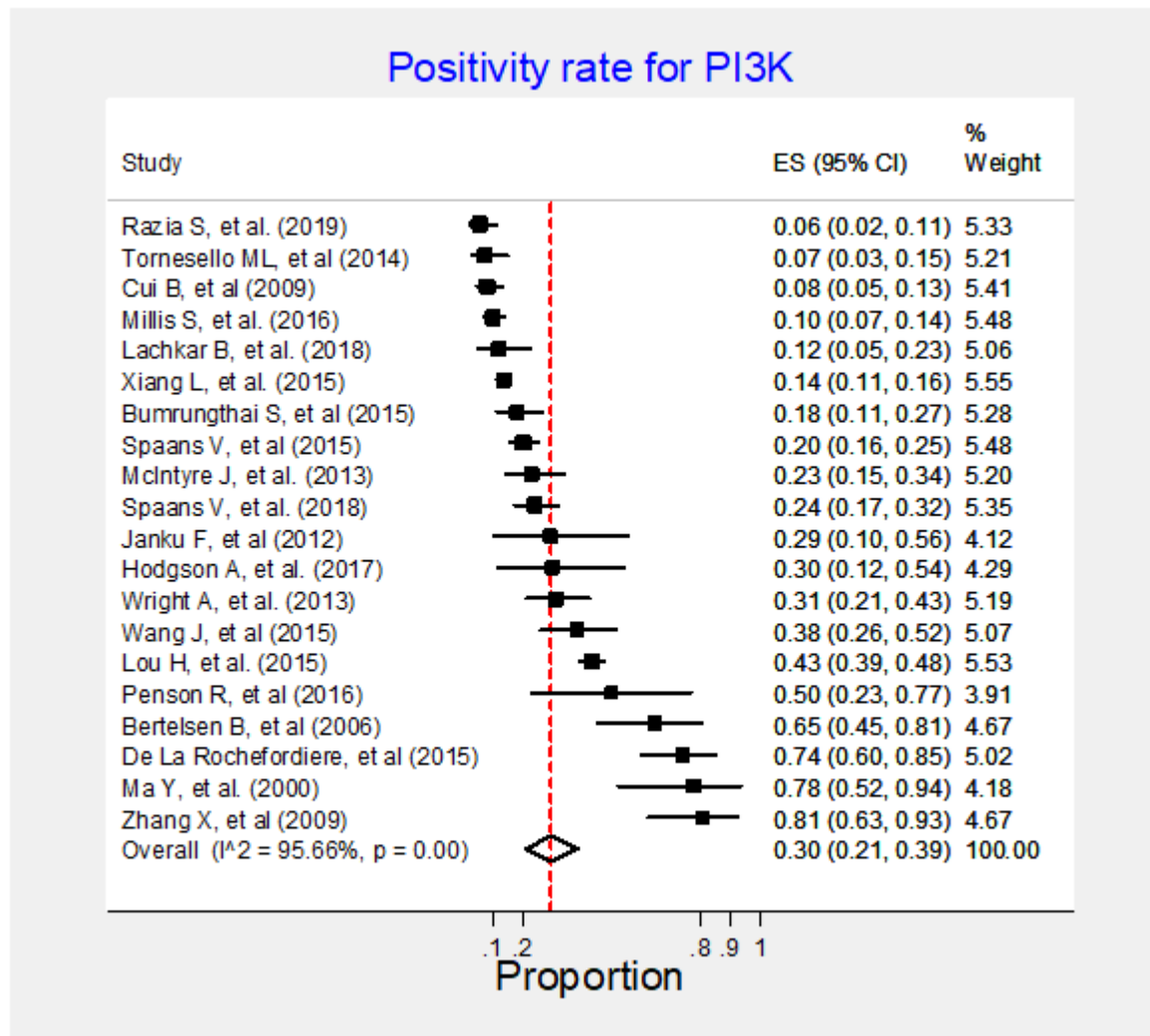


Fig. 5. Análisis de subgrupos. Positividad para PI3K de acuerdo al tipo de histología.

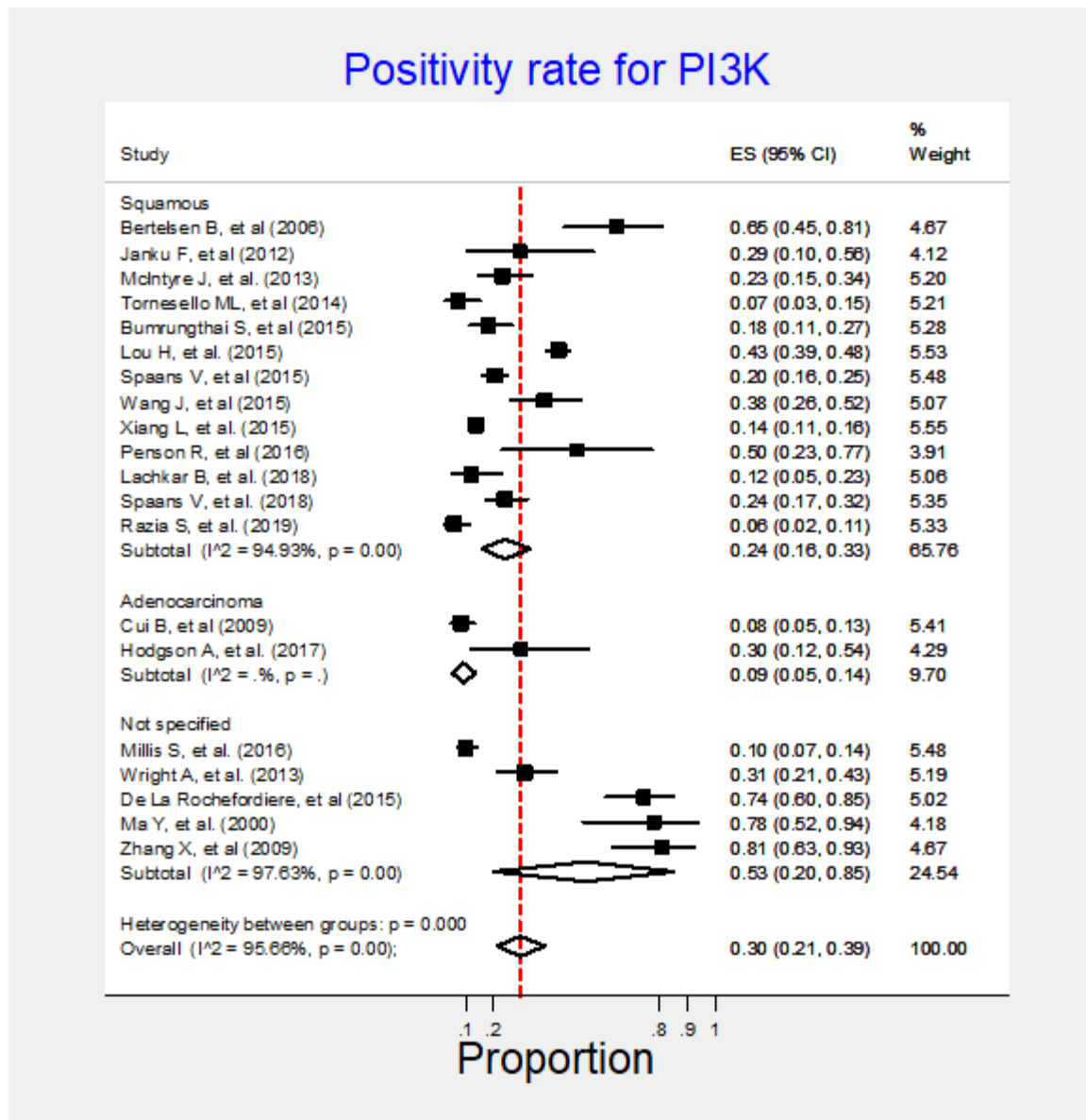
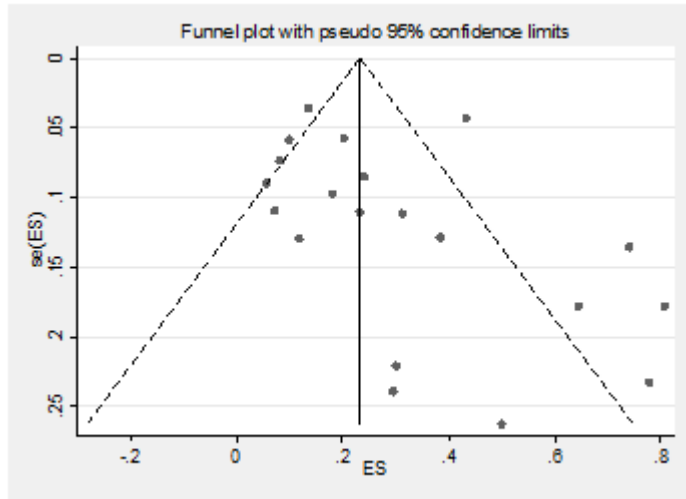


Fig. 6. Análisis del efecto de estudios pequeños en la tasa de positividad para PI3K (evaluación del sesgo de publicación).



Ras

Fig 7. Meta-análisis de las proporciones de positividad del Ras.

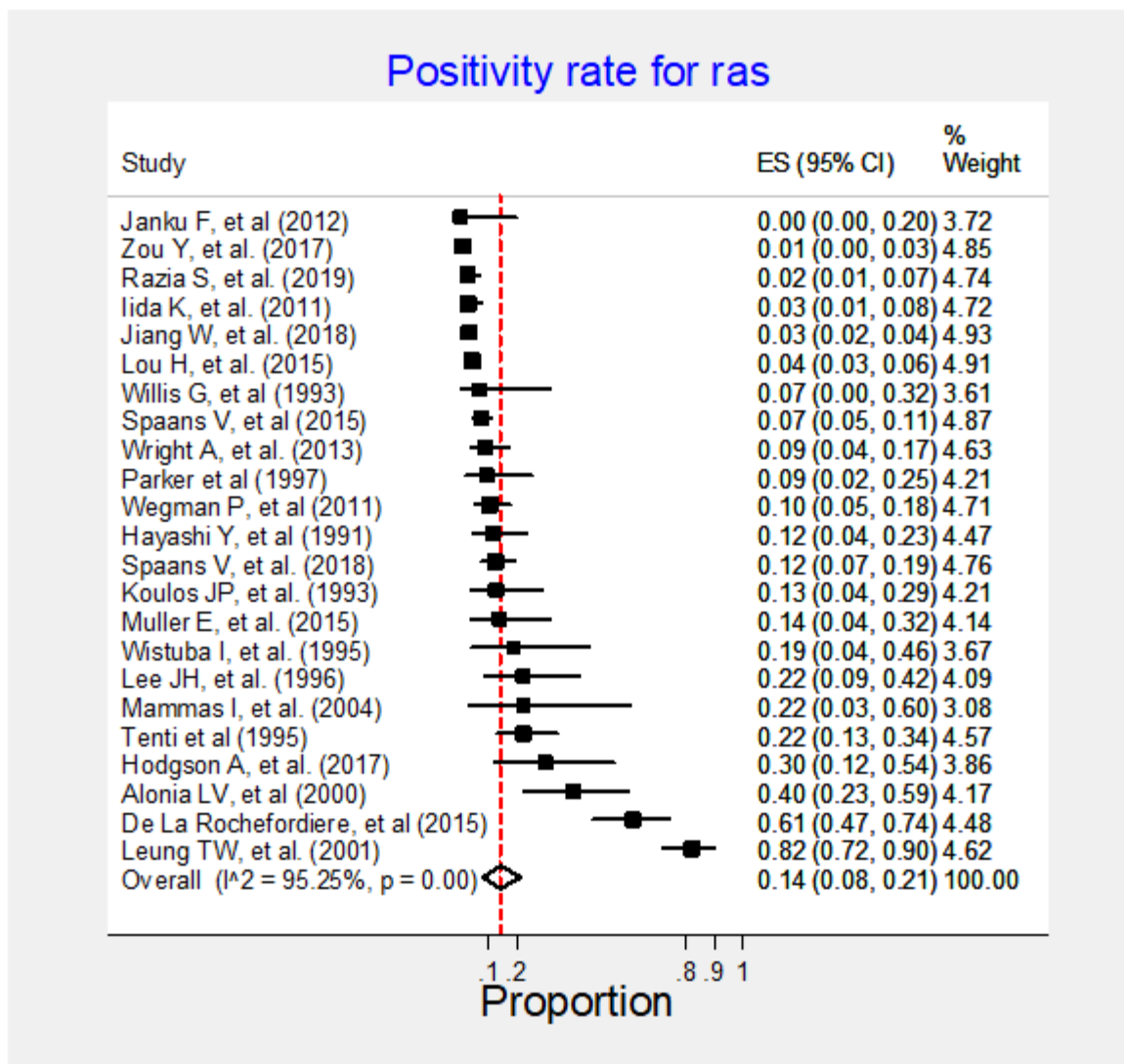


Fig. 8. Análisis de subgrupos. Positividad para Ras de acuerdo al tipo histológico.

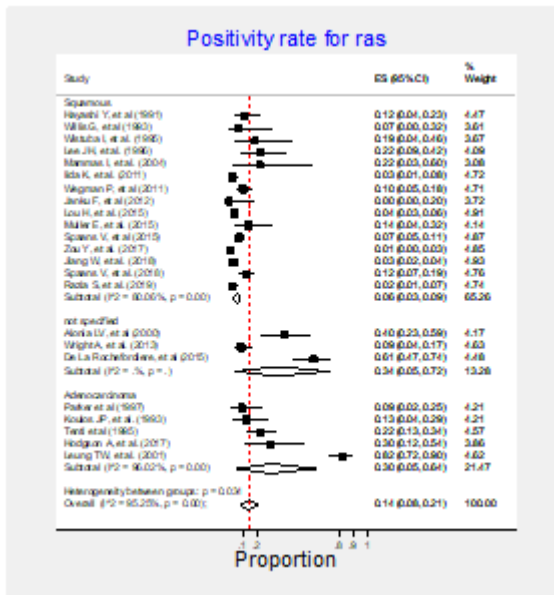


Fig. 9. Análisis de subgrupos. Positividad para Ras de acuerdo al tipo de prueba de detección (genómica vs no genómica).

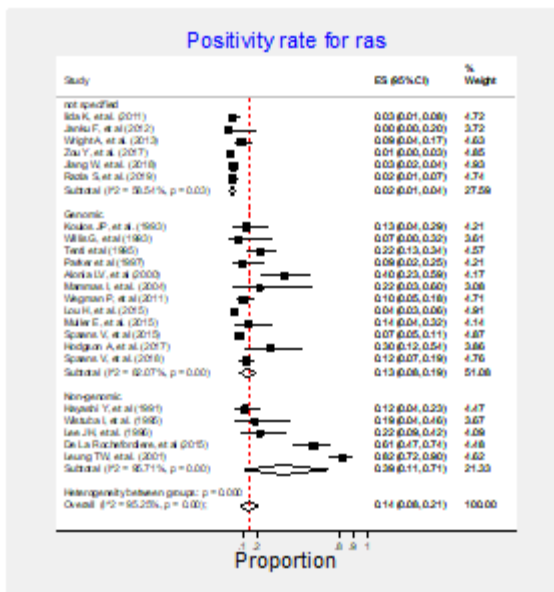
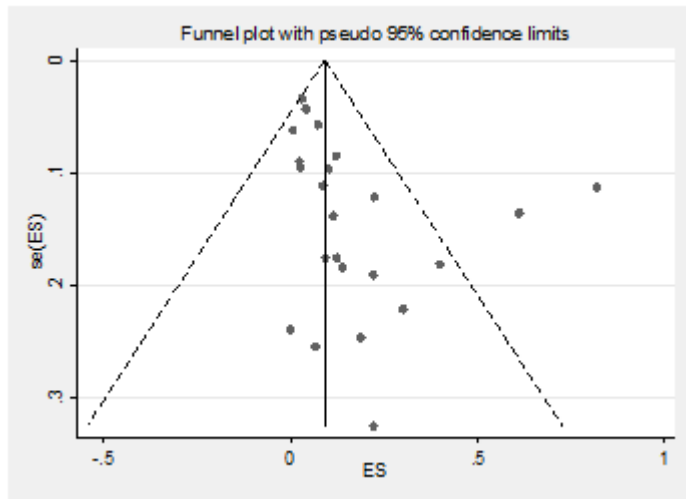
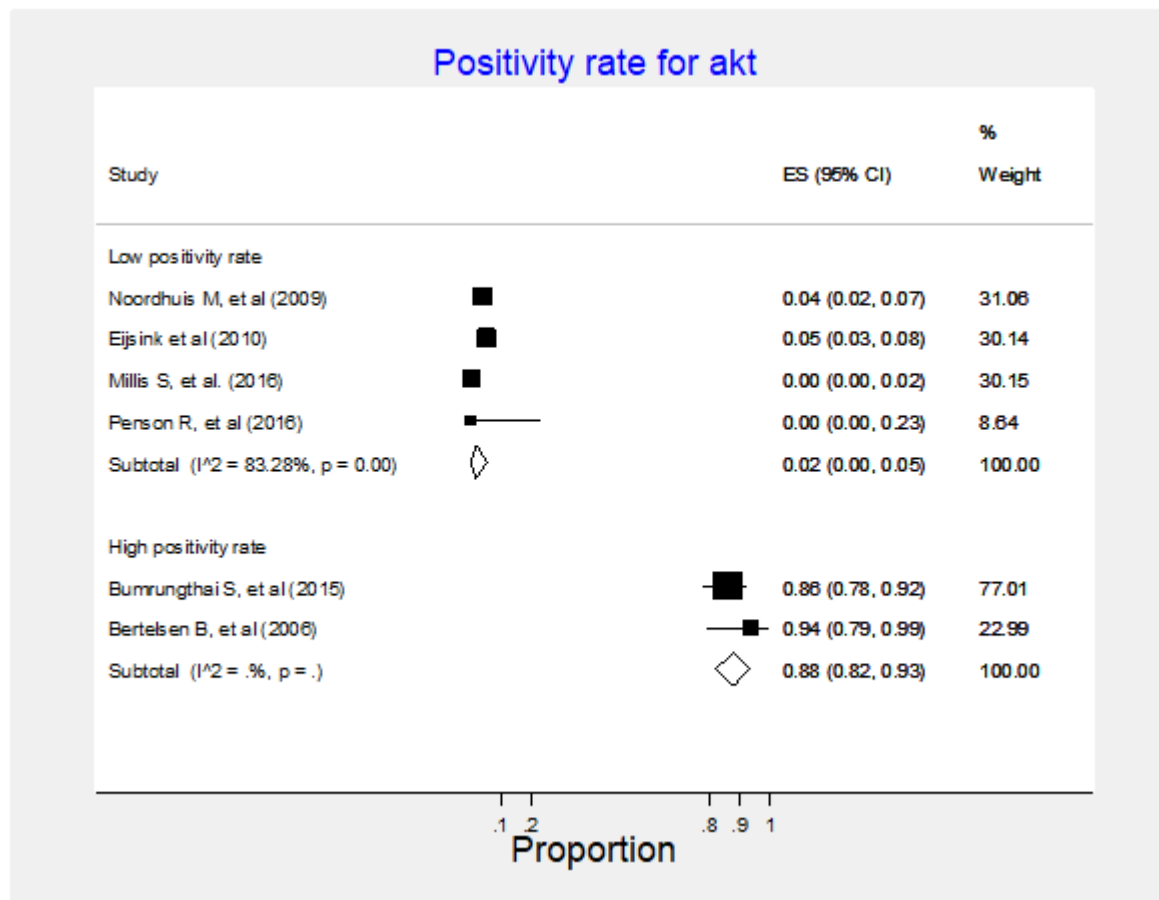


Fig. 10. Análisis del efecto de estudios pequeños en la tasa de positividad para Ras (evaluación del sesgo de publicación).



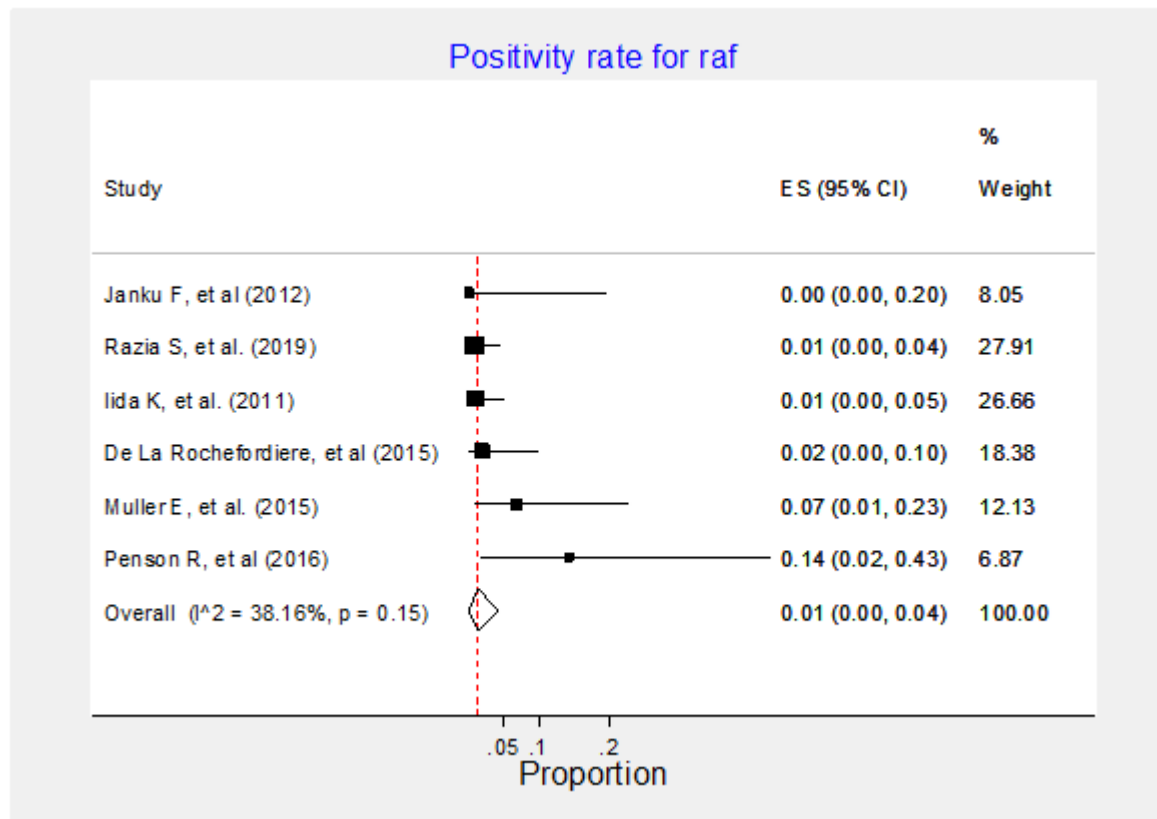
Akt

Fig 11. Meta-análisis de las proporciones de positividad del akt.



Raf

Fig 12. Meta-análisis de las proporciones de positividad del Raf.



Referencias bibliográficas

1. Arrossi S, Thouyaret L, Paul L. Recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres en el marco de programas de tamizaje basados en el test de VPH: actualización. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2015.
2. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2): e191-e203.
3. Dueñas-González A, Campbell S. Global strategies for the treatment of early-stage and advanced cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(1):11-17.
4. Chuang LT, Temin S, Camacho R, Dueñas-González A, Feldman S, Gultekin M, et al. Management and care of women with invasive cervical cancer: American Society of Clinical Oncology resource-stratified clinical practice guideline. *J Glob Oncol*. 2016;2(5): 311-340.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer: version 1.2021. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2021 Oct 2. (NCCN Guidelines).
6. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1990;38(3): 352-357.
7. Muller E, Brault B, Holmes A, Legros A, Jeannot E, Campitelli M, et al. Genetic profiles of cervical tumors by high-throughput sequencing for personalized medical care. *Cancer Med*. 2015;4(10): 1484-1493.
8. Markman B, Atzori F, Pérez-García J, Tabernero J, Baselga J. Status of PI3K inhibition and biomarker development in cancer therapeutics. *Ann Oncol*. 2009;21(4): 683-691.
9. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2019;37(17): 1470-1478.
10. Munn Z, MCLinSc SM, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3): 147-153.
11. Aromataris E, Munn Z, (eds). JBI manual for evidence synthesis [Internet]. Adelaide: JBI; 2020 [citado 2020 sept 8]. Disponible en: <https://synthesismanual.jbi.global>.

12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339: b2535.
13. Nyaga VN, Arbyn M, Aerts M. Metaprop: a Stata command to perform meta-analysis of binomial data. *Arch Public Health*. 2014;72(1): 39.
14. Munn Z, Moola S, Riitano D, Lisy K. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *Int J Health Policy Manag*. 2014;3(3): 123-128.
15. Harder T. Some notes on critical appraisal of prevalence studies: comment on: "The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence." *Int J Health Policy Manag*. 2014;3(5): 289-290.
16. Wright AA, Howitt BE, Myers AP, Dahlberg SE, Palescandolo E, Van Hummelen P, et al. Oncogenic mutations in cervical cancer: Genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer*. 2013;119(21): 3776-3783.
17. Hayashi Y, Hachisuga T, Iwasaka T, Fukuda K, Okuma Y, Yokoyama M, et al. Expression of ras oncogene product and EGF receptor in cervical squamous cell carcinomas and its relationship to lymph node involvement. *Gynecol Oncol*. 1991;40(2): 147-151.
18. Qureshi R, Arora H, Biswas S, Perwez A, Naseem A, Wajid S, et al. Mutation analysis of EGFR and its correlation with the HPV in Indian cervical cancer patients. *Tumour Biol*. 2016;37(7): 9089-9098.
19. Wei H, Wang XW, Chen KM, Ling SR, Yi CJ. Analysis of gene mutation associated with tyrosine kinase inhibitor sensitivity of epidermal growth factor receptor in cervical cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(19): 6280-6287.
20. Skomedal H, Kristensen GB, Lie AK, Holm R. Aberrant expression of the cell cycle associated proteins TP53, MDM2, p21, p27, cdk4, cyclin D1, RB, and EGFR in cervical carcinomas. *Gynecol Oncol*. 1999;73(2): 223-228.
21. Iida K, Nakayama K, Rahman MT, Rahman M, Ishikawa M, Katagiri A, et al. EGFR gene amplification is related to adverse clinical outcomes in cervical squamous cell carcinoma, making the EGFR pathway a novel therapeutic target. *Br J Cancer*. 2011;105(3): 420-427.
22. Kristensen GB, Holm R, Abeler VM, Tropé CG. Evaluation of the prognostic significance of cathepsin D, epidermal growth factor receptor, and c-erbB-2 in early cervical squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study. *Cancer*. 1996;78(3): 433-440.
23. Oka K, Nakano T, Arai T. Expression of cathepsin D and epidermal growth factor receptor in stage III cervical carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 1997;7(2): 122-126.
24. Eijsink JJH, Noordhuis MG, Ten Hoor KA, Kok M, Hollema H, De Bock GH, et al. The

- epidermal growth factor receptor pathway in relation to pelvic lymph node metastasis and survival in early-stage cervical cancer. *Hum Pathol.* 2010;41(12): 1735-1741.
25. Hale RJ, Buckley CH, Gullick WJ, Fox H, Williams J, Wilcox FL. Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in cervical carcinoma. *J Clin Pathol.* 1993;46(2): 149-153.
 26. Noordhuis MG, Eijsink JJ, Ten Hoor KA, Roossink F, Hollema H, Arts HJ, et al. Expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) and activated EGFR predict poor response to (Chemo)radiation and survival in cervical cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23): 7389-7397.
 27. Ueda A, Takasawa A, Akimoto T, Takasawa K, Aoyama T, Ino Y, et al. Prognostic significance of the co-expression of EGFR and HER2 in adenocarcinoma of the uterine cervix. *PLoS One.* 2017;12(8): e0184123.
 28. Longatto-Filho A, Pinheiro C, Martinho O, Moreira MA, Ribeiro LF, Queiroz GS, et al. Molecular characterization of EGFR, PDGFRA and VEGFR2 in cervical adenosquamous carcinoma. *BMC Cancer.* 2009;9: 212.
 29. Bodner K, Laubichler P, Kimberger O, Czerwenka K, Zeillinger R, Bodner-Adler B. Expression of p16 protein and epidermal growth factor receptor in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: an immunohistochemical analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(3): 611-616.
 30. Wistuba I, Roa I, Araya J, Villaseca M, Chávez F, Capurro I. Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in epidermoid carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 1994;59(2): 116-122.
 31. Yamashita H, Murakami N, Asari T, Okuma K, Ohtomo K, Nakagawa K. Correlation among six biologic factors (p53, p21WAF1, MIB-1, EGFR, HER2, and Bcl-2) and clinical outcomes after curative chemoradiation therapy in squamous cell cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(4): 1165-1172.
 32. Baltazar F, Filho AL, Pinheiro C, Moreira MA, Queiroz GS, Oton GJ, et al. Cyclooxygenase-2 and epidermal growth factor receptor expressions in different histological subtypes of cervical carcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(3): 235-241.
 33. Ray A, Naik SLD, Sharma BK. Distribution of prognostically unfavourable product of c-erbB-2 oncogene and EGF-R in carcinomas of the breast and uterine cervix. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2002;46(4): 423-433.
 34. Kersemaekers AM, Fleuren GJ, Kenter GG, Van den Broek LJ, Uljee SM, Hermans J, et al. Oncogene alterations in carcinomas of the uterine cervix: overexpression of the epidermal growth factor receptor is associated with poor prognosis. *Clin Cancer Res.* 1999;5(3): 577-586.
 35. Noh JM, Park W, Huh SJ, Cho EY, Choi YL, Lee JH, et al. Correlation between tumor

- volume response to radiotherapy and expression of biological markers in patients with cervical squamous cell carcinoma. *J Gynecol Oncol.* 2009;20(4): 215-220.
36. Cho NH, Kim YB, Park TK, Kim GE, Park K, Song KJ. P63 and EGFR as prognostic predictors in stage IIB radiation-treated cervical squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2003;91(2): 346-353.
 37. Hernowo BS, Suryanti S, Wibisono F. Correlation between EGFR expression and radiosensitivity in cervical adenocarcinoma cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(5): 2535-2537.
 38. Bumrungthai S, Munjal K, Nandekar S, Cooper K, Ekalaksananan T, Pientong C, et al. Epidermal growth factor receptor pathway mutation and expression profiles in cervical squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *J Transl Med.* 2015;13: 244.
 39. Schrevel M, Karim R, Ter Haar NT, Van der Burg SH, Trimbos JB, Fleuren GJ, et al. CXCR7 expression is associated with disease-free and disease-specific survival in cervical cancer patients. *Br J Cancer.* 2012;106(9): 1520-1525.
 40. Li Q, Tang Y, Cheng X, Ji J, Zhang J, Zhou X. EGFR protein expression and gene amplification in squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinomas of the cervix. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(2): 733-741.
 41. Hove MG, Dinh TV, Hannigan EV, Lucci JA 3rd, Chopra V, Smith ER, et al. Oncogene expression and microvessel count in recurrent and nonrecurrent stage Ib squamous cell carcinoma of the cervix. *J Reprod Med.* 1999;44(6): 493-496.
 42. Kim JW, Kim YT, Kim DK. Correlation between EGFR and c-erbB-2 oncoprotein status and response to neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma. *Yonsei Med J.* 1999;40(3): 207-214.
 43. Fuchs I, Vorsteher N, Bühler H, Evers K, Sehouli J, Schaller G, et al. The prognostic significance of human epidermal growth factor receptor correlations in squamous cell cervical carcinoma. *Anticancer Res.* 2007;27(2): 959-963.
 44. Shen L, Shui Y, Wang X, Sheng L, Yang Z, Xue D, et al. EGFR and HER2 expression in primary cervical cancers and corresponding lymph node metastases: implications for targeted radiotherapy. *BMC Cancer.* 2008;8: 232.
 45. Pérez-Regadera J, Sánchez-Muñoz A, de la Cruz J, Ballestín C, Lora D, García-Martín R, et al. Negative prognostic impact of the coexpression of epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 in locally advanced cervical cancer. *Oncology.* 2009;76(82): 133-141.
 46. Farley J, Sill MW, Birrer M, Walker J, Schilder RJ, Thigpen JT, et al. Phase II study of cisplatin plus cetuximab in advanced, recurrent, and previously treated cancers of the cervix and evaluation of epidermal growth factor receptor immunohistochemical expression: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):

303-308.

47. Biesterfeld S, Schuh S, Muys L, Rath W, Mittermayer C, Schröder W. Absence of epidermal growth factor receptor expression in squamous cell carcinoma of the uterine cervix is an indicator of limited tumor disease. *Oncol Rep.* 1999;6(1): 205-209.
48. Kim YT, Park SW, Kim JW. Correlation between expression of EGFR and the prognosis of patients with cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2002;87(1): 84-89.
49. Kim GE, Kim YB, Cho NH, Chung H-C, Pyo HR, Lee JD, et al. Synchronous coexpression of epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 in carcinomas of the uterine cervix: a potential predictor of poor survival. *Clin Cancer Res.* 2004;10(4): 1366-1374.
50. Giordano G, D'Adda T, Dal Bello B, Brigati F, Bersiga A, Campanini N, et al. Clinicopathologic implications of the epidermal growth factor receptor, cyclooxygenase 2 expression, and human papillomavirus status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the elderly. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(2): 337-348.
51. Halle C, Lando M, Svendsrud DH, Clancy T, Holden M, Sundfør K, et al. Membranous expression of ectodomain isoforms of the epidermal growth factor receptor predicts outcome after chemoradiotherapy of lymph node-negative cervical cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(6): 5501-5512.
52. Kim SC, Park HM, Lee SN, Han WS. Expression of epidermal growth factor receptor in cervical tissue and serum in patients with cervical neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2004;8(4): 292-297.
53. Leung TW. Expressions of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor and pan-ras proto-oncogenes in adenocarcinoma of the cervix: correlation with clinical prognosis. *Oncol Rep.* 2001;8(5): 1159-1164.
54. Bauknecht T, Kohler M, Janz I, Pfeleiderer A. The occurrence of epidermal growth factor receptors and the characterization of EGF-like factors in human ovarian, endometrial, cervical and breast cancer - EGF receptors and factors in gynecological carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1989;115(2): 193-199.
55. Cerciello F, Riesterer O, Sherweif M, Odermatt B, Ciernik IF. Is EGFR a moving target during radiotherapy of carcinoma of the uterine cervix? *Gynecol Oncol.* 2007;106(2): 394-399.
56. El Hamdani W, Amrani M, Attaleb M, Laantri N, Ennaji MM, Khyatti M, et al. EGFR, p16INK4a and E-cadherin immuno- histochemistry and EGFR point mutations analyses in invasive cervical cancer specimens from Moroccan women. *Cell Mol Biol.* 2010;56(Suppl): OL1373-OL1384.
57. de Almeida VH, de Melo AC, Meira DD, Pires AC, Nogueira-Rodrigues A, Pimenta-Inada HK, et al. Radiotherapy modulates expression of EGFR, ERCC1 and p53 in cervical

- cancer. *Braz J Med Biol Res.* 2017;51(1): e6822.
58. Bellone S, Frera G, Landolfi G, Romani C, Bandiera E, Tognon G, et al. Overexpression of epidermal growth factor type-1 receptor (EGF-R1) in cervical cancer: implications for Cetuximab-mediated therapy in recurrent/metastatic disease. *Gynecol Oncol.* 2007;106(3): 513-520.
 59. Sato S, Ito K, Ozawa N, Yajima A, Sasano H. Expression of c-myc, epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 in human endometrial carcinoma and cervical adenocarcinoma. *Tohoku J Exp Med.* 1991;165(2): 137-145.
 60. Razia S, Nakayama K, Nakamura K, Ishibashi T, Ishikawa M, Minamoto T, et al. Clinicopathological and biological analysis of PIK3CA mutation and amplification in cervical carcinomas. *Exp Ther Med.* 2019;18(3): 2278-2284.
 61. Tornesello ML, Annunziata C, Buonaguro L, Losito S, Greggi S, Buonaguro FM. TP53 and PIK3CA gene mutations in adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and high-grade intraepithelial neoplasia of the cervix. *J Transl Med.* 2014;12: 255.
 62. Cui B, Zheng B, Zhang X, Stendahl U, Andersson S, Wallin KL. Mutation of PIK3CA: possible risk factor for cervical carcinogenesis in older women. *Int J Oncol.* 2009;34(2): 409-416.
 63. Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19784 diverse solid tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2(12): 1565-1573.
 64. Lachkar B, Minaguchi T, Akiyama A, Liu S, Zhang S, Xu C, et al. Prognostic significance of PIK3CA mutation in stage IIB to IVA cervical cancers treated by concurrent chemoradiotherapy with weekly cisplatin. *Medicine.* 97: e11392.
 65. Xiang L, Jiang W, Li J, Shen X, Yang W, Yang G, et al. PIK3CA mutation analysis in chinese patients with surgically resected cervical cancer. *Sci Rep.* 2015;5: 14035.
 66. Spaans VM, Trietsch MD, Peters AA, Osse M, Haar NT, Fleuren GJ, et al. Precise classification of cervical carcinomas combined with somatic mutation profiling contributes to predicting disease outcome. *PLoS One.* 2015;10(7): e0133670.
 67. McIntyre JB, Wu JS, Craighead PS, Phan T, Kobel M, Lees-Miller SP, et al. PIK3CA mutational status and overall survival in patients with cervical cancer treated with radical chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2013;128(3): 409-414.
 68. Spaans VM, Nyoman Bayu Mahendra I, Purwoto G, Trietsch MD, Osse M, Ter Haar N, et al. The landscape of somatic mutations in Indonesian cervical cancer is predominated by the PI3K pathway. *Gynecol Oncol.* 2018;148(1): 189-196.
 69. Janku F, Wheler JJ, Westin SN, Moulder SL, Naing A, Tsimberidou AM, et al. PI3K/AKT/mTOR inhibitors in patients with breast and gynecologic malignancies

- harboring PIK3CA mutations. *J Clin Oncol*. 2012;30: 777–782.
70. Hodgson A, Amemiya Y, Seth A, Cesari M, Djordjevic B, Parra-Herran C. Genomic abnormalities in invasive endocervical adenocarcinoma correlate with pattern of invasion: biologic and clinical implications. *Mod Pathol*. 2012;30(8): 1633-1641.
 71. Wang J, Chai YL, Wang T, Liu JH, Dai PG, Liu Z. Genetic alterations of PIK3CA and tumor response in patients with locally advanced cervical squamous cell carcinoma treated with cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy. *Exp Mol Pathol*. 2015;98(3): 407-410.
 72. Lou H, Villagran G, Boland JF, Im KM, Polo S, Zhou W, et al. Genome analysis of latin american cervical cancer: frequent activation of the PIK3CA pathway. *Clin Cancer Res*. 2015;21(23): 5360-5370.
 73. Penson RT, Sales E, Sullivan L, Borger DR, Krasner CN, Goodman AK, et al. A SNaPshot of potentially personalized care: molecular diagnostics in gynecologic cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;141(1): 108-112.
 74. Bertelsen BI, Steine SJ, Sandvei R, Molven A, Laerum OD. Molecular analysis of the PI3K-AKT pathway in uterine cervical neoplasia: frequent PIK3CA amplification and AKT phosphorylation. *Int J Cancer*. 2006;118(8): 1877-1883.
 75. de la Rochefordiere A, Kamal M, Floquet A, Thomas L, Petrow P, Petit T, et al. PIK3CA pathway mutations predictive of poor response following standard radiochemotherapy ± cetuximab in cervical cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2015;21(11): 2530-2537.
 76. Ma YY, Wei SJ, Lin YC, Lung JC, Chang TC, Whang-Peng J, et al. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. *Oncogene*. 2000;19(23): 2739-2744.
 77. Zhang X-Y, Zhang H-Y, Zhang P-N, Lu X, Sun H. Elevated phosphatidylinositol 3-kinase activation and its clinicopathological significance in cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;139(2): 237-244.
 78. Zou Y, Liu FY, Wu J, Wan L, Fang SF, Zhang ZY, et al. Mutational analysis of the RAS/RAF/MEK/ERK signaling pathway in 260 Han chinese patients with cervical carcinoma. *Oncol Lett*. 2017;14(2): 2427-2431.
 79. Jiang W, Xiang L, Pei X, He T, Shen X, Wu X, et al. Mutational analysis of KRAS and its clinical implications in cervical cancer patients. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(1): e4.
 80. Willis G, Jennings B, Ball RY, New NE, Gibson I. Analysis of ras point mutations and human papillomavirus 16 and 18 in cervical carcinomata and their metastases. *Gynecol Oncol*. 1993;49(3): 359-364.
 81. Parker MF, Arroyo GF, Geradts J, Sabichi AL, Park RC, Taylor RR, et al. Molecular characterization of adenocarcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 1997;64(2): 242-251.

82. Wegman P, Ahlin C, Sorbe B. Genetic alterations in the K-Ras gene influence the prognosis in patients with cervical cancer treated by radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(1): 86–91.
83. Koulos JP, Wright TC, Mitchell MF, Silva E, Atkinson EN, Richart RM. Relationships between c-Ki-ras mutations, HPV types, and prognostic indicators in invasive endocervical adenocarcinomas. *Gynecol Oncol*. 1993;48(3): 364-369.
84. Wistuba OI, Capurro VI. Mutaciones del gen K-ras y expresión inmunohistoquímica de la proteína ras-p21 en cáncer de cuello uterino. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 1995;60(4): 282-287.
85. Mamas IN, Zafiroopoulos A, Koumantakis E, Sifakis S, Spandidos DA. Transcriptional activation of H- and N-ras oncogenes in human cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;92(3): 941-948.
86. Lee J-H, Lee S-K, Yang M-H, Ahmed MM, Mohiuddin M, Lee EY. Expression and mutation of H-ras in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 1996;62(1): 49-54.
87. Tenti P, Romagnoli S, Silini E, Pellegata NS, Zappatore R, Spinillo A, et al. Analysis and clinical implications of K-ras gene mutations and infection with human papillomavirus types 16 and 18 in primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Cancer*. 1995;64(1): 9-13.
88. Alonio LV, Dalbert D, Picconi MA, Cervantes Vázquez G, García Carranca A, Distéfano AL, et al. Mutaciones en genes Ha-ras y p53 detectadas mediante PCR-SSCP en lesiones premalignas y malignas de cuello uterino asociadas con virus papiloma humano (HPV). *Medicina (B Aires)*. 2000;60(6): 895–901.
89. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer: version 4.2020. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2020 June 15. (NCCN Guidelines).
90. Borges Migliavaca C, Stein C, Colpani V, Barker TH, Munn Z, Falavigna M, et al. How are systematic reviews of prevalence conducted? A methodological study. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1): 96.