

Manejo integral del cáncer de cérvix

Comprehensive management of cervical cancer

Juan F. Cueva Bañuelos¹, Patricia Palacios Ozores¹, María Efigenia Arias Baltar², Carmela Rodríguez López¹, Diego Pereiro Corbacho¹, María Teresa Curiel García¹, Alexandra S. Cortegoso Mosquera¹, María de la Luz Couselo Paniagua³, Ana Vilar Lagares², Ana María Varela Pazos³

Servicios de ¹Oncología Médica, ²Ginecología y ³Oncología Radioterápica. Complejo Hospitalario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña

Resumen

El cáncer de cérvix es una de las neoplasias más frecuentes en mujeres en países en desarrollo. Resulta fundamental para reducir su incidencia la prevención primaria mediante la vacunación contra el virus del papiloma humano, así como la detección precoz con programas de cribado. Una vez desarrollado, el tratamiento depende del estadio. La cirugía (histerectomía o en casos seleccionados traquelectomía) está indicada especialmente en estadios iniciales. La radioterapia (externa y braquiterapia) se indica también en estadios iniciales, de intermedio o alto riesgo de recaída tras la cirugía; y en enfermedad localmente avanzada, en ambos casos con o sin concomitancia con quimioterapia. La quimioterapia es el tratamiento fundamental en la enfermedad avanzada, así como en ciertos casos localmente avanzados como inducción previa a quimiorradioterapia. Bevacizumab añadido a la quimioterapia ha mostrado mejorar la supervivencia en enfermedad avanzada. Recientemente, la inmunoterapia se ha incorporado al tratamiento, tanto en enfermedad localmente avanzada como avanzada, tras demostrar beneficio en supervivencia.

Palabras clave:

Cáncer de cérvix.
Cuello uterino.
Cirugía. Radioterapia.
Quimiorradioterapia.
Quimioterapia.
Inmunoterapia.

Abstract

Cervical cancer is one of the most frequent neoplasms in women in developing countries. Primary prevention with vaccination against human papillomavirus, as well as early detection with screening programs, are essential to reduce its incidence. Once developed, treatment depends on the stage. Surgery (hysterectomy or in certain cases trachelectomy) is indicated especially in the early stages. Radiotherapy (external and brachytherapy) is indicated in early stages of intermediate or high risk of relapse after surgery; and in locally advanced disease, in both cases with or without concomitant chemotherapy. Chemotherapy is the mainstay treatment in advanced disease, as well as in certain locally advanced cases as an induction prior to chemoradiation. Bevacizumab added to chemotherapy in advanced disease has shown to improve survival. Recently, immunotherapy has also been incorporated into treatment, both in locally advanced and advanced disease, after demonstrating survival benefit.

Keywords:

Cervix cancer.
Cervix. Surgery.
Radiotherapy.
Chemoradiotherapy.
Chemotherapy.
Immunotherapy.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Cueva Bañuelos JF, Palacios Ozores P, Arias Baltar ME, Rodríguez López C, Pereiro Corbacho D, Curiel García MT, Cortegoso Mosquera AS, Couselo Paniagua ML, Vilar Lagares A, Varela Pazos AM. Manejo integral del cáncer de cérvix. Rev Cáncer 2024;38(5):187-197

DOI: 10.20960/revcancer.00091

Correspondencia:

Juan F. Cueva Bañuelos. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela. Rúa da Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela, A Coruña
e-mail: jfcueva@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CC) supone hoy en día el cuarto tumor en prevalencia y mortalidad en mujeres a nivel mundial (1). En España, según el informe epidemiológico Cifras del Cáncer 2024, que edita anualmente la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (2), estima para el CC 2259 casos nuevos anuales, con una prevalencia total de 39 758 casos para el año 2020. Según el mismo informe, en 2022, 655 mujeres fallecieron por su causa, y su supervivencia a los 5 años en el periodo 2008-2013 fue del 65,5 % (2). En todo caso, las tasas de prevalencia y mortalidad por países son muy dispares. Se relaciona principalmente con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), responsable de la gran mayoría del CC con sus subtipos 16 y 18, detectados en más del 90 % de los tumores malignos de cuello uterino (3) (Tabla I). El acceso a la prevención primaria mediante vacunación (implantada ya en España) difiere mucho también entre distintas partes del mundo (4). Lo mismo ocurre con la prevención secundaria, a través de programas de cribado, que permiten diagnosticar la enfermedad en estadios preinvasivos o precoces, potencialmente tratables de forma curativa (5).

Tabla I. Virus del papiloma humano: tipos de alto y bajo riesgo de causar cáncer de cuello uterino

Tipos de alto riesgo (oncogénicos o asociados al cáncer)	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73 y 82
Tipos de bajo riesgo (no oncogénicos)	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 y 81

Una vez desarrollado, el CC suele cursar de manera asintomática en su etapa inicial, añadiéndose síntomas variables a medida que la enfermedad avanza, como dolor abdominal y/o pélvico, metrorragia, dispareunia y otros (6). Una citología positiva o la detección de variantes de alto riesgo del VPH debería ser seguida de exploración ginecológica y colposcopia. Si en la exploración se aprecian lesiones visibles, la biopsia es obligada.

De manera práctica podemos dividir a nivel histopatológico el CC en carcinoma escamoso (80 %) y adenocarcinoma (20 %), pero existen otros tipos histológicos histológicas de menor relevancia epidemiológica (7). En el subtipo escamoso, desde la aparición de lesiones precursoras hasta el cáncer invasivo, pueden pasar años de evolución. Además, en su última clasificación, la OMS clasifica también el CC como asociado o independiente de la infección por el VPH, como VPH-A o VPH-I, respectivamente. Estos últimos se encuadran sobre todo en la histología adenocarcinoma. Se sabe además que los CC VPH-A presen-

tan mejor respuesta a los tratamientos y una evolución clínica y pronóstico más favorables que los HPV-I (8).

Una vez diagnosticada la enfermedad, la resonancia magnética (RMN) pélvica resulta una técnica fundamental para su evaluación a nivel local. La tomografía axial computarizada (TAC) o preferentemente la tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computarizada (PET-TAC) deben emplearse para valorar una posible afectación ganglionar pélvica y/o paraaórtica, y/o a distancia en estadios precoces de alto riesgo. Algunos grupos recomiendan confirmación anatomopatológica ganglionar (biopsia o linfadenectomía), sobre todo si hay sospecha en paraaórticos. Además, si existe obstrucción urinaria con alteración de la función renal, debe corregirse antes del tratamiento.

Finalmente, antes de diseñar una correcta aproximación terapéutica hemos de estadificar la enfermedad, para lo que nos basamos en la última actualización de la FIGO, de 2018 (9) (Tabla II).

CIRUGÍA DEL CÁNCER DE CÉRVIX

Cirugía inicial

El tratamiento del CC debe adaptarse a las características histológicas, estadio, edad, comorbilidades y deseos genésicos de la paciente. Los estadios iniciales, con tumor confinado al cérvix o con invasión incipiente de vagina, sin afectación parametrial ni ganglionar, pueden ser manejados quirúrgicamente o con radioterapia (RT), con resultados oncológicos similares. Las ventajas de la primera opción son que ofrece una mejor preservación de la capacidad vaginal, función sexual y ovárica e incluso permite, en determinados casos, preservar la fertilidad. De este modo, es un tratamiento generalmente seleccionado para pacientes más jóvenes. En caso de mujeres con riesgo quirúrgico elevado por comorbilidades o edad, en estadios más avanzados o enfermedad voluminosa, el tratamiento con RT permite controlar la enfermedad evitando los riesgos asociados a la cirugía.

La cirugía está indicada en estadios IA a IB2 y puede considerarse en IB3 y IIA. En estadios más iniciales (IA) la histerectomía simple (sin resección parametrial) es suficiente. Sin embargo, a partir de IB es necesario resecar tejido parametrial y un rodete de tejido vaginal (histerectomía radical). Puede realizarse por vía abdominal (Wertheim-Meigs) o vaginal (Schauta). Los ovarios pueden preservarse en mujeres jóvenes.

El CC tratado quirúrgicamente requiere una estadificación ganglionar quirúrgica (salvo estadios IA sin afectación lin-

Tabla II. Estadificación FIGO 2018

Estadio I	<p>El tumor está confinado al cérvix</p> <p>IA. Carcinoma invasivo diagnosticado solo microscópicamente con máxima profundidad de invasión < 5 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> - IA1. Invasión estromal < 3 mm - IA2. Invasión estromal ≥ 3 mm y < 5 mm <p>IB. Carcinoma invasivo con máxima profundidad de invasión > 5 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> - IB1. Invasión estromal ≥ 5 mm y < 2 cm de dimensión mayor - IB2. Carcinoma invasivo ≥ 2 cm de dimensión mayor - IB3. Carcinoma invasivo ≥ 4 cm de dimensión mayor
Estadio II	<p>El tumor invade el útero, pero no se extiende más allá de tercio inferior vaginal ni a la pared pélvica</p> <p>IIA. Afecta a tercio superior de vagina sin afectar a parametrios</p> <ul style="list-style-type: none"> - IIA1. ≤ 4 cm de dimensión mayor - IIA2. > 4 cm de dimensión mayor <p>IIB. Afecta a parametrios</p>
Estadio III	<p>El tumor invade el tercio inferior vaginal o se extiende a pared pélvica o causa hidronefrosis o afectación de ganglios</p> <p>IIIA. Afecta a tercio inferior de vagina</p> <p>IIIB. Afecta a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñón no funcionando</p> <p>IIIC. Presenta afectación ganglionar</p> <ul style="list-style-type: none"> - IIIC1. Pélvica - IIIC2. Paraaórtica
Estadio IV	<p>El tumor afecta más allá de la pelvis verdadera, o mucosa de vejiga o recto, o a distancia a otros órganos</p> <p>IVA. Afecta a órganos pélvicos adyacentes</p> <p>IVB. Afecta a otros órganos distancia</p>

fovascular) (10). Una vez excluida la presencia de adenopatías por estudios de imagen, la técnica de elección para el estadiaje ganglionar es la linfadenectomía pélvica. En las últimas décadas, la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) previa a la linfadenectomía ha mostrado mejor detección de metástasis microscópicas. Identificando, mediante esta técnica, los principales ganglios de drenaje de cada hemipelvis, se extirpa una limitada cantidad de tejido que se somete a un estudio histológico e inmunohistoquímico exhaustivo, detectando pequeños volúmenes de enfermedad (11). La presencia de metástasis ganglionares en el estudio histológico es indicación de RT, lo que incrementa la probabilidad de efectos adversos (EA), sin mejorar los resultados, por lo que ha de evitarse. Así, la realización de la BSGC como primer paso quirúrgico ofrece la posibilidad de realizar un estudio intraoperatorio del ganglio, permitiendo abortar el abordaje quirúrgico si se demuestra enfermedad ganglionar, en favor de la RT, minimizando así la morbilidad de la combinación (10). En el momento en el que se realiza esta revisión, no existe evidencia suficiente como para abandonar el estadiaje ganglionar mediante linfadenectomía pélvica por la BSGC a partir de estadio IB.

El ensayo LACC supuso un cambio radical en la práctica clínica en la cirugía del CC. Este estudio multicéntrico randomizado comparó un abordaje mínimamente invasivo (laparoscopia convencional o robótica) frente a la laparotomía abdominal clásica. Sus resultados, aunque discutidos, mostraron mayor tasa de recidivas y mortalidad (seis veces superior) con la cirugía mínimamente invasiva (12). Por ello, las guías actuales desaconsejan este abordaje, excepto en tumores menores de 2 cm, extirpados completamente mediante conización (13).

Las mujeres en edad fértil con deseo genésico pueden mantener la capacidad reproductiva con procedimientos que resecan el parametrio y/o parte del cérvix, conservando la parte superior del cérvix y el útero. Los datos disponibles muestran un buen perfil de seguridad en tumores menores de 2 cm limitados al cérvix, de los tipos histológicos más frecuentes asociados a HPV. El tamaño tumoral y presencia de afectación linfovascular determinan la extensión de la resección necesaria y el pronóstico obstétrico posterior, siendo óptimo en los casos tratados con conización cervical y más desfavorables cuando se requiere traquelectomía radical. Estas mujeres deben ser manejadas en comité multidisciplinar con especialistas

en medicina reproductiva y en centros con experiencia en estas técnicas específicas (14).

Cirugía de la recaída

Las recidivas de CC se pueden clasificar como únicas o múltiples; a distancia, centrales o laterales en la pelvis; y tras cirugía primaria o tras RT radical. Se aconseja la confirmación histológica de la recidiva (o de la persistencia) y la realización de una reestadificación de la extensión de la enfermedad. El pronóstico ha de ser sopesado muy detenidamente frente a la morbilidad causada por los tratamientos, puesto que se puede afectar muy seriamente a la calidad de vida de la paciente. Por ello debe ser tratado en centros con experiencia suficiente. En cuanto a la enfermedad a distancia, sólo la oligometastásica es susceptible de valorar un tratamiento radical, de nuevo sopesando riesgos y beneficio esperado.

La cirugía se puede emplear como rescate en pacientes previamente irradiadas. Las recidivas centrales pueden tratarse con exenteración pélvica. Se desaconseja la histerectomía salvo en pacientes seleccionadas dado que la tasa de recidiva es muy elevada. Las recidivas laterales únicas pueden researse si no implican afectación extensa de la pared pélvica, aunque deben tratarse posteriormente con RT. No está claro que la resección quirúrgica aporte beneficio respecto a la RT (si no ha sido empleada previamente) en estos casos (13).

RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE CÉRVIX

El tratamiento radioterápico (RT) es eficaz en cualquier estadio de enfermedad locorregional del CC. Aunque puede emplearse de forma radical también en estadios iniciales en pacientes no aptas o que rechazan la intervención quirúrgica, su indicación más frecuente se encuentra a partir de estadios IB3 sin evidencia de enfermedad a distancia. El tratamiento consiste en radioterapia externa (RTE) y braquiterapia (BQT). Se han observado peores resultados oncológicos cuando se sustituye la dosis de BQT por RTE, pues las dosis totales alcanzadas sólo con externa son mucho menores. Por esta razón se considera la asociación de RTE y BQT (intracavitaria o intersticial) como el tratamiento estándar. Si no se pudiesen realizar, se considerará la administración de una sobreimpresión mediante RTE (15).

La administración de quimioterapia (QT) concomitante durante RTE con derivados de platino tiene un efecto radiosensibilizante, por lo que debe acompañar los esquemas de tratamiento de las pacientes sin contraindicación para la misma. La RTE se aplica con una dosis total

de 45-50 Gy (1,8-2 Gy por fracción) y QT con agente único concomitante, de forma estándar cisplatino (40 mg/m² semanal), aunque carboplatino (semanal, AUC 2) puede sustituirlo en caso de estar contraindicado. Los mejores resultados se obtienen con esquemas que administran el tratamiento en un periodo ininterrumpido de 7 semanas. Las paradas o retrasos en el tratamiento se asocian a peores resultados oncológicos (16).

Los hallazgos clínicos y de imagen (RMN, TAC y PET) se utilizan para delimitar los volúmenes a tratar con RTE, que incluyen el tumor cervical, útero, parametrios, vagina y ganglios linfáticos pélvicos. En casos de riesgo, se tratarán los ganglios paraaórticos hasta los vasos renales. Las adenopatías metastásicas se tratan con una sobreimpresión sobre los ganglios afectados. Los volúmenes a tratar con BQT son los tejidos infiltrados en el momento del diagnóstico y el tumor presente tras la administración de RTE, así como los tejidos adyacentes. El empleo de aplicadores intracavitarios que canalizan el canal cervical y la cavidad uterina, aplicadores vaginales de la morfología adecuada a cada caso y, en determinados casos, agujas para su administración intersticial, permiten junto con las técnicas de imagen (RMN, TAC o ecografía transrectal), guiar la colocación y posicionar los aplicadores, con una adecuada conformación de la dosis a nuestro volumen de tratamiento, y minimizando la dosis en los órganos de riesgo adyacentes. Existen diferentes fraccionamientos de BQT que nos permiten conseguir dosis (EQD2) de 40 a 45 Gy, y así alcanzar totales entre RTE y BQT de 85 a 95 Gy (EQD2). La administración del tratamiento mediante radioterapia de intensidad modulada (IMRT) guiada por imagen permite optimizar la administración de la dosis a los volúmenes objetivo, minimizando la incertidumbre asociada al movimiento, ajustando así los márgenes y reduciendo la dosis en órganos en riesgo. Se ha evidenciado una menor tasa de EA con esta modalidad de tratamiento (17).

Radioterapia en la recaída

La enfermedad multifocal o con afectación extensiva de la pared pélvica se considera incurable. La quimiorradioterapia (QT-RT) es el tratamiento de elección de las recidivas centrales de la pelvis en pacientes inicialmente tratadas con cirugía que no recibieron tratamiento RT previo. La enfermedad recidivante lateropélvica puede tratarse con una combinación de cirugía y radioterapia externa o QT-RT con BQT intersticial.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA ENFERMEDAD INICIAL

Alrededor del 45 % de las pacientes en nuestro medio se diagnostican en estadios precoces (IA, IB1 y IB2). Tras la ciru-

gía, la indicación de tratamiento adyuvante dependerá de la estratificación de riesgo establecido en la pieza quirúrgica:

- *Riesgo bajo*: ningún factor adverso considerado de riesgo.
- *Riesgo intermedio* (criterios de Sedlis): existencia de invasión linfovascular, invasión profunda de 1/3 estroma cervical o tumor > 4 cm. Suponen un incremento de riesgo de recurrencia (RR) o muerte del 30 % con cirugía sola.
- *Riesgo alto* (criterios de Peters): márgenes afectados, invasión parametrial o existencia de afectación ganglionar. Suponen con cirugía sola un RR del 40 % y un 50 % de riesgo de muerte.

Las pacientes con riesgo bajo no *precisan* tratamiento adyuvante. Para las pacientes estratificadas como de alto riesgo el tratamiento de QT-RT con *cisplatino*-5FU comparado con RT adyuvante reduce el RR (63 vs. 80 %; HR 2,01) y mejora la supervivencia global (SG) (71 vs. 81 %; HR 1,96), a costa de mielotoxicidad (18). Por ello, y a la vista de sus resultados en enfermedad localmente avanzada es razonable el empleo de la monoterapia con cisplatino (CDDP) concomitante con RT.

Sin embargo, en las pacientes con riesgo intermedio, el valor de la QT-RT está por clarificar. En un análisis retrospectivo del grupo americano GOG, que incluyó a casi 130 pacientes con dos o más factores de riesgo intermedio tratados con QT-RT basada en platino en comparación con RT, se aprecia mejora en el riesgo de recaída local (9 vs. 23 %, p 0,049) y una tendencia hacia una mejor supervivencia libre de progresión (SLP) a los 5 años (90 vs. 78 %; HR 2,82, IC 95 %: 0,99-8,02), sin mejorar la SG (19).

Tratamiento sistémico en la enfermedad localmente avanzada

El CC localmente avanzado (CCLA) incluye un grupo muy heterogéneo de tumores con estadios FIGO muy dispares que abarcan desde IB3 a IVA de la FIGO 2018. Durante más de 20 años se ha considerado la QT-RT concurrente como tratamiento estándar en este escenario, pero en los últimos años se han comunicado avances que han modificado el tratamiento en este un grupo importante de pacientes. Cinco estudios aleatorizados y el metaanálisis de 15 estudios de la Cochrane de 2010, con 3458 pacientes, demuestran que QT-RT concomitante frente a RT sola aporta un incremento absoluto en SG a los 5 años del 6 % (HR 0,81) y una reducción absoluta en el RR del 8 % (HR 0,78) (20), a costa de incrementar la toxicidad hematológica y gastrointestinal.

La QT que se ha considerado estándar es CDDP 40 mg/m² (con un máximo total de 70 mg) durante 5-6 semanas coincidiendo con la RT externa. Este esquema ofrece eficacia si-

milar y menor toxicidad que las combinaciones CDDP-5FU o CDDP-gemcitabina. Carboplatino semanal a dosis AUC de 2 es la opción alternativa en casos no elegibles para CDDP. Cuando analizamos el beneficio en SG de QT-RT en relación con el estadio, se observa que es mayor en estadios I y II (10 %) frente al de estadios III-IVa (3 %). Por ello se han ensayado diferentes estrategias para mejorar estos resultados en los casos más avanzados.

QT neoadyuvante seguida de cirugía frente a QT-RT

Dos grandes estudios aleatorizados, el ensayo hindú de Gupta (21) y el EORTC-55994 (22), exploraron la estrategia de QT neoadyuvante (QTNA) seguida de cirugía frente a QT-RT estándar, y ambos fracasaron en demostrar incremento en SG, siendo incluso peor la SLP con neoadyuvancia. Por lo tanto, QT-RT permanecería como el estándar. Sin embargo, en ciertas zonas de Europa, Asia y Sudamérica, donde el acceso a la RT puede ser limitado, la QTNA precirugía puede ser una opción adecuada. Existe evidencia también de que se ha mostrado eficaz en el manejo del CC durante el embarazo o en preservación de fertilidad, efectuando cirugía conservadora tras ella, pero seleccionando muy cuidadosamente a las candidatas.

QT adyuvante tras QT-RT o RT

El potencial papel de la QT adyuvante tras QT-RT concurrente o RT radical ha sido estudiada en varios ensayos fase II y fases III con resultados contradictorios. En un ensayo fase III mexicano se incluyen 515 pacientes con estadios IIB-IVA, aleatorizados a CDDP-gemcitabina concurrente con RTE y BQT, seguido de 2 ciclos de CDDP-gemcitabina adyuvante, frente a QT-RT estándar con CDDP. Se demuestran mejoras significativas en SLP (74 frente 65 %, p = 0,029) y SG (HR 0,68, 95 % CI: 0,49-0,95, p = 0,022) a 3 años, a expensas de un aumento notable de la toxicidad en el brazo de QT adyuvante (23).

Sin embargo, en el ensayo fase III OUTBACK (ANZGOG 0902 / GOG0274) se aleatorizaron 919 pacientes, estadios IB2-IVA, a QT-RT estándar frente QT-RT seguida de QT adyuvante con 3 ciclos de carboplatino-paclitaxel. No se apreció beneficio ni en SG (71 % vs. 72 %, HR 0,90; IC 95 %, 0,70-1,17) ni en SLP a 5 años (61 % vs. 63 %; HR 0,86; IC 95 %, 0,69-1,07). Se produjeron además EA de grado \geq 3 en el 81 frente al 62 %. No hubo diferencias entre subgrupos, excepto en pacientes < 60 años (vs. \geq 60), que obtuvieron mejores SG y SLP con RT-QT + QTA (24).

En un metaanálisis de 2023 se incluyeron 15 ensayos (incluido OUTBACK), con 4041 pacientes. Las HR para SLP y SG fueron 0,81 (IC 95 %: 0,67-0,96) y 0,69 (IC 95 %: 0,51-0,93), respectivamente. Sin embargo, los análisis

de subgrupos mostraron que para ensayos aleatorizados o con tamaño muestral más grande ($n > 100$), no había mejores SLP y SG. Además, la adyuvancia indujo mayor toxicidad hematológica ($p < 0,05$) (25).

Finalmente, el ensayo RTOG 0724, presentado en ASCO 2024, también concluye que el uso de QT adyuvante tras QT-RT en pacientes con CC de alto riesgo (estadios IA2, IB o II) tras una histerectomía radical, no aporta beneficio ni en SLP ni en SG (26).

Por tanto, hasta la fecha la evidencia sugiere que la QT adyuvante tras QT-RT no ofrece un claro beneficio adicional en supervivencia y su empleo permanece controvertido.

QT neoadyuvante o de inducción seguida de RT o QT-RT

Aunque algunos pequeños estudios parecían mostrar resultados prometedores, hasta la comunicación en ESMO 2023 del estudio INTERLACE la administración de QTNA o de inducción previa a RT o QT-RT no había demostrado claramente su beneficio. En este ensayo se exploran 6 semanas de carboplatino AUC2 + paclitaxel seguido (1 semana después) de QT-RT concurrente con CDDP semanal frente a la QT-RT estándar. Se incluyeron 500 pacientes con CC estadios (FIGO 2008) IB1N+, y IB2 a IVa independiente del estado ganglionar. El 75 % eran estadio II, 15 % estadios III-IVa y un 60 % eran N-. A 5 años, la QTNA seguida de QT-RT muestra beneficio en sus objetivos coprimarios, con incremento significativo en la SLP de 73 % vs. 64 % (HR 0,65; IC 95 %: 0,46-0,91); y en la SG de 80 % vs. 72 % (HR 0,61; IC 95 %: 0,40-0,91). El control local en ambos brazos es muy similar (84 %), pero con QTNA se aprecia reducción de las recaídas a distancia (12 % vs. 20 %). Todo ello con un incremento manejable de mielo- y neurotoxicidad (27). Es un estudio importante, a tener en cuenta en ciertos casos, y especialmente en países donde la inmunoterapia no esté disponible o en áreas geográficas en las que un difícil acceso a la RT pudiera retrasar el inicio del tratamiento.

Nuevos agentes en CCLA: inmunoterapia

La inmunoterapia (ICI) ya había demostrado eficacia en CC metastásico, recurrente o persistente (ver más adelante). Por ello se han diseñado varios ensayos clínicos en CCLA en combinación con QT-RT. En el fase III CALLA no se consigue demostrar beneficio en SLP o en SG al añadir durvalumab (anti-PD-L1) al tratamiento estándar con QT-RT concomitante con CDDP (20,4 frente a 20,3 meses) (28).

Es el KEYNOTE-A18 el primer ensayo clínico en el que se demuestra beneficio de la ICI en CCLA, lo que supone

un hito en el manejo de esta enfermedad. Se trata un fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se compara QT-RT estándar con CDDP frente a añadir pembrolizumab (anti-PD1) durante la QT-RT concurrente y posterior tratamiento adyuvante con 15 ciclos de pembrolizumab cada 6 semanas. Se aleatorizaron 1060 pacientes, 462 con estadios IB2-IIIB (N+) y 596 pacientes III-IVA, según FIGO 2014. Entre los criterios de estratificación se incluía el estadio III-IVA frente a IB2-IIIB N+. Los resultados iniciales mostraron beneficio en sus dos objetivos coprimarios, significativo en SLP con HR 0,70 (IC 95 %: 0,55-0,89, $p = 0,0020$) y fuerte tendencia en SG con HR 0,73 (IC 95 %: 0,49-1,07), con SG a los 24 meses del 87,2 vs. 80,8 %, todo ello independiente de la expresión de PD-L1 (29). En la actualización de los resultados presentados en ESMO 2024, las tasas de SLP a los 36 meses continúan superiores en el grupo con pembrolizumab (69 vs. 57 %), con HR para progresión o muerte de 0,68 (IC 95 %: 0,56-0,80). La SG a los 36 meses fue también superior (82,6 vs. 74,8 %) con pembrolizumab, con una HR ya significativa (IC 0,67; 95 %: 0,50-0,90). Los EA de grado ≥ 3 fueron del 75 % en el grupo de pembrolizumab frente al 69 % en el estándar, sin diferencias en la calidad de vida entre ambas ramas. De interés resulta el análisis exploratorio por estadios, apreciándose en III-IVA y con pembrolizumab una tasa de eventos de SLP del 21 % vs. 31 % (HR 0,59; IC 95 %: 0,43-0,82). En IB2-IIIB, la HR para SLP fue de 0,91 (IC 95 %: 0,63, 1,31) (30).

Así pues, hasta 2023 el tratamiento estándar del CCLA era QT-RT concurrente. Pero los estudios INTERLACE con QTNA (o de inducción) en una población heterogénea, y especialmente el KEYNOTE A18 con pembrolizumab en una población de mal pronóstico, han revolucionado este escenario. Sus resultados positivos establecen ahora las dudas acerca de cómo encajar ambas aproximaciones (si procede) o cómo seleccionar una u otra según las diferentes poblaciones.

TRATAMIENTO SISTÉMICO EN LA ENFERMEDAD AVANZADA, NO INMUNOTERAPIA

El riesgo de recurrencia del CC oscila entre el 16 y el 30 % en las primeras etapas y hasta un 70 % en el CCLA. La mayoría de las recaídas ocurren dentro de los 2 primeros años después del diagnóstico. Las pacientes con metástasis a distancia son raramente curables. En casos muy seleccionados se puede valorar el tratamiento local (31).

Primera línea

Durante muchos años, la QT estándar para el tratamiento del CC avanzado fue CDDP en monoterapia (50 mg/m² i. v. cada 3 semanas), con tasas de respuestas (RO) bajas

(20 %) y SG cortas (6-8 meses). Los dobletes basados en CDDP con topotecán o paclitaxel mostraron mayores RO y SLP en comparación con la monoterapia. En 2004, en un estudio fase III, el doblete CDDP 50 mg/m² y paclitaxel 135 mg/m² se comparó con CDDP. Las RO fueron de 36 % *versus* 19 % ($p = 0,002$) y la SLP fue 4,8 *versus* 2,8 meses, a favor del doblete ($p < 0,001$). No hubo diferencias en SG (8,8 frente 9,7 meses) (32). En 2005, se comparó en otro ensayo fase III CDDP en monoterapia *versus* CDDP más topotecán (0,75 mg/m² días 1-3 cada 3 semanas). El doblete mostró de nuevo mejores resultados, con SG 9,4 *versus* 6,5 meses ($p = 0,017$), SLP de 4,6 *versus* 2,9 meses ($p = 0,014$) y tasas de RO de 27 % *versus* 13 %. Fue el primer estudio que demostró un incremento de la supervivencia de una combinación frente a la monoterapia de CDDP en CC avanzado (33). En ambos estudios se observó que la tasa de RO era inferior en las pacientes que habían recibido previamente tratamiento con QT-RT. Retrospectivamente se identificaron 5 factores que predecían una respuesta deficiente para las combinaciones basadas en CDDP: PS-ECOG > 0, presencia de enfermedad pélvica, QT (basada en platino)-RT previa, etnia afroamericana e intervalo desde diagnóstico a primera recurrencia menor de 1 año (34).

Posteriormente, un gran ensayo fase III (GOG-204), comparó 4 regímenes basados en CDDP, con paclitaxel, topotecán, gemcitabina o vinorelbina. Ninguna combinación se mostró superior a CDDP-paclitaxel en SG. Sin embargo, la tendencia en RO (29 %), SLP (5,8 meses) y SG (12,8 meses) favoreció a esta combinación, que permaneció como régimen estándar por eficacia y perfil de toxicidad (35).

El factor de crecimiento endotelial vascular promueve la angiogénesis, mediador de la progresión de la enfermedad en el CC. Se había observado que el antiangiogénico bevacizumab (BEV) tenía actividad como agente único en la enfermedad avanzada previamente tratada. En un ensayo fase III, GOG 240, con diseño factorial 2 x 2, se estudió si añadir BEV a la QT incrementaba la SG. Se incluyeron pacientes con estadio IVB o enfermedad recurrente/persistente, PS 0-1, y enfermedad medible. Se randomizaron a CDDP (50 mg/m²) con paclitaxel (135 o 175 mg/m²) *versus* topotecán (0,75 mg/m² días 1-3) con paclitaxel (135 o 175 mg/m²), y con o sin BEV (15 mg/kg), cada 3 semanas. Añadir BEV a la QT se asoció con mejores SG (16,8 *versus* 13,3 meses; HR 0,765; IC 95 %: 0,62-0,95; $p = 0,0068$) y RO (48 % frente a 36 %, $p = 0,008$). Con BEV se mostró también mayor incidencia de hipertensión \geq grado 2 (25 % frente a 2 %), eventos tromboembólicos \geq grado 3 (8 % frente a 1 %) y fistulas gastrointestinales \geq grado 3 (3 % frente a 0 %) (36).

De este modo, la combinación CDDP-paclitaxel-bevacizumab se consideró como el nuevo estándar, en ausencia de contraindicación para BEV. En 2015, en un ensayo fase III

de no inferioridad se compararon CDDP-paclitaxel cada 3 semanas *versus* carboplatino AUC5 y paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas, en pacientes con CC avanzado que habían recibido una o ninguna línea de tratamiento con platino. Carboplatino-paclitaxel no fue inferior a CDDP-paclitaxel. No obstante, en un análisis *post-hoc*, entre quienes no habían recibido CDDP previamente, la SG fue menor con carboplatino (13 *versus* 23,2 meses (HR 1,571) (37). En 2020, se publicaron los resultados del ensayo fase II CECILIA, que incluyó 150 pacientes a recibir carboplatino AUC 5, paclitaxel 175 mg/m² y bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas. El mantenimiento con BEV posterior estaba permitido. Se excluyeron pacientes con afectación de vejiga o recto, antecedente de fístula o perforación gastrointestinal o resección intestinal o QT-RT reciente. El objetivo era determinar la incidencia de perforaciones o fístulas. El 11,3 % de las pacientes presentaron uno o más eventos de fístula: perforación/fístula gastrointestinal en 4,7 % (1,9-9,4 %), fístula gastrointestinal-vaginal en 4,0 % (1,5-8,5 %) y genitourinaria en 4,7 % (1,9-9,4 %). Esta incidencia fue similar a lo observado en el GOG-240 (38).

Líneas posteriores

Antes de la llegada de los nuevos agentes dirigidos y de la ICI, en las pacientes que progresaban a una primera línea, se valoraron diferentes agentes citotóxicos, como vinorelbina, topotecán, gemcitabina o nab-paclitaxel, entre otros. Las tasas de RO respuesta eran muy bajas y su duración muy corta.

Tisotumab vedotin (TV) es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido al factor tisular. En un ensayo fase II se incluyeron pacientes con CC avanzado en progresión durante o después del doblete de platino con BEV. Recibieron 2,0 mg/kg (hasta un máximo de 200 mg) de TV intravenoso cada 3 semanas. La tasa de RO fue del 24 % (IC 95 %: 16-33). Los EA más comunes fueron alopecia (38 %), epistaxis (30 %), náuseas (27 %) y astenia (26 %) (39). Recientemente se han publicado los resultados del ensayo fase III que compara TV frente a QT elegida por el investigador (topotecán, vinorelbina, gemcitabina, irinotecán, pemetrexed). Se incluyeron pacientes con progresión durante o después del tratamiento con QT estándar +/- BEV +/- anti-PD-L1. El grupo de TV presentó una reducción del 30 % en el riesgo de muerte (HR 0,70; 95 % CI: 0,54-0,89; $p = 0,0038$). La SG fue de 11,5 (95 % CI: 9,8-14,9) frente a 9,5 meses (95 % CI: 7,9-10,7). Las RO fueron de 17,8 % *versus* 5,2 % (40).

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra el factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). En el estudio fase II Destiny-PanTumor02, se evaluó T-DXd (5,4 mg/kg iv cada

3 semanas) en enfermedad avanzada o metastásica con expresión de HER2 en siete cohortes de tumores, incluido CC previamente tratado. En esta cohorte ($n = 40$), la tasa de RO fue del 50 % en todas las pacientes (75 % en 3+). El mayor beneficio se observó con IHC +3, con SLP de 11,9 meses (IC 95 %: 8,2-13,0) y SG de 21,1 meses (IC 95 %: 15,3-29,6). Los EA más comunes fueron náuseas (64 %), astenia (44 %), diarrea (32 %), anemia (31 %) y enfermedad pulmonar intersticial /neumonitis (11 %) (41).

TRATAMIENTO SISTÉMICO EN LA ENFERMEDAD AVANZADA, INMUNOTERAPIA

En los últimos 10-15 años la inmunoterapia (ICI) ha supuesto un cambio de paradigma en el manejo del tratamiento sistémico del cáncer en general, incluyendo el CC. Su carcinogénesis depende en gran medida de la infección por HPV, lo que supone una elevada inmunogenicidad y justifica el desarrollo de estos fármacos. Además, la presencia de determinados biomarcadores predictores de respuesta, como la expresión de PD-L1, nos ha permitido seleccionar a aquellas pacientes que se van a beneficiar en mayor grado (42). A continuación, abordaremos una breve aproximación a sus resultados en CC, tema que será tratado más profundamente en otra revisión de esta monografía.

Segunda línea

Pembrolizumab en monoterapia (200 mg iv cada 3 semanas) es la opción terapéutica aprobada por la FDA para aquellas pacientes que progresan a primera línea con QT y presentan en tejido tumoral expresión de PD-L1 por CPS ≥ 1 . También se ha aprobado en EE. UU. en pacientes que muestran inestabilidad de microsatélites o alta tasa mutacional en el tumor (TMB-H). En el ensayo fase II KEYNOTE 158 (43), las tasas de RO son del 15 % y la SG de 11 meses, en población pretratada y PD-L1+.

Cemiplimab es otro anticuerpo monoclonal, anti -D1, estudiado en este escenario. En el ensayo fase III EMPOWER se evaluó en monoterapia tras fallo a tratamiento con platino, frente a QT a elección del investigador. Se mostró superioridad significativa en SG, 12 frente a 8 meses, HR 0,69 (IC 95 %: 0,56-0,84; $p < 0,001$), independientemente del estado de PD-L1 (44).

Nivolumab, en el ensayo fase I-II CHECKMATE 358, con una cohorte de pacientes de CC. Un grupo recibió nivolumab iv, otro nivolumab más ipilimumab, y otro nivolumab más ipilimumab durante 4 ciclos seguido de nivolumab. El análisis de las 19 pacientes tratadas con nivolumab en monoterapia mostró una tasa RO del 26,3 % y una SG

a 12 meses del 77,5 % (45). Por contra, en el ensayo fase II NRG-GY002, nivolumab mostró baja actividad antitumoral en 25 pacientes, sin RO y con SG a los 6 meses del 78,4 % (46).

Primera línea

Pembrolizumab. Los prometedores resultados mencionados anteriormente en segunda línea, favorecieron su incorporación a la primera línea. En el ensayo clínico fase III KEYNOTE 826 se analiza la eficacia de pembrolizumab combinado con QT, con (63 %) o sin (37 %) bevacizumab (BEV), en paciente ($n = 617$) con CC recurrente o metastásico sin tratamiento previo y estratificados por estado de PD-L1 y uso o no de BEV. El PD-L1 por CPS fue 0 en 69 pacientes, ≥ 1 en 548 y CPS ≥ 10 en 317. El análisis de resultados mostró aumento de SLP y de SG para el grupo con pembrolizumab frente a placebo, con SLP de 10,4 vs. 8,2 meses (HR 0,77; $p < 0,001$) y SG a 24 meses del 53 % vs. 41,7 % respectivamente (HR 0,64, $p < 0,001$). La tasa de RO fue también significativamente mayor (68,1 % vs. 50,2 %). El beneficio se observó independientemente del uso o no de BEV. En el pequeño subgrupo de pacientes CPS < 1 (11,2 %) apenas se mostró eficacia, con HR cercanas a 1 en SLP y en SG (47). En los resultados finales del estudio, presentados en ASCO 2023, con seguimiento de 39 meses, añadir pembrolizumab continuaba mostrando mejores resultados en pacientes con CPS ≥ 1 , con SG de 28,6 vs. 16,5 y SLP de 10,5 vs. 8,2 meses (48). Estos resultados han hecho que sea ya una realidad entre las opciones de tratamiento de primera línea para estas pacientes.

Atezolizumab. El ensayo clínico fase III BEATcc, también en pacientes con CC recurrente o avanzado, comparaba QT con o sin BEV frente a un grupo con similar esquema de tratamiento al que se le añadía el anti PD-L1 atezolizumab. Los resultados para SLP mostraron medianas de 13,7 frente a 10,4 meses, a favor del brazo con atezolizumab (HR 0,62; 95 % CI: 0,49-0,78, $p < 0,0001$), con SG medianas de 32,1 versus 22,8 meses (HR 0,68; 95 % CI 0,52-0,88, $p = 0,0046$) (49). Estos resultados refuerzan la evidencia del uso de inmunoterapia en este escenario.

FUTURO

En el año 2020 la Organización Mundial de la Salud publicó una estrategia para la eliminación del CC, considerándolo como un problema global de salud pública, mediante la consecución de 3 objetivos por todos países para el año 2030, abarcando los diferentes escenarios de la enfermedad: a) vacunación contra el HPV en el 90 % de niñas menores de 15 años; b) cribado del 70 % de las mujeres entre 35-45 años con test de detección del HPV;

y c) tratamiento del 90 % de pacientes con lesiones precancerosas y del 90 % de pacientes con carcinoma invasivo (50). Como ya hemos visto en los apartados previos, en las áreas de prevención primaria y secundaria ya disponemos de herramientas eficaces en sus objetivos, por lo que el reto en este sentido es lograr su implementación en los diferentes sistemas de salud y en países menos desarrollados, que presentan las mayores incidencia y prevalencia de esta enfermedad.

Desde el punto de vista del tratamiento de la enfermedad, a pesar de todas las mejoras señaladas en la presente revisión, permanecen varias cuestiones por responder, especialmente respecto a la ICI: ¿cuál es el mejor momento para su uso (neoadyuvante, adyuvante o metastásico)?; ¿cuál es la mejor pauta, monoterapia o enfoques combinados?; ¿cuál es el mejor tratamiento para los tumores PD-L1-?; ¿podría ser interesante una combinación de inhibidores de PD1/PD-L1 con QT u otros inhibidores de puntos de control como CTLA-4, LAG3 o TIGIT?; ¿cuál es el tratamiento más adecuado del subtipo histológico adenocarcinoma, con menor expresión de PD-L1?; ¿cuál será el impacto de estos fármacos en pacientes con enfermedad localmente avanzada?; ¿y cuál sería el impacto de la ICI en estadios más tempranos, incluso en escenario preinvasivo, puesto que tal vez podrían eliminarse las células malignas evitando la progresión a cáncer invasivo?

Además de las cuestiones anteriores, y precisamente por ellas, en el área de tratamiento los esfuerzos se centran principalmente en las nuevas terapias inmunológicas. Algunas de ellas están en desarrollo para diferentes tipos de tumores sólidos y hematológicos, como por ejemplo los CAR-T, terapia celular adoptiva con linfocitos T quiméricos, obtenidos del paciente, pero modificados en su receptor para detectar las células tumorales, en desarrollo en algunos tumores sólido de origen vírico (51). De forma más específica en CC, por una parte existen ensayos con nuevos fármacos en línea con los ya disponibles en la práctica clínica, buscando mejorar los resultados actuales: nuevos inmunoterápicos, algunos que producen un bloqueo dual sobre diferentes proteínas del sistema inmune (PD/PD-L1, CTLA-4, TIGIT, INF-g...) o nuevas combinaciones entre ellos; nuevos fármacos conjugados (ADC) y, de forma más minoritaria, terapias antiangiogénicas (52).

Por otra parte y como aproximación más innovadora, se están ensayando diferentes tipos de terapia celular y vacunas terapéuticas, que buscan inducir una respuesta específica de las células T contra los epítomos E6/E7 del VPH (presentados por células tumorales/displásicas), utilizando diferentes tipos de mecanismos: inyección de células presentadoras de antígenos, autólogas mediante la incorporación de ARNm o fabricadas con epítomos inmunogénicos del VHP16 [NCT05357898, NCT04084951]; vacuna in-

tramuscular de ADN que codifica proteínas E6 y E7 virales y una proteína proinflamatoria, en combinación con atezolizumab [NCT04405349]; administración de TIL (linfocitos infiltrantes de tumores, autólogos) [NCT05475847]; o una vacuna diseñada a partir de glóbulos rojos fabricados con epítomos inmunogénicos del VPH16 [NCT04892043] (53,54). Este podría ser probablemente un mejor enfoque, evitando la toxicidad de la ICI. En ASCO de 2023 ya se comunicaron resultados de la vacuna TG4001, dirigida contra el VPH, en fase de investigación para tratar tumores asociados al virus en combinación con ICI (55).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74(3):229-63.
2. Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM. Las cifras del cáncer en España. Madrid: SEOM; 2024.
3. Wei F, Georges D, Man I, Baussano I, Clifford GM. Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature. *Lancet* 2024;404(10451):435-44. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01097-3
4. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019;393(10167):169-82. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X
5. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383(9916):524-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7
6. Weiderpass E, Labrèche F. Malignant tumors of the female reproductive system. *Saf Health Work* 2012;3(3):166-80. DOI: 10.5491/SHAW.2012.3.3.166
7. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn L-C. 2020 WHO classification of female genital tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021;81(10):1145-53. DOI: 10.1055/a-1545-4279
8. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification (IECC): a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. *Am J Surg Pathol* 2018;42(2):214-26. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000986
9. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155(Suppl 1):28-44. DOI: 10.1002/ijgo.13865
10. Cibula D, Dostalek L, Hillemanns P, Scambia G, Jarkovsky J, Persson J, et al. Completion of radical hysterectomy does not improve survival of patients with cervical cancer and intraoperatively detected lymph node involvement: ABRAX international retrospective cohort study. *Eur J Cancer* 2021;43(3):88-100. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.10.037
11. Dunder P, Cibula D, Nemejcova K, Tichá I, Bárto M, Jaksa R. Pathologic Protocols for Sentinel Lymph Nodes Ultrastaging in Cervical Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144:1111-20. DOI: 10.5858/arpa.2019-0249-RA
12. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, López A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(20):1895-904. DOI: 10.1056/NEJMoa1806395
13. Cibula D, Raspollini MR, Plaschamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(5):649-66. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004429

14. Smith ES, Moon AS, O'Hanlon R, Leitao MM, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, et al. Radical Trachelectomy for the Treatment of Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2020;136(3):533-42. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003952
15. Mahmoud O, Kilic S, Khan AJ, Beriwal S, Small Jr W. External beam techniques to boost cervical cancer when brachytherapy is not an option-theories and applications. *Ann Transl Med* 2017;5(10):207. DOI: 10.21037/atm.2017.03.102
16. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova, D, Meder H, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/ European Society for Radiotherapy and Oncology/ European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients with Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(4):641-55. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001216
17. Lin Y, Chen K, Lu Z, Zhao L, Tao Y, Ouyang Y, et al. Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol* 2018;13(1):177. DOI: 10.1186/s13014-018-1126-7
18. Peters III WA, Liu PY, Barret II RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared with Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy After Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-13. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606
19. Okazawa M, Mabuchi S, Isohashi F, Suzuki O, Yoshioka Y, Sasano T, et al. Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically treated stage IB1-IB2 cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors: a 13-year experience. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(3):567. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31828703fd
20. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMA). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD008285.
21. Gupta S, Mashewari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Chopra SS, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients with Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(16):1548-55. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9985
22. Kenter GG, Greggi S, Vergote I, Katsaros D, Kobierski J, van Doorn H, et al. Randomized Phase III Study Comparing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Versus Chemoradiation in Stage IB2-IIB Cervical Cancer: EORTC-55994. *J Clin Oncol* 2023;41(32):5035-43. DOI: 10.1200/JCO.22.02852
23. Dueñas A, Zarbá J, Patel F, Alcedo C, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, Open-Label, Randomized Study Comparing Concurrent Gemcitabine Plus Cisplatin and Radiation Followed by Adjuvant Gemcitabine and Cisplatin Versus Concurrent Cisplatin and Radiation in Patients With Stage IIB to IVA Carcinoma of the Cervix. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1678-85. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.9663
24. Mileshkin LR, Moore KN, Barnes E, GebSKI V, Narayan K, King MY, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(5):468-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00147-X
25. Ma X, Fang J, Zhang L, Huang Y, Shen H, Ma X, et al. Efficacy and safety of adjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol / Hematol* 2023;184:103953. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.103953
26. Jhingran A, Gray HJ, Moughan J, Weidhaas J, Hirschey R, Salhepour M, et al. Adjuvant chemotherapy following concurrent chemoradiation (CRT) in patients with high-risk early-stage cervical carcinoma following radical hysterectomy: Results of NRG oncology/RTOG 0724/GOG-0724. *J Clin Oncol* 2024;42(s16):abstr 5504. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5504
27. McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, Diez P, Farrelly L, Kent C, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/S1470-6736(24)01438-7
28. Monk BJ, Toita T, Wu X, Vázquez Limón JC, Tarnawski R, Mandai M, et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(12):1334-48. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00479-5
29. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk, locally advanced cervical cancer: The randomized, double-blind, phase 3 ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study). *ESMO Congress 2023, LBA38*. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.032
30. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, Scambia G, Leiva M, Ramos-Elias P, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2024;403(10434):1341-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00317-9
31. Manso L, Ramchandani-Vaswani A, Romero I, Sánchez-Lorenzo L, Bermejo-Pérez MJ, Estévez-García P, et al. SEOM-GEICO Clinical Guidelines on cervical cancer 2023. *Clin Transl Oncol* 2024;26(11):2771-82. DOI: 10.1007/s12094-024-03604-3
32. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3113-9. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.170
33. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4626-33. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.021
34. Moore DH, Tian C, Monk BJ, Long HJ, Omura GA, Bloss JD. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2010;116(1):44-9. DOI: 10.1016/j.jgygno.2009.09.006
35. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4649-55. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.8909
36. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370(8):734-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1309748
37. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015;33(19):2129-35. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.4391
38. Redondo A, Colombo N, McCormack M, Dreosti L, Nogueira-Rodrigues A, Scambia G, et al. Primary results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel for advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2020;159(1):142-9. DOI: 10.1016/j.jgygno.2020.07.026
39. Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, Gonzalez-Martin A, Randall L, Cibula D, et al. Efficacy and safety of tisetumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(5):609-19. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00056-5
40. Vergote I, González Martín A, Fujiwara K, Kalbacher E, Bagameri A, Ghamande S, et al. InnovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: A global, randomized, open-label, phase III study of tisetumab vedotin vs. investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer. *Annals of Oncology* 2023;34(S2):S1254-S1335. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.029

41. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2024;42(1):47-58. DOI: 10.1200/JCO.23.02005
42. Mezache L, Panizza B, Nyinawabera A, Nuovo GJ. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod Pathol* 2015;28(12):1594-602. DOI: 10.1038/modpathol.2015.108
43. 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):1470-8. DOI: 10.1200/JCO.18.01265
44. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):544-55. DOI: 10.1056/NEJMoa2112187
45. Oaknin A, Moore K, Meyer T, López-Picazo Gonzalez J, Devriese LA, Amin A, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer (CheckMate 358): a phase 1-2, open-label, multicohort trial. *Lancet Oncol* 2024;25(5):588-602. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00088-3
46. Santin AD, Deng W, Frumovitz M, Buza N, Bellone S, Huh W, et al. Phase II evaluation of nivolumab in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer (NCT02257528/NRG-GY002). *Gynecol Oncol* 2020;157(1):161-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.12.034
47. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Cáceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021;385(20):1856-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2112435
48. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Cáceres MV, Hasegawa K, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol* 2023;41(36):5505-11. DOI: 10.1200/JCO.23.00914
49. Oaknin A, Gladieff L, Martinez-Garcia J, Villacampa G, Takekuma M, De Giorgi U, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2024;403(10421):31-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02405-4
50. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020.
51. Nguyen R, Doubrovina E, Mousset CM, Jion BY, Okada R, Zhang X, et al. Cooperative Armoring of CAR and TCR T Cells by T Cell-Restricted IL15 and IL21 Universally Enhances Solid Tumor Efficacy. *Clin Cancer Res* 2024;30(8):1555-66. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-1872
52. Giudice E, Mirza MR, Lorusso D. Advances in the Management of Recurrent Cervical Cancer: State of the Art and Future Perspectives. *Curr Oncol Rep* 2023;25:1307-26. DOI: 10.1007/s11912-023-01463-9
53. Official website of the United States Government, octubre 2024. Available from: <https://clinicaltrials.gov>
54. Burmeister CA, Khan SF, Schafer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, et al. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Res* 2022;13:200238. DOI: 10.1016/j.tvr.2022.200238
55. Le Torneau L. Immunogenicity and clinical activity of tipapkinogen sovavicev (TG4001), an HPV-16 cancer vaccine: A randomized phase 2 study in advanced anogenital cancers. *J Clin Oncol* 2023;41. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2630