

Inmunoterapia: un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer de cérvix

Immunotherapy. A paradigm shift in the treatment of cervical cancer

Luisa Sánchez-Lorenzo¹, Ligia Montero², Alejandro Gallego¹, Ángel Vizcay², Antonio González-Martín¹

¹Departamento de Oncología Médica. Cancer Center. Clínica Universidad de Navarra. Madrid. ²Departamento de Oncología Médica. Cancer Center. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Resumen

El cáncer de cérvix sigue siendo un importante problema para las mujeres en todo el mundo, a pesar de ser en gran medida prevenible mediante la vacunación y los programas regulares de cribado. En estadios avanzados, la enfermedad se asocia con un pronóstico desfavorable y, durante décadas, las opciones de tratamiento han ofrecido mejoras limitadas, con una tasa de supervivencia global que rara vez superaba los 17 meses. Recientemente, sin embargo, los ensayos clínicos que evaluaron el papel de los inhibidores de puntos de control inmunitarios —tanto como monoterapia como en combinación con quimioterapia— han transformado el panorama terapéutico, logrando resultados sin precedentes. Dado que la inmunoterapia ha redefinido el estándar de atención para el cáncer de cuello uterino metastásico, recurrente y persistente, esta revisión tiene como objetivo proporcionar un análisis exhaustivo de las opciones terapéuticas actuales y señalar áreas clave para futuras investigaciones.

Palabras clave:

Cáncer de cérvix.
Inmunoterapia.
Terapia sistémica.
Terapia dirigida.
Quimioterapia.

Abstract

Cervical cancer remains a major health burden for women worldwide, despite being largely preventable through vaccination and regular screening. In advanced stages, the disease is associated with a poor prognosis, and for decades, treatment approaches brought limited improvements, with an overall survival rate of no more than 17 months. Recently, clinical trials evaluating immune checkpoint inhibitors—both as monotherapies and in combination with chemotherapy—have transformed the therapeutic landscape, yielding unprecedented outcomes. As immunotherapy has redefined the standard of care for metastatic, recurrent, and persistent cervical cancer, this review aims to provide an in-depth analysis of current therapeutic options and pinpointing key areas for future research.

Keywords:

Cervical cancer.
Immunotherapy.
Systemic therapy.
Targeted therapy.
Chemotherapy.

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.

Sánchez-Lorenzo L, Montero L, Gallego A, Vizcay Á, González-Martín A. Inmunoterapia: un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer de cérvix. Rev Cáncer 2024;38(5):198-207

DOI: 10.20960/revcancer.00095

Correspondencia:

Luisa Sánchez-Lorenzo. Departamento de Oncología Médica. Cancer Center. Clínica Universidad de Navarra. C/ Del Marquesado de Sta. Marta, 1. 28027 Madrid
e-mail: lsanchezl@unav.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix (CC) es la cuarta neoplasia más común entre las mujeres a nivel mundial, con aproximadamente 661 021 casos nuevos y 348 189 muertes estimadas en 2022. Alrededor del 80-90 % de estos diagnósticos y fallecimientos ocurren en países de ingresos bajos y medios, como América Central y del Sur, el Caribe, África subsahariana y el sur de Asia, donde la tasa de mortalidad es 18 veces mayor en comparación con los países más ricos (1).

Las pacientes con CC localmente avanzado generalmente son tratadas con una combinación de quimiorradioterapia (CRT) y braquiterapia, ya que ambos demostraron mejorar la supervivencia global (SG) en comparación con el tratamiento con radioterapia externa exclusivamente (2-4). Sin embargo, las tasas de supervivencia a largo plazo permanecen en aproximadamente un 50 % para las pacientes con enfermedad en estadio FIGO IIIA-C1 (4-6) y son aún peores para aquellas con estadio IIIC2 por afectación de los ganglios linfáticos paraaórticos (6,7). Para las pacientes con enfermedad persistente, recurrente o metastásica, el tratamiento estándar previo con quimioterapia combinada y bevacizumab resultaba en una supervivencia media de 17 meses, aproximadamente (8). Hasta hace poco, los beneficios de las terapias sistémicas de segunda línea eran limitados.

La inmunoterapia es una opción emergente respaldada por numerosos estudios. En primer lugar, la infección crónica por el virus del papiloma humano (VPH) es la causa de casi todos los casos de CC, siendo los serotipos 16 y 18 responsables de aproximadamente el 70 % de los casos de CC (9,10). La integración de las oncoproteínas virales E6 y E7 del VPH en el genoma celular permite su expresión no regulada, creando un entorno propicio para más mutaciones genéticas relacionadas con la supervivencia de las células tumorales y la evasión inmunológica. Esta supresión del sistema inmunológico es un paso clave en el desarrollo del CC.

Por su origen relacionado con el VPH, el CC muestra una elevada infiltración de linfocitos. La presencia o ausencia de células inmunitarias infiltrantes en el tumor tiene un valor pronóstico en el CC. En particular, la presencia aumentada de linfocitos T CD8+ se ha relacionado con una mayor supervivencia y mejores resultados de eficacia frente a la terapia estándar en pacientes con CC. A pesar de esta infiltración de células T, el crecimiento tumoral puede persistir, ya que las células cancerosas infectadas por VPH pueden modular el microambiente inmune para crear un estado protumorigénico de supresión y evasión inmunológica, a través de diversos mecanismos (11-14).

El ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1), es un biomarcador de infección cervical por VPH, sobreexpresado y detectable mediante inmunohistoquímica. Específicamente, PD-L1 se expresa en células involucradas en la respuesta inmune, en particular en linfocitos T activados, linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, algunas células epiteliales y células presentadoras de antígenos, especialmente bajo condiciones inflamatorias. Además, PD-L1 es expresado por las células tumorales como un mecanismo inmune adaptativo, para escapar de las respuestas antitumorales, transmitiendo una señal supresora a los linfocitos T y provocando una disminución de la respuesta inmune tras su unión con los receptores de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) o B7.1. En un reciente estudio, la tasa de positividad para PD-L1 en el CC de células escamosas (SCC) fue del 91 %, en el adenocarcinoma de tipo usual fue del 60 %, mientras que el adenocarcinoma de células en anillo de sello tuvo la positividad más baja, un 50 %. Cabe destacar que el carcinoma tipo "glassy", el adenocarcinoma mesonefrico y el carcinoma invasivo mucosecretor mostraron tasas de positividad para PD-L1 del 100 %, aunque el tamaño de la muestra en estos subtipos fue reducido (15). La importancia pronóstica de PD-L1 sigue siendo controvertida; sin embargo, el estudio de Heeren y cols. reveló que no solo la expresión, sino también el patrón de expresión, podría tener un impacto relevante en el pronóstico (16).

La carga mutacional tumoral (TMB), que mide el número total de mutaciones somáticas no sinónimas por área codificante del genoma tumoral, se ha posicionado como un biomarcador en tumores avanzados (17-19). Estudios anteriores han identificado una prevalencia del 15-16 % de TMB elevado en CC avanzado, generalmente definido como ≥ 10 mutaciones/Mb (20,21). En el estudio multicohorte KEYNOTE-158, que incluyó pacientes con CC, aquellos con un TMB de ≥ 175 mutaciones/exoma (equivalente a ≥ 10 mutaciones/Mb según FoundationOne® CDx) fueron identificados como un posible subgrupo con una respuesta tumoral robusta a pembrolizumab (20,22). En el estudio de Ota et al, se describió que los CC con TMB elevado por su alto número de mutaciones y perfiles genéticos complejos, pueden ser más agresivos y resistentes a las terapias no inmunológicas actuales, conduciendo a una menor SG (23). Sin embargo, las discrepancias entre estudios han dado lugar a diversas teorías e interpretaciones sobre el valor pronóstico TMB, que podrían estar relacionadas con variaciones en los regímenes de tratamiento, los métodos utilizados para medir el TMB y los umbrales empleados para categorizarlo como alto o bajo.

Finalmente, en el tratamiento del CC localmente avanzado, la radioterapia no solo incrementa la generación y presentación de antígenos, sino que también potencia la activación de células T y dendríticas, y eleva los niveles de citocinas proinflamatorias (23).

En esta revisión, nos centraremos en los datos más relevantes publicados o presentados sobre ensayos clínicos que exploran la inmunoterapia en el CC, especialmente los inhibidores de puntos de control, en diferentes contextos de la enfermedad, desde localmente avanzado hasta persistente, recurrente o metastásico, tanto en tratamientos de primera línea como en segunda y posteriores, y son expuestos en el orden cronológico en que han sido desarrollados

CÁNCER DE CÉRVIX METASTÁSICO EN SEGUNDA LÍNEA Y POSTERIORES

El tratamiento del CC tras progresión a primera línea de tratamiento, en pacientes que mantenían buen estado general, se basaba en varios ensayos de fase II que mostraron cierta eficacia de la monoquimioterapia, aunque con tasas de respuesta muy modestas. Es destacable que cemiplimab fue el primer tratamiento en demostrar un incremento significativo en la SG tras la progresión a la primera línea de tratamiento (24).

Actualmente, considerando los resultados que se expondrán más adelante del KEYNOTE A-18 y del KEYNOTE-826, será necesario valorar si las pacientes con CC han recibido tratamiento previo con inmunoterapia al evaluar las alternativas terapéuticas disponibles.

Inmunoterapia en monoterapia

Los primeros resultados de la inmunoterapia en pacientes con CC recurrente o metastásico que habían progresado a una primera línea los tenemos de un estudio fase Ib, el KEYNOTE-028. En este estudio, se incluyeron 24 pacientes con CC recurrente o metastásico PD-L1+ previamente tratadas (63 % con ≥ 2 líneas) que recibieron pembrolizumab. Se observó una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 17 %, con una duración media de 5,4 meses y una mediana de SG de 11 meses (25). Posteriormente, se publicó el estudio fase II KEYNOTE-158, que incluyó 98 pacientes con CC tratadas con al menos una línea previa de quimioterapia, de las cuales un 79 % expresaban PD-L1. Todas recibieron tratamiento con pembrolizumab trisemanal a dosis de 200 mg, con una TRO del 14,3 % en las pacientes PD-L1+, con un 91 % de ellas obteniendo una duración de respuesta ≥ 6 meses (26). Estos resultados llevaron a la aprobación de pembrolizumab por la FDA en el año 2018 para pacientes con CC PD-L1+ que habían progresado tras una línea de quimioterapia previa.

El estudio fase 3 EMPOWER-Cervical-1/GOG-3061/ENGOT-cx9 randomizó a pacientes con CC recurrente

o metastásico que habían progresado después de al menos una línea previa de quimioterapia con platino (con o sin bevacizumab) y no habían recibido previamente tratamiento con inmunoterapia. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir cemiplimab, un anti-PD-L1, o monoquimioterapia (pemetrexed, gemcitabina, topotecán, irinotecán o vinorelbina), con independencia del estado de PD-L1. El objetivo principal fue la SG, analizada de manera jerárquica primero en pacientes con SCC y luego en la población por intención de tratar (ITT) (24).

En pacientes con SCC, la mediana de SG fue significativamente mayor con cemiplimab (10,9 vs. 8,8 meses; HR 0,69; IC 95 %, 0,56-0,85; $p = 0,0023$), así como en la población por ITT (11,7 vs. 8,5 meses; HR, 0,65; IC 95 %, 0,54-0,79; $p < 0,001$). Además, se realizó un análisis exploratorio de la SG según el estado de PD-L1. Cemiplimab aumentó la SG frente a la quimioterapia en pacientes, tanto con PD-L1 ≥ 1 % (HR 0,61; IC 95 %, 0,45 a 0,83), como con PD-L1 < 1 % (HR 0,65; IC 95 %, 0,42-0,98). A finales del año 2022, la EMA aprobó cemiplimab para el tratamiento de pacientes con CC recurrente o metastásico, independientemente del estado de PD-L1, tras la progresión a un tratamiento de quimioterapia basada en platino (24).

Combinaciones de inmunoterapia

Como en otros tumores, lo siguiente que se ha explorado es si la combinación de diferentes inmunoterapias podría aumentar la efectividad. En el estudio fase I/II CheckMate-358, se evaluó inicialmente el papel de nivolumab 240 mg bisemanal en pacientes con CC, con hasta dos terapias sistémicas previas, mostrando una TRO del 26,3 %, independientemente del estado de PD-L1, y una mediana de SG de 21,9 meses. La segunda parte de este mismo estudio evaluó la combinación de ipilimumab + nivolumab a dos dosis diferentes: nivolumab 3 mg/kg bisemanal + ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas y nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg x 4 ciclos cada 3 semanas seguido de nivolumab 240 mg bisemanal, en la misma población. Los resultados de las primeras 90 pacientes incluidas destacaron por un beneficio significativo en ambos brazos de tratamiento, siendo más notable en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad recurrente o metastásica. Se observó una TRO del 31 % y del 40 %, respectivamente, con 8 pacientes mostrando respuesta completa (RC), independientemente de la expresión de PD-L1. La mediana de duración de la respuesta en las pacientes sin tratamiento previo todavía no había sido alcanzada, con un perfil de efectos adversos manejable y acorde a lo previamente reportado para la combinación (27).

Sin embargo, la combinación de atezolizumab y tiragolumab, un anticuerpo anti-TIGIT que bloquea este punto de control inmunitario y suprime la actividad de los linfocitos T mediante varios mecanismos, no mostró un beneficio clínico significativo en el estudio de fase II SKYCRAPER-04. En la población por ITT, con un total de 171 pacientes, la TRO fue del 19,0 % en las pacientes que recibieron la combinación, comparado con el 15,6 % en aquellas que recibieron atezolizumab en monoterapia (28). Por otro lado, esta misma combinación fue evaluada en el estudio fase II Advantig-202, que investigaba la eficacia y seguridad de tislelizumab ± ociperlimab, un anti-TIGIT IgG1 Fc intacto humanizado, en pacientes con CC recurrente o metastásico en progresión a ≥ 1 líneas previas. En el análisis de seguridad, la TRO fue del 22,5 %, con 13 respuestas completas, y el 76,8 % tuvo una respuesta mantenida ≥ 6 meses. En pacientes con tumores PD-L1+ (PD-L1 ≥ 5 %) la TRO fue del 26,2 %, con 10 respuestas completas (29).

También se han estudiado las proteínas de fusión bifuncionales, siendo el bintrafusp alfa (M7824) la primera en su clase, combinando un "atrapador" de TGF- β y un anti-PD-L1. Tras los datos favorables de seguridad del estudio fase I; el fase II del fármaco en monoterapia tras progresión a quimioterapia basada en platino mostró una TRO del 21,9 %, con un 54,9 % con respuesta mantenida durante ≥ 6 meses y un perfil de seguridad manejable (30).

Se han explorado combinaciones de inmunoterapia no solo con quimioterapia o con otras inmunoterapias, sino también con otros fármacos, con resultados prometedores. En el estudio innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057, tisotumab vedotin (TV) un anticuerpo conjugado dirigido (ADC) contra el factor tisular, ha demostrado beneficio en su objetivo primario de SG en comparación con una monoquimioterapia. Un 28 % de las pacientes randomizadas a TV habían recibido inmunoterapia previa (31). Asimismo, en el ensayo clínico fase Ib/II innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8 en su rama F evaluó la combinación de TV + pembrolizumab en pacientes con CC en segunda o tercera línea de tratamiento. La TRO fue del 35,3 % y mediana de duración de la respuesta fue de 14,1 meses (32).

Otra estrategia evaluada es la combinación de inmunoterapia con un inhibidor tirosina-cinasa. En el estudio fase II LIO-1, con lucitanib + nivolumab en pacientes con CC metastásico o recurrente en progresión a ≥ 1 líneas previas, se observó una TRO del 31,8 %. Los eventos adversos fueron manejables y consistentes con los previamente reportados para lucitanib y nivolumab, así como con otros agentes de ambas clases (33).

CÁNCER DE CÉRVIX PERSISTENTE, RECURRENTE Y METASTÁSICO EN PRIMERA LÍNEA

Las pacientes con CC metastásico al diagnóstico constituyen < 10 % de los casos de enfermedad avanzada. Principalmente, esta población está formada por mujeres que sufren recidivas tras el tratamiento locorregional, no candidatas a tratamiento con intención radical. El riesgo de recurrencia aumenta con el estadio de la enfermedad, desde un 10-20 % en etapas iniciales hasta un 50-70 % en enfermedad localmente avanzada. La terapia sistémica es este contexto tenía clásicamente una intención meramente paliativa, pero los resultados con inmunoterapia han cambiado el panorama, y se debe proponer tratamiento en todos los casos que no presenten contraindicaciones (34).

En 2014, la incorporación de bevacizumab a la quimioterapia basada en platino y paclitaxel se estableció como el tratamiento estándar para el CC metastásico, logrando una mejora estadísticamente significativa de la SG, que se incrementó de 13,3 meses a 16,8 meses (HR 0,77; IC 95 % 0,62-0,95; $p = 0,0068$) (8,35). A la progresión de la enfermedad no se contaba con un esquema de tratamiento de elección debido a la limitada eficacia de los regímenes de quimioterapia en líneas posteriores.

En base a los resultados del estudio KEYNOTE-158 comentado previamente, se diseñó el estudio KEYNOTE-826. Se trata de un ensayo fase III, aleatorizado, que evalúa el beneficio de agregar pembrolizumab al tratamiento estándar, en pacientes con CC persistente, recurrente o metastásico. Un total de 617 pacientes (72 % con SCC y 28 % con adenocarcinoma) fueron randomizadas en una proporción 1:1 a recibir pembrolizumab trisemanal a dosis fija de 200 mg hasta 35 ciclos junto con una quimioterapia basada en platino hasta 6 ciclos, con o sin bevacizumab a criterio del investigador. Los objetivos primarios duales del estudio fueron la SLP y SG, y como criterios de estratificación se incluyeron la presencia de enfermedad metastásica al diagnóstico, el uso de bevacizumab y la expresión de PD-L1 determinada por CPS.

El 63 % de las pacientes recibió tratamiento con bevacizumab, el 56 % había recibido CRT previa y el 20 % presentaba enfermedad metastásica *de novo*. En cuanto a PD-L1, el 37 % presentaba un CPS entre 1-10, el 50 % un CPS > 10 y solo un 11 % tenía un CPS < 1 . En las pacientes con PD-L1 positivo, la adición de pembrolizumab mostró un incremento estadísticamente significativo en términos de SLP (10,4 vs. 8,2 meses; HR 0,62; IC 95 % 0,50-0,77; $p < 0,001$) y de SG (28,6 vs. 16,5 meses; HR 0,60; IC 95 % 0,49-0,74; $p < 0,001$) (36,37). Con estos resultados, la EMA y la FDA aprobaron pembrolizumab en combinación

con quimioterapia, con o sin bevacizumab, para el tratamiento de CC PD-L1+ persistente, recurrente o metastásico, en abril de 2022 y octubre de 2021, respectivamente.

A finales de 2023, se publicaron los resultados del ensayo BEATcc (ENGOT-cx10/GEICO68-C/JGOG1084/GOG-3030) un estudio de fase III, abierto y aleatorizado, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de agregar el anti-PD-L1, atezolizumab, a la quimioterapia estándar y bevacizumab en pacientes con CC metastásico, persistente o recurrente, independientemente del estado de expresión de PD-L1. Las pacientes fueron randomizadas en una proporción de 1:1 a recibir quimioterapia (cisplatino 50mg/m² o carboplatino AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m²) y bevacizumab 15 mg/kg cada 21 días, con o sin atezolizumab 1200 mg. Los objetivos primarios duales del estudio fueron la SLP y la SG. Los factores de estratificación incluyeron la CRT previa, la histología (adenocarcinoma vs. carcinoma de células escamosas) y el tipo de platino utilizado (cisplatino vs. carboplatino). De las 410 pacientes incluidas, el 64 % había recibido CRT y el 22 % presentaba enfermedad metastásica al diagnóstico. En este análisis interino, en la rama de atezolizumab se observó un incremento de la SLP (13,7 vs. 10,4 meses; HR 0,62; IC 95 % 0,49-0,78; $p < 0,0001$) y de la SG (32,1 vs. 22,8 meses; HR 0,68; IC 95 % 0,52-0,88; $p < 0,0046$), manteniéndose este beneficio en los subgrupos especificados en el protocolo (38).

Aunque los dos estudios no son directamente comparables, los resultados de las pacientes incluidas en el BEATcc

son ligeramente superiores. Estas diferencias podrían atribuirse a que en el estudio KEYNOTE-826, el uso de bevacizumab fue opcional y quedó a criterio del investigador, mientras que en el BEATcc su administración era obligatoria. En el análisis de subgrupos en función del uso de bevacizumab del KEYNOTE-826, aunque todas parecían beneficiarse de la adición de pembrolizumab, los datos de SLP y la SG fueron mucho más favorables en aquellas que recibieron bevacizumab, como se recoge en la tabla I (39). Esta posible actividad sinérgica entre la inmunoterapia y el antiangiogénico podría haber contribuido a una reprogramación del microambiente tumoral, aumentando así la efectividad de la inmunoterapia.

Tras comprobar el beneficio clínico de añadir inhibidores de PD-1/PD-L1, la siguiente estrategia que se está probando es la combinación de distintos tipos de inmunoterapias. En este contexto, en abril de 2024, se publicaron los resultados del estudio COMPASSION-13, un estudio fase II, abierto y multicéntrico desarrollado en China para investigar la seguridad y eficacia de cadonilimab en combinación con la quimioterapia estándar en primera línea de tratamiento de CC recurrente y/o metastásico (39). Cadonilimab, es un anticuerpo biespecífico dirigido contra PD-1 y CTLA-4, aprobado en China para el tratamiento de CC en segunda línea. El ensayo tenía tres brazos: cadonilimab a 10 mg/kg más quimioterapia (A-10), cadonilimab a 15 mg/kg más quimioterapia (A-15), y cadonilimab a 10 mg/kg más quimioterapia y bevacizumab (B-10). El objetivo principal fue la seguridad y los secundarios TRO, la SLP y la SG. El perfil de seguridad de cadonilimab

Tabla I. Análisis de subgrupos según el tratamiento con bevacizumab del ensayo clínico KEYNOTE-826

Subgrupo	Mediana de SG rama de pembro (meses)	Mediana de SG rama placebo (meses)	SG, HR (IC 95 %)	Mediana de SLP rama de pembro (meses)	Mediana de SLP, rama placebo	SLP; HR (IC 95 %)
CPS \geq 1 c/ bevacizumab (346)	43,9	23,0	0,60 (0,45-0,79)	15,3	10,3	0,56 (0,43-0,73)
CPS \geq 1 s/ bevacizumab (202)	17,5	11,9	0,61 (0,44-0,79)	7,0	6,0	0,61 (0,44-0,85)
Todas las pacientes c/ bevacizumab (389)	37,6	22,5	0,61 (0,47-0,80)	15,2	10,2	0,57 (0,45-0,73)
Todas las pacientes s/ bevacizumab (228)	17,1	12,6	0,67 (0,49-0,91)	6,3	6,2	0,69 (0,50-0,94)

más quimioterapia con o sin bevacizumab fue similar a los efectos adversos conocidos de cada agente por separado. La TRO fue comparable en los brazos de cadonilimab sin bevacizumab (66,7 % en A-10 y 68,8 % en A-15), pero alcanzó el 92,3 % en el brazo B-10 con bevacizumab (40). Un ensayo clínico confirmatorio de fase III está en curso.

Recientemente, el TV ha demostrado seguridad en primera línea al combinarlo con inmunoterapia en el ensayo clínico fase Ib/II innovaTV 205-GOG-3024-ENGOT-cx8. En la rama E con TV + pembrolizumab, se observó una TRO del 40,6 %, una SLP de 5,3 meses (IC 95 % 4,0-12,2 meses), y la SG que no había sido alcanzada en el momento del análisis. Se registraron eventos adversos de grado ≥ 3 en el 66,7 %, siendo la neuropatía ocular o periférica la causa más común de discontinuación del TV (32). Estos resultados, junto con los obtenidos en la rama D con TV + carboplatino en primera línea, respaldan la evaluación de tripletes o cuatripletos de TV, carboplatino y pembrolizumab, con o sin bevacizumab, en el mismo contexto de primera línea (32).

CÁNCER DE CÉRVIX LOCALMENTE AVANZADO

El estándar de tratamiento del CC localmente avanzado no había cambiado desde los años 90. Sin embargo, la incorporación de la inmunoterapia al arsenal terapéutico para el tratamiento del CC recurrente o metastásico impulsó el desarrollo de ensayos clínicos que exploraron su uso en el contexto de la enfermedad localmente avanzada.

El ensayo GOG-9929 investigó la adición secuencial del inhibidor de punto de control anti-CTLA4, ipilimumab, después de la CRT en pacientes con estadios FIGO 2009 IB2-IIA con ganglios linfáticos paraaórticos positivos y estadios IIB-IVA con ganglios pélvicos positivos. Se incluyeron 21 pacientes, con al menos 2 ciclos de ipilimumab. La SLP y la SG a los 12 meses fueron del 81 % y 90 %, respectivamente, lo que se compara favorablemente con estudios históricos de pacientes con afectación ganglionar (41). Los resultados revelaron un aumento en la expresión de los marcadores de activación de células T y de PD-1 después de la CRT que se mantuvo o aumentó durante la terapia subsiguiente con ipilimumab (42).

El estudio fase I NiCOL evaluó la seguridad y tolerabilidad de nivolumab, en combinación con CRT y como terapia de mantenimiento en 16 pacientes con CC localmente avanzado (FIGO 2018 IB3-IVA), con o sin afectación ganglionar. La TRO fue del 93,8 % y la SLP a 2 años fue del 75 %, cumpliendo con los objetivos preespecificados.

Sin embargo, 3 pacientes experimentaron toxicidades limitantes de dosis de grado 3 en forma de diarrea, daño ureteral complicado y linfopenia (43).

En el fase II UVA-LACC-PD201 se incluyeron 52 pacientes con CC estadios FIGO 2009 IB-IVA con afectación ganglionar. Estas pacientes fueron randomizadas a recibir pembrolizumab, concomitante o después de la CRT. Se describieron toxicidades de grado 3 en el 44 %, grado 4 en el 21 % pero sin reportarse toxicidades de grado 5. No hubo diferencias significativas en los efectos adversos entre los dos grupos de tratamiento (44).

Estos datos sugirieron que la inmunoterapia concomitante con la CRT era tolerable, sin una toxicidad sinérgica excesiva. Los hallazgos obtenidos impulsaron la activación de ensayos aleatorizados, que exploraran el papel de diferentes inhibidores de puntos de control inmunológico en el contexto del CC localmente avanzado.

El estudio CALLA, un ensayo aleatorizado de fase III, fue el primero en evaluar la eficacia de durvalumab combinado con CRT, seguido de una fase de mantenimiento de hasta 24 ciclos, en pacientes con CC localmente avanzado. Se incluyeron 770 pacientes con estadios FIGO 2009 IB2 a IIB con ganglios positivos, y estadios III-IVA. Los resultados iniciales mostraron que la adición de durvalumab a la CRT no mejoró significativamente la SLP (76 % vs. 73,3 %; HR 0,84; IC 95 % 0,65-1,08; $p = 0,174$) ni la SG (HR 0,78; IC 95 % 0,65-1,10; $p = 0,156$) en comparación con la CRT estándar. Sin embargo, la adición de durvalumab a la CRT tampoco aumentó la toxicidad, ni afectó a la calidad de vida durante el tratamiento (45).

El estudio fase III KEYNOTE-A18/ENGOT-Cx11 evaluó la adición de pembrolizumab a la CRT seguido de un periodo de mantenimiento vs. CRT en pacientes con CC localmente avanzado (estadios FIGO 2014 IB2-IIB con ganglios positivos o III-IVA). En un análisis intermedio con una mediana de seguimiento de 29,9 meses, la rama experimental mostró una tasa de SLP a 36 meses estadísticamente significativa (69,3 % vs. 56,9 %; HR 0,68; IC 95 %: 0,56-0,84). En pacientes con estadios III-IVA, pembrolizumab redujo el riesgo instantáneo en un 43 % (HR 0,57; IC 95 %: 0,39-0,83), beneficio no observado en pacientes con estadios IB2-IIB (HR 0,89; IC 95 %: 0,55-1,44) (46). Estos resultados llevaron a la aprobación de pembrolizumab por la FDA en enero de 2024 para pacientes con CC localmente avanzado estadios FIGO 2014 III-IVA. La tasa de SG a 36 meses de la rama de pembrolizumab, también alcanzó su objetivo primario especificado (82,6 % vs. 74,8 %; HR 0,67; IC 95 %: 0,50-0,90; $p = 0,0040$) (46).

A pesar de las limitaciones inherentes a la comparación entre ensayos, las diferencias entre los estudios KEYNO-

TE-A18 y CALLA, recogidas en la tabla II, podrían contribuir a los hallazgos discrepantes. La cohorte del estudio KEYNOTE-A18 parecía tener un mayor riesgo intrínseco en comparación con la del estudio CALLA, lo cual se refleja en una menor tasa de SLP a 24 meses en la rama control (45,46).

Otros ensayos relevantes, aunque aún sin resultados, son ATOMICC y ATEZOLACC. ATOMICC es un estudio fase II randomizado que compara dostarlimab como tratamiento de mantenimiento frente a seguimiento en pacientes con CC que alcanzaran una RC o respuesta parcial tras la CRT, cuyo objetivo principal es SLP. Incluye estadios FIGO 2009 IB2, IIA2 e IIB con ≥ 2 ganglios pélvicos positivos, IIIA-IVA o cualquier estadio con al menos 1 ganglio linfático paraaórtico (47). El ATEZOLACC, otro fase II randomizado, evalúa el uso de atezolizumab concomitante y después de la CRT en una población de CC localmente avanzado de alto riesgo, con SLP como objetivo principal (48).

El bloqueo de la vía PD-1, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia, ha acelerado el progreso de la inmunoterapia neoadyuvante. En apenas tres años, se pasó del primer informe sobre el uso neoadyuvante de un anti-PD-1 en cáncer de pulmón no microcítico a la aprobación

de la FDA para la combinación de un anti-PD-1 y quimioterapia en cáncer de mama triple negativo. Estos avances han motivado la evaluación de la inmunoterapia neoadyuvante en el tratamiento del CC localmente avanzado.

El estudio fase I NRG-GY017 incluyó 36 pacientes con CC localmente avanzado estadios IB-IVA con ganglios linfáticos paraaórticos positivos y IIB-IVA con ganglios positivos. Las pacientes fueron randomizadas a recibir atezolizumab, antes y concurrente con la CRT en el brazo A o concurrente con la CRT en el brazo B. Se observó una expansión clonal de células T en tumor y en sangre periférica independientemente de la secuenciación; pero la mayor parte de la expansión ocurrió durante la irradiación (49). El estudio fase II COLIBRI incluyó 40 pacientes con CC localmente avanzado estadios FIGO 2018 IB3-IVA que recibieron un ciclo de ipilimumab y nivolumab antes de la CRT, seguido de un mantenimiento con nivolumab durante 6 meses. El estudio evidenció un incremento en la ratio de linfocitos CD8+/FOXP3+ tras la administración de ipilimumab y nivolumab, asociado con un mejor resultado clínico. Las RC al final del tratamiento fueron un 82,5 % y las respuestas parciales del 10 %, aunque habrá que esperar hasta 2025 para tener los resultados de SLP y SG (50).

Tabla II. Diferencias en el diseño, características iniciales y SLP entre los ensayos CALLA y KEYNOTE A-18

Estudio	CALLA	KEYNOTE A-18
N.º de pacientes	770	1060
Población del estudio	Estadios IB2-IIB N+ o IIIA-IVA N+	Estadios IB2-IIB N+ o IIIA-IVA N+
Inmunoterapia	Durvalumab, anti-PD-L1	Pembrolizumab, anti-PD-1
Definición de N+	≥ 1 LN ≥ 10 mm dimensión del eje corto	≥ 2 LN ≥ 15 mm dimensión del eje corto
Objetivo primario	SLP	SLP/SG
Proporción de PD-L1	- 91,9 % (SP263) + - 4,5 % desconocido	- 94,3 % (22C3 CPS > 1) + - 0,9 % desconocido
Proporción de carcinomas epidermoides	83,3 %	83,3 %
Proporción de estadios III-IV	65,5 %	56,4 %
Proporción de N+	74 %	83,3 %
Proporción de ganglios paraaórticos	11 %	22 %
SLP a 24 meses	65,9 % vs. 62,1 %	67,8 % vs. 57,3 %
Calidad de vida	Sin diferencias	Sin diferencias
Efectos adversos grado ≥ 3	51 % con durvalumab vs. 51 % con placebo	67 % con pembrolizumab vs. 60 % con placebo

El estudio fase I GOTIC-018 evaluó la seguridad y eficacia de nivolumab administrado antes y durante la CRT, en pacientes con CC localmente avanzado (estadios FIGO 2008 IB2-IVA). La cohorte A recibió nivolumab con la CRT y un año de mantenimiento, mientras que la cohorte B recibió el mismo tratamiento, pero con 2 dosis iniciales de nivolumab antes de la CRT. Se incluyeron 30 pacientes, 15 por cohorte, con interrupción de nivolumab en 10 pacientes de la cohorte A y 8 de la cohorte B. La TRO fue del 100 % en la cohorte A y del 93,3 % en la cohorte B. En ambas cohortes, el 73,3 % de los pacientes lograron una RC y la SLP a los 12 meses fue del 100 % en los 29 pacientes evaluables (51).

El estudio NACI, un ensayo fase II de brazo único, valoró la eficacia de la quimio-inmunoterapia neoadyuvante en el tratamiento del CC localmente avanzado. Incluyó a 85 pacientes con CC (FIGO 2018 estadios IB3, IIA2, o IIB/IIIC1r con diámetro ≥ 4 cm), que recibieron 1 ciclo de quimioterapia con carboplatino y nab-paclitaxel, seguido de 2 ciclos adicionales combinados con el anti-PD-1 camrelizumab. Las pacientes que mostraron estabilidad o progresión como mejor respuesta fueron tratadas con CRT, mientras que aquellas con respuesta completa o parcial fueron sometidas a cirugía radical. La TRO, fue del 98 %, incluyendo un 19 % de RC. El 95 % de las pacientes se sometieron a cirugía, y un 38 % lograron RC patológica (52).

Actualmente existen varios ensayos en curso evaluando diferentes estrategias de combinación de la inmunoterapia con quimioterapia, ADC y/o radioterapia para CC localmente avanzados cuyos resultados se esperan con interés. La selección de pacientes que más se benefician de la inmunoterapia sigue siendo un desafío y es fundamental disponer de biomarcadores más allá de la expresión de PD-L1. Quizás la integración de la información molecular a la información clínica podrá suponer una mejora en la estratificación de riesgo, permitiendo ajustar la intensidad del tratamiento y, en consecuencia, optimizar los resultados terapéuticos.

NUEVOS HORIZONTES DE LA INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER DE CÉRVIX

Las líneas más prometedoras en marcha consisten en el empleo de vacunas terapéuticas, terapia celular adoptiva, terapias dirigidas, y la combinación de varias de estas estrategias terapéuticas. Su objetivo es mejorar la respuesta inmune antitumoral, poniendo de manifiesto la necesidad de un conocimiento más profundo del microambiente tumoral y su impacto en la respuesta terapéutica.

Las vacunas han demostrado beneficios cuando se combinan con la quimioterapia, favoreciendo la aparición de una respuesta inmune específica contra el tumor mediante la inactivación de células mieloides. El ISA101, un péptido sintético largo derivado de las proteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano (HPV) 16, se probó en 77 pacientes con CC avanzado, metastásico o recurrente. Este tratamiento mostró una tasa de control de la enfermedad de un 43 % (53). Actualmente, se encuentra en reclutamiento un estudio fase II de brazo único que estudia la ISA-101b en combinación con cemiplimab como tratamiento de segunda línea para CC recurrente o metastásico.

Por otro lado, se ha observado que la concentración de células dendríticas (CDs) es baja en los CC, mientras que la de las células T reguladoras (Treg) es más alta, lo que puede estar significativamente asociado con la persistencia del VPH de alto riesgo. En consecuencia, las CD gradualmente pierden su capacidad para presentar antígenos a las células tumorales. Las vacunas de células dendríticas (VCD) funcionan presentando antígenos del VPH a las células inmunitarias innatas y adaptativas. Se llevó a cabo un ensayo clínico fase I en pacientes con CC estadios I-II tratadas con VCD, con datos de respuesta de células T CD4+ y respuesta inmune humoral específica para el CC (54).

En el campo de la terapia celular adoptiva se han desarrollado tres técnicas principales: los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), los linfocitos T modificados mediante ingeniería genética y la terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T). Existe evidencia sobre la correlación entre el fenotipo de las TIL (TCDB8+ específicas) y el incremento en la SG y el SLP en pacientes con tumores sólidos, incluido el CC. Este tipo de terapia tiene como principal beneficio la infusión de linfocitos T específicos, permitiendo un tratamiento personalizado. También existen datos de varios estudios fase II que exploran este concepto con resultados prometedores, aunque exigen también una logística y coordinación importante para el manejo del protocolo y toxicidades asociadas (12). Algunas investigaciones están utilizando anti-PD-1 para aumentar la citotoxicidad de los TIL.

Las CAR-T ya cuentan con indicaciones para el tratamiento de linfomas y mieloma múltiple, aunque todavía no se han consolidado como una opción terapéutica en tumores sólidos, a pesar de los numerosos ensayos clínicos en curso. Entre las principales limitaciones de la investigación se encuentran la falta de dianas adecuadas, el impacto del microambiente tumoral en los tumores sólidos, así como los desafíos relacionados con la producción y, especialmente, los elevados costes de estos tratamientos.

Varios ensayos clínicos están explorando el uso de las CAR-T para el tratamiento del CC. Dos estudios fase I están evaluando CAR-T dirigidas contra CD22

(NCT04556669) y CD70 (NCT05518253). Otro ensayo clínico fase I (NCT03356795) está investigando múltiples dianas para la terapia con CAR-T en CC, incluyendo GD2, PSMA, MUC1 y mesotelina, pero aún sin resultados. Un ensayo fase I/II con CAR-T dirigidas a mesotelina fue cerrado prematuramente por bajo reclutamiento y además dentro de los 15 pacientes reclutados la mejor respuesta fue una estabilización de la enfermedad. Esto indica que el desarrollo de las CAR-T en tumores ginecológicos aún está en fases muy tempranas.

CONCLUSIÓN

La incorporación de los inhibidores de punto de control al arsenal terapéutico del CC ha conseguido cambiar la historia natural de esta enfermedad, demostrando un incremento significativo de la SG en 2.^a y 1.^a línea de enfermedad metastásica, así como en CC localmente avanzado. A pesar de este hito aún existe un gran número de pacientes que progresan o recaen y precisan que sigamos investigando en nuestras aproximaciones de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, 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. DOI: 10.3322/caac.21834
2. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5802-12. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4368
3. Han K, Milosevic M, Fyles A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:111-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.05.033
4. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, et al. Cisplatin chemoradiotherapy vs radiotherapy in FIGO stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:506-13. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5179
5. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53. DOI: 10.1056/NEJM199904153401502
6. Wright JD, Matsuo K, Huang Y, et al. Prognostic performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines. *Obstet Gynecol* 2019;134:49-57. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003311
7. Varia MA, Bundy BN, Deppe G, et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1015-23. DOI: 10.1016/S0360-3016(98)00267-3
8. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017;390:1654-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0
9. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2013;382:889-99. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7
10. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27. DOI: 10.1056/NEJMoa021641
11. Shah W, Yan X, Jing L, et al. A reversed CD4/CD8 ratio of tumor-infiltrating lymphocytes and a high percentage of CD4(+)FOXP3(+) regulatory T cells are significantly associated with clinical outcome in squamous cell carcinoma of the cervix. *Cell Mol Immunol* 2011;8: 59-66. DOI: 10.1038/cmi.2010.56
12. Komdeur FL, Prins TM, van de Wall S, et al. CD103+ tumor-infiltrating lymphocytes are tumor-reactive intraepithelial CD8+ T cells associated with prognostic benefit and therapy response in cervical cancer. *Oncoimmunology* 2017;6:e1338230. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1338230
13. Martins PR, Machado CMT, Coxir SA, et al. Cervical cancer patients that respond to chemoradiation therapy display an intense tumor infiltrating immune profile before treatment. *Exp Mol Pathol* 2019;111:104314. DOI: 10.1016/j.yexmp.2019.104314
14. Heeren AM, van Luijk IF, Lakeman J, et al. Neoadjuvant cisplatin and paclitaxel modulate tumor-infiltrating T cells in patients with cervical cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2019; 68: 1759-67. DOI: 10.1007/s00262-019-02412-x
15. Huang RSP, Haberberger J, Murugesan K, et al. Clinicopathologic and genomic characterization of PD-L1-positive uterine cervical carcinoma. *Mod Pathol* 2021;34(7):1425-33. DOI: 10.1038/s41379-021-00780-3
16. Heeren AM, Punt S, Bleeker MC, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. *Mod Pathol* 2016;29:753-63. DOI: 10.1038/modpathol.2016.64
17. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* 2019;51(2):202-6. DOI: 10.1038/s41588-018-0312-8
18. Cao J, Yang X, Chen S, et al. The predictive efficacy of tumor mutation burden in immunotherapy across multiple cancer types: A meta-analysis and bioinformatics analysis. *Transl Oncol* 2022;20:101375. DOI: 10.1016/j.tranon.2022.101375
19. Cristescu R, Aurora-Garg D, Albright A, et al. Tumor mutational burden predicts the efficacy of pembrolizumab monotherapy: a pan-tumor retrospective analysis of participants with advanced solid tumors. *J Immunother Cancer* 2022;10(1):e003091. DOI: 10.1136/jitc-2021-003091
20. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1353-65. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9
21. Shao C, Li G, Huang L, et al. Prevalence of High Tumor Mutational Burden and Association with Survival in Patients with Less Common Solid Tumors. *JAMA Netw Open* 2020;3(10):e2025109. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25109
22. Aurora-Garg D, Qiu AAP, et al. Large-scale evaluation of concordance of genomic scores in whole exome sequencing and Foundation Medicine comprehensive genomic platform across cancer types. *J Immunother Cancer* 2019;7:318.
23. Ota N, Yoshimoto Y, Darwis NDM, et al. High tumor mutational burden predicts worse prognosis for cervical cancer treated with radiotherapy. *Jpn J Radiol* 2022;40(5):534-54. DOI: 10.1007/s11604-021-01230-5
24. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):544-55. DOI: 10.1056/NEJMoa2112187
25. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results from the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(36):4035-41. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.5471

26. Chung HC, Ros W, Delord JP, 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
27. Oaknin A, Moore K, Meyer T, 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
28. Salani R, McCormack M, Kim YM, et al. A non-comparative, randomized, phase II trial of atezolizumab or atezolizumab plus tiragolumab for programmed death-ligand 1-positive recurrent cervical cancer (SKYSCRAPER-04). *Int J Gynecol Cancer* 2024;34(8):1140-8. DOI: 10.1136/ijgc-2024-005588
29. Lee JY, Wu L, Boonyapipat S, et al. 744MO AdvanTIG-202: phase II randomized, multicenter, open-label study of tislelizumab (TIS) with or without oiperlimab (OCI) in patients (pts) with previously treated recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer (CC). *Ann Oncol* 2023;34:S509-S510. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1923
30. Birrer M, Li G, Yunokawa M, et al. Bintrafusp Alfa for Recurrent or Metastatic Cervical Cancer After Platinum Failure: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol* 2024:e242145. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.2145
31. Vergote IB, Gonzalez Martin A, Fujiwara K, et al. innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: A global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin vs investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer. Abstract presented at: ESMO Congress 2023, October 20-24, 2023.
32. Vergote I, Van Nieuwenhuysen E, O'Ceirbhail RE, et al. Tisotumab Vedotin in Combination with Carboplatin, Pembrolizumab, or Bevacizumab in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: Results from the innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8 Study. *J Clin Oncol* 2023;41(36):5536-49. DOI: 10.1200/JCO.23.00720
33. Oaknin A, Backes F, Van Nieuwenhuysen E, et al. LIO-1: Initial phase 2 experience of lucitanib + nivolumab in patients with metastatic or recurrent cervical cancer (NCT04042116; ENGOT-GYN3/AGO/LIO) (034). *Gynecologic Oncology* 2022;166:S24. DOI: 10.1016/S0090-8258(22)01252-5
34. Gadducci A, Tana R, Cosio S, et al. Treatment options in recurrent cervical cancer (Review). *Oncology Letters* 2010;1:3-11. DOI: 10.3892/ol.00000001
35. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10103):1654-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0
36. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. KEYNOTE-826 Investigators. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021;385(20):1856-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2112435
37. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, 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
38. Oaknin A, Gladieff L, Martínez-García J, 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
39. Lorusso D, Colombo N, Monk BJ, et al. Pembrolizumab + chemotherapy for first-line treatment of patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: bevacizumab subgroup analysis based on protocol-specified final overall survival results of KEYNOTE-826. *IJGC* 2023;33:A1 ESGO 2023 Oral presentation. DOI: 10.1136/ijgc-2023-ESGO1
40. Lou H, Cai H, Huang X, et al. Cadonilimab Combined with Chemotherapy with or without Bevacizumab as First-Line Treatment in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (COMPASSION-13): A Phase 2 Study. *Clin Cancer Res* 2024;30(8):1501-8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3162
41. Mayadev JS, Enserro D, Lin YG, et al. Sequential Ipilimumab After Chemoradiotherapy in Curative-Intent Treatment of Patients with Node-Positive Cervical Cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(1):92-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3857
42. Da Silva DM, Enserro DM, Mayadev JS, et al. Immune Activation in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer Treated with Ipilimumab Following Definitive Chemoradiation (GOG-9929). *Clin Cancer Res* 2020;26(21):5621-30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0776
43. Rodrigues M, Vanoni G, Loap P, et al. Nivolumab plus chemoradiotherapy in locally-advanced cervical cancer: the NICOL phase 1 trial. *Nat Commun* 2023;14:3698. DOI: 10.1038/s41467-023-39383-8
44. Duska LR, Scalici JM, Temkin SM, et al. Results of an early safety analysis of a study of the combination of pembrolizumab and pelvic chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *Cancer* 2020;126(22):4948-56. DOI: 10.1002/cncr.33136
45. Monk BJ, Toita T, Wu X, 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
46. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, 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): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2024;404(10460):1321-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01808-7
47. Garcia-Duran C, Grau F, Villacampa G, et al. ATOMICC trial: a randomized, open-label, phase II trial of anti-PD1, dostarlimab, as maintenance therapy for patients with high-risk locally advanced cervical cancer after chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer* 2022;ijgc-2022-003370 Online ahead of print. DOI: 10.1136/ijgc-2022-003370
48. Roussy G; Cancer Campus, Grand Paris. Randomized Phase II Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immune Checkpoint Atezolizumab in Locally Advanced Cervical Cancer; Clinical Trial Registration NCT03612791; clinicaltrials.gov. 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03612791> (accessed on 3 January 2023)
49. Mayadev J, Zamarin D, Deng W, et al. Safety and immunogenicity of Anti PD-L1 (Atezolizumab) given as an immune primer or concurrently with extended field chemoradiotherapy for node positive locally advanced cervical cancer: an NRG Oncology trial (O24). *Gynecol Oncol* 2022;166(suppl 1):S18-S19. DOI: 10.1016/S0090-8258(22)01242-2
50. Ray-Coquard IL, Kaminsky-Forrett MC, Ohkumna R, et al. In situ immune impact of nivolumab + ipilimumab combination before standard chemoradiation therapy (RTCT) for FIGO IB3-IVA in patients (pts) with cervical squamous carcinoma: COLIBRI trial, a GINECO study. *J Clin Oncol* 2023;41(16_suppl). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5501
51. Nakamura K, Yabuno A, Satoh T, et al. Efficacy and final safety analysis of pre- and co-administration of nivolumab (Nivo) with concurrent chemoradiation (CCRT) followed by Nivo maintenance therapy in patients (pts) with locally advanced cervical carcinoma (LACvCa): Results from the phase I trial, GOTIC-018. *J Clin Oncol* 2023;41(16_suppl) 5514. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5519
52. Li K, Chen J, Hu Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus camrelizumab for locally advanced cervical cancer (NACI study): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2024;25(1):76-85. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00531-4
53. Ding H, Zhang J, Zhang F, et al. Effectiveness of combination therapy with ISA101 vaccine for the treatment of human papillomavirus-induced cervical cancer. *Front Oncol* 2022;12:990877. DOI: 10.3389/fonc.2022.990877
54. Hato L, Vizcay A, Eguren I, et al. Dendritic Cells in Cancer Immunology and Immunotherapy. *Cancers* 2024;16:981. DOI: 10.3390/cancers16050981