



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**Cancerologia Clínica**

**POLYANA CORDEIRO DOS SANTOS LIMA**

**Câncer de Colo Uterino metastático: o avanço do tratamento**

**Rio de Janeiro - 2019**

**POLYANA CORDEIRO DOS SANTOS LIMA**

**Câncer de Colo Uterino metastático:  
o avanço do tratamento**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto Nacional de  
Câncer José Alencar Gomes da  
Silva como requisito parcial para a  
conclusão da Residência Médica em  
Cancerologia Clínica

Orientador: Dr. Eduardo Paulino

Rio de Janeiro - 2019

**POLYANA CORDEIRO DOS SANTOS LIMA**

**Câncer de Colo uterino metastático:  
o avanço do tratamento**

Avaliado e Aprovado por:

Nome do orientador: Eduardo Paulino

Ass. \_\_\_\_\_

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Chefe do serviço de Oncologia Clínica: Alexandre Palladino

Ass. \_\_\_\_\_

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Rio de Janeiro - 2019

## RESUMO

LIMA, Polyana Cordeiro dos Santos. **Câncer de Colo Uterino metastático: o avanço do tratamento.** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2019.

O câncer de colo uterino é um dos tumores mais comuns entre as mulheres. Além de outros fatores de risco, sabe-se que a neoplasia é causada pela infecção persistente de determinados tipos do papiloma vírus Humano – HPV. Geralmente não é diagnosticado como doença metastática, porém, grande parte das mulheres com doença localmente avançada, progridem nos primeiros 2 anos após o tratamento radical. É uma neoplasia com altas taxas de morbimortalidade. Após o estudo GOG-240, definiu-se como terapia padrão, em primeira linha paliativa, a associação do bevacizumabe ao esquema dúplice de quimioterapia, contendo platina. As opções terapêuticas subsequentes são limitadas, com taxas de resposta baixas, especialmente em áreas previamente irradiadas. A imunoterapia parece ser uma estratégia promissora no tratamento do câncer de colo uterino metastático, podendo levar a respostas duradouras. O objetivo desta revisão de literatura é expor os principais cenários da evolução de tratamento do câncer de colo uterino metastático, até os dias atuais com o incremento da imunoterapia, além de citar as principais evidências clínicas para o seu uso.

Palavras-chave: CÂNCER DE COLO UTERINO METASTÁTICO, TERAPIA ANTI-ANGIOGÊNICA, IMUNOTERAPIA.

## ABSTRACT

LIMA, Polyana Cordeiro dos Santos. **Metastatic uterine cervix cancer: the advancement of treatment.** Monografia – INCA. Rio de Janeiro, 2019.

Cervical cancer is one of the most common tumors among women. In addition to other risk factors, it is known that neoplasia is caused by persistent infection of certain types of human papilloma virus – HPV. It is generally not diagnosed as metastatic disease, but most women with locally advanced disease progress in the first 2 years after radical treatment. It is a neoplasm with high morbidity and mortality rates. After the GOG-240 study, the association of Bevacizumab with the duplible regimen of chemotherapy containing platinum was defined as standard therapy, in first palliative line. The subsequent therapeutic options are limited, with low response rates, especially in previously irradiated areas. Immunotherapy seems to be a promising strategy in the treatment of metastatic uterine cervix cancer, which may lead to lasting responses. The objective of this literature review is to expose the main scenarios of the evolution and treatment of cancer.

Keywords: METASTATIC CERVICAL CANCER, ANTI-ANGIOGENESIS THERAPY, IMMUNOTHERAPY

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES:

FIGURA 1: Curva de SG com a adição do bevacizumabe - GOG-240 p14

FIGURA 2: Composição do sistema imunológico p16

FIGURA 3: Geração e regulação da imunidade antitumoral p17

## LISTA DE TABELAS:

TABELA 1: População, taxa de resposta, SLP e SG KEYNOTE-158 p17

## LISTA DE ABREVIATURAS:

HPV- papilomavírus humano

HR- Hazard ratio

IC- intervalo de confiança

ITT- intention to treat

QT- quimioterapia

VEGF- fator de crescimento endotelial vascular

PS - *performance status*

SG- sobrevida global

SLP- sobrevida livre de progressão



## SUMÁRIO

1. Introdução	10
2. A evolução do tratamento do câncer de colo uterino metastático	12
2.1. Quimioterapia	12
2.2. Terapia anti-angiogênica	13
2.3. Imunoterapia	15
2.3.1 Compreendendo a relação entre o sistema imune e o câncer	15
2.3.2 Vacinas terapêuticas	17
2.3.3 Inibindo os inibidores	18
2.3.4 Estudos clínicos e a aprovação da imunoterapia	19
2.3.5 Efeitos adversos	21
3. Conclusão	22
4. Referências	23

## 1. Introdução

No Brasil, de acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se 16.370 casos de câncer de colo uterino em 2018 e 5.727 casos de morte no ano de 2015 <sup>1</sup>. Dados recentes dos Estados Unidos, de acordo com as estimativas da *American Cancer Society's*, estimam cerca de 13.170 novos casos diagnosticados e cerca de 4.250 mulheres morrerão de câncer do colo do útero no ano de 2019 <sup>2</sup>. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, é o terceiro tumor maligno mais frequente na população feminina (atrás do câncer de mama e do colorretal), e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil <sup>1</sup>.

Além dos fatores de risco como: início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros, tabagismo e uso prolongado de pílulas anticoncepcionais, sabe-se que a neoplasia é causada pela infecção persistente de determinados tipos do papiloma vírus Humano – HPV. Por muitos anos, o teste Papanicolau é o método padrão para o rastreio de câncer de colo uterino, reduzindo a incidência em 60-90%. No entanto, por ser baseado em análise citológica e ser examinador-dependente, apresenta limitações como a sensibilidade em torno de 50% e um número significativo de amostras inadequadas. O teste exige treinamento adequado do profissional que irá realizá-lo.

O Ministério da Saúde implementou no calendário vacinal, em 2014, a vacina tetravalente contra o HPV para meninos de 11 a 14 anos e meninas de 9 a 14 anos. Esta vacina protege contra os tipos 6,11,16 e 18 do HPV. Os dois primeiros causam verrugas genitais e os dois últimos são responsáveis por aproximadamente de 70 % dos casos de câncer de colo uterino<sup>1</sup>. A administração profilática da vacina pode prevenir com eficácia a infecção e as doenças associadas aos subtipos relatados acima.

A falta de infraestrutura e profissional adequadamente habilitado para a realização do teste Papanicolau, principalmente no serviço público de saúde, interferem diretamente na deficiência dos programas de rastreamento de lesões pré-malignas e estágios iniciais da neoplasia e, ambos, colaboram para o aumento da incidência do câncer de colo uterino.

Apesar dos incentivos nos programas de rastreamento, vacinação e tratamento da doença em estágio inicial, um número de pacientes será diagnosticado com estágio avançado (IVB), recorrente ou persistente do colo do útero. Embora raro ao diagnóstico inicial, a doença metastática se desenvolverá em 15 a 61% das mulheres com câncer cervical, geralmente durante os primeiros 2 anos após o tratamento radical<sup>3</sup>. Quando em condições clínicas favoráveis, para este subconjunto de pacientes, a quimioterapia sistêmica continua sendo a principal opção de tratamento<sup>4,5</sup>.

Desde a publicação dos estudos iniciais com cisplatina, além de outros estudos envolvendo agente único e/ou combinações de quimioterápicos, dados evidenciaram incremento na taxa de resposta, porém, sem efeito significativo na sobrevida global<sup>6</sup>. O pobre resultado oncológico nesta população representa um problema clínico e impulsiona a exploração de novos tratamentos. Com o progresso da terapia anti-angiogênica, resultando em dados com significância estatística em sobrevida global, até os dias atuais, com o avanço da imunoterapia, pode-se considerar um novo capítulo na história do tratamento do câncer cervical metastático. O objetivo desta revisão de literatura é demonstrar a evolução do tratamento do câncer de colo uterino metastático, iniciando pela quimioterapia, seguido pela terapia anti-angiogênica, até os dias atuais com o incremento da imunoterapia.

## **2. A evolução do tratamento do câncer de colo uterino metastático**

### **2.1. Quimioterapia**

O câncer colo uterino metastático ou recorrente é, geralmente, uma situação sintomática e devastadora para o paciente. A quimioterapia paliativa, com o objetivo de aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida, é indicada se a paciente apresentar o *performance status* (PS) menor que 2 e não houver contraindicações formais. Por duas décadas, a cisplatina (50mg/m<sup>2</sup>, a cada 3 semanas) foi o tratamento padrão para estes pacientes. No entanto, devido à baixa taxa de resposta, em torno de 20%, à curta sobrevida livre de progressão mediana (2,8 - 3,2 meses) e sobrevida global (6,2 - 8,0 meses), a eficácia global deste tratamento é decepcionante. Terapias baseadas na combinação de agentes quimioterápicos, contendo cisplatina associada ao topotecano ou ao paclitaxel, demonstraram superioridade à monoterapia com cisplatina em termos de taxa de resposta e sobrevida livre de progressão <sup>7,8</sup>. A cisplatina combinada ao topotecano demonstrou uma sobrevida global superior, quando comparada à cisplatina isolada. Ambos os ensaios também demonstram que a taxa de resposta foi claramente inferior em pacientes previamente expostos ao tratamento padrão, para doença localizada não cirúrgica, de cisplatina concomitante à radioterapia.

A combinação de três drogas: paclitaxel-ifosfamida-cisplatina (TIP) mostrou respostas promissoras, taxa de resposta geral de 62%, com resposta completa de 26%, e é considerada como um regime ativo com toxicidade aceitável no tratamento do câncer de colo uterino avançado / recidivado <sup>9</sup>. Outro grande estudo randomizado de fase III (GOG-204) comparando diferentes combinações de quimioterápicos, baseados em cisplatina associada

ao paclitaxel, topotecano, gemcitabina ou vinorelbina foi incapaz de demonstrar a superioridade de um regime sobre o outro. No entanto, o esquema com paclitaxel e cisplatina apresentou a maior taxa de resposta (29%), sobrevida livre de progressão mediana (5,8 meses), sobrevida global mediana (12,8 meses) e foi considerado o regime preferido com base no balanço entre eficácia e perfil de toxicidade <sup>10</sup>. Mais um esquema avaliado em estudo de fase II, incluindo 54 pacientes, foi a combinação de pemetrexede e cisplatina, com taxa de resposta global de 31% (1 resposta completa e 16 resposta parciais). A SLP mediana foi de 5.7 meses e a SG foi de 12.3 meses <sup>11</sup>.

A combinação de paclitaxel e carboplatina pode ser considerada uma alternativa para pacientes que não são candidatos à cisplatina. Embora um ensaio clínico randomizado japonês tenha comparado os dois regimes e demonstrado eficácia similar, a combinação com cisplatina foi superior à carboplatina em pacientes sem exposição prévia à cisplatina <sup>12</sup>. É importante ressaltar que a maior parte dos agentes, como paclitaxel, irinotecano, gencitabina e pemetrexede, tem atividade mínima na doença recorrente ou persistente em área anteriormente irradiada.

## **2.2. Terapia anti-angiogênica**

A neovascularização, percebida através do exame de colposcopia, foi definida como um importante fator patogênico do câncer de colo uterino, assim como em outros cânceres. A partir deste raciocínio clínico, patológico, terapêutico e molecular, permitiu-se que a terapia com agentes anti-angiogênicos fosse melhor estudada e aplicada. Molecularmente, a integração dos HPV oncogênicos e a expressão das proteínas virais E6 e E7 inibem algumas vias celulares reguladoras. Através desta integração, ocorre a expressão do VEGF, regulada positivamente, ocasionando a angiogênese tumoral <sup>13,14</sup>.

A angiogênese tumoral desempenha um papel significativo na progressão do câncer de colo uterino e é associada ao pior prognóstico. O bevacizumabe previne a angiogênese tumoral por meio do bloqueio do VEGF e mostrou-se ativo em estudo de fase II GOG-227C <sup>15</sup>. Com base nessa observação, o estudo GOG-240, estudo randomizado fase III, explorou a adição de bevacizumabe à quimioterapia, no qual SG era o *endpoint* primário. Pacientes com estágio primário IVB ou recorrente/ persistente, bom PS (0 ou 1) e doença mensurável foram randomizados para paclitaxel-cisplatina ou paclitaxel-topotecano, ambos com ou sem bevacizumabe. Duas conclusões principais foram obtidas neste estudo: primeiro, a mediana da SG é prolongada significativamente pela adição de bevacizumabe (16,8 *versus* 13,3 meses; HR 0,765; IC 95%: 0,62 a 0,95; P = 0,0068); e segundo, a terapia com paclitaxel-topotecano não é superior à cisplatina-paclitaxel, mesmo na população previamente tratada com cisplatina (Figura 1). Pacientes tratados com bevacizumabe tiveram um risco maior de hipertensão grau 2 (25% *versus* 1,8%), sangramento grau 3 ou 4 (5% *versus* 1%), eventos tromboembólicos de grau 3 (8,2% *versus* 1,8%) e fístula grau 2 (8,6% *versus* 1%). Os efeitos colaterais devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento <sup>16</sup>

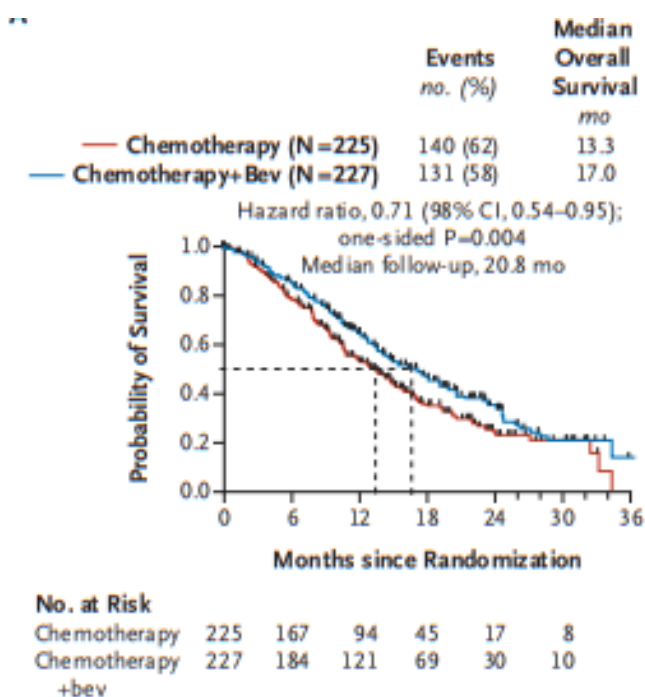


Figura 1: curva de SG com a adição do bevacizumabe - GOG-240

A combinação de carboplatina-paclitaxel-bevacizumab está sendo estudada em um estudo intervencionista multicêntrico, de braço único (CECILIA), para avaliar a segurança e a eficácia da combinação em câncer cervical recorrente e / ou metastático <sup>17</sup>. O esquema com paclitaxel e a cisplatina combinado ao bevacizumabe é considerado o regime de primeira linha preferencial no câncer de colo uterino metastático ou recorrente com base no equilíbrio entre eficácia e toxicidade.

## **2.3. *Imunoterapia***

### **2.3.1 *Compreendendo a relação entre o sistema imunológico e o câncer***

O sistema imunológico é composto de duas subdivisões principais: O sistema inato ou não específico e o sistema imune adaptativo ou específico (Figura 2). O sistema inato é a primeira linha de defesa contra organismos invasores, enquanto que o sistema imune adaptativo age como uma segunda linha de defesa e também protege contra a reexposição ao mesmo patógeno. Cada uma dessas subdivisões principais tem componentes celulares e componentes humorais, através dos quais executam suas funções de proteção. Além disso, o sistema imune inato também tem aspectos anatômicos que funcionam como barreiras à infecção.

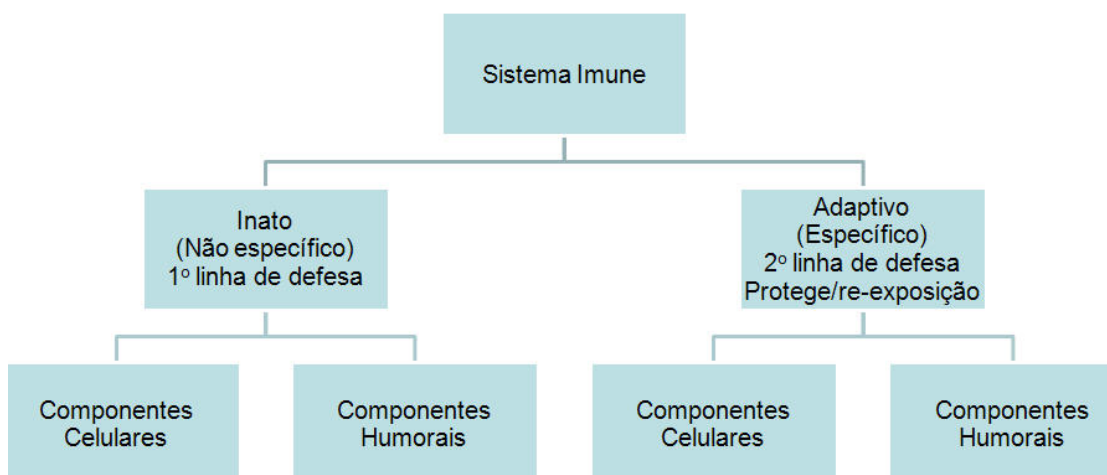
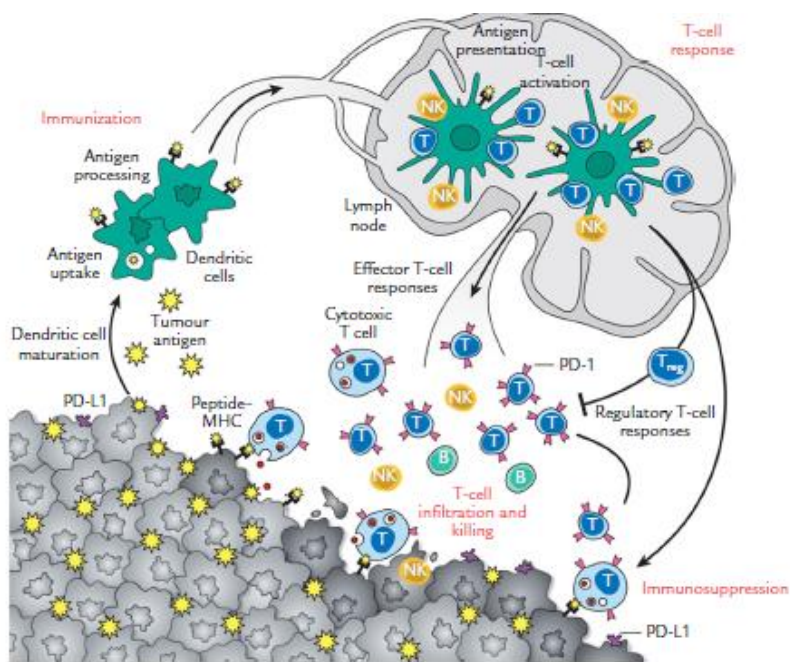


Figura 2: composição do sistema imunológico

Embora esses dois ramos do sistema imune tenham funções distintas, há interconexão entre eles. Na sequência de alterações relacionadas à carcinogênese, o sistema imune inato, sozinho, não é capaz de impedir a disseminação da doença metastática. Por outro lado, o sistema imune adaptativo, que é normalmente quiescente, está sendo explorado como uma estratégia terapêutica potencial no tratamento da doença maligna. A resposta imunológica adaptativa é específica e pode ser dividida em humoral (anticorpos mediados pelos linfócitos B) e celular (células T específicas) imunidade.

O início da imunidade específica exige antígenos derivados do tumor, através de uma vacina ou diretamente reconhecidos e processados a partir de células malignas. Um sinal de maturação permite que os CDs se diferenciem extensivamente e promovam a imunidade (Figura 3). Nos tecidos linfoides, os CDs geram respostas proteicas de células T efetoras (CD8), além dos anticorpos e células T natural *killers*. As células tumorais utilizam mecanismos para burlar a ativação e o ataque o sistema imunológico. Além disso, as células vasculares, que compreendem o câncer, podem suprimir a adesão das células T ao endotélio tumoral, processo mediado pelo VEGF. Sendo assim, esta cascata fornece três locais para intervenção terapêutica contra o câncer: (1) promover antígenos, (2) aumentar a resposta proteica das células T e (3) contornar a imunossupressão no leito tumoral <sup>18</sup>.





I Mellman et al. *Nature* 480, 480-489 (2011) doi:10.1038/nature10673

**nature**

Generation and regulation of antitumor immunity. MHC = major histocompatibility complex; PD-1 = programmed death receptor-1; PD-L1 = programmed death ligand-1. Reprinted with permission from Elsevier.<sup>30</sup>

Figura 3: geração e regulação da imunidade antitumoral

### 2.3.2 Vacinas terapêuticas

Atualmente, existem em investigação 2 classes de imunoterapia no câncer de colo uterino: vacinas terapêuticas e inibidores de *checkpoint*. Primeiro, a vacina é utilizada com o princípio de induzir uma resposta imune adaptativa a um determinado antígeno, neste caso, antígenos tumores específicos. A terapêutica vacinal difere daquelas administradas para estimular a resposta imune humoral, de caráter preventivo, tal como a quadrivalente do HPV relatada anteriormente. Em vez disso, as vacinas terapêuticas anticancerígenas objetivam a atividade do sistema imune contra as células infectadas pelo HPV, incluindo a doença cervical pré-invasiva ou invasiva.

Hung et cols.<sup>19</sup> descrevem minuciosamente as vantagens, as desvantagens e os fundamentos para cada etapa do desenvolvimento desta terapia.

A maioria dos ensaios de vacinas para o tratamento do câncer cervical são vacinas de vetores vivos. Por exemplo, a tolerabilidade inicial do uso da vacina utilizando a *Listeria monocytogenes* (LM), foi estabelecida em um estudo de fase I, no qual 15 foram incluídos e três níveis de dose foram testadas. O tratamento foi administrado a cada 21 dias e 2 doses totais. A maioria das pacientes sofreu algum evento adverso grau 2 durante o tratamento, mais comumente febre, vômitos e sintomas gripais. Houve 61,5% de taxa de resposta clínica (53,8% de doença estável e 7,7% não confirmada resposta parcial) mas 5 doentes apresentaram progressão doença<sup>20</sup>.

Em comparação com vacinas vetoriais vivas, as de peptídeos e vacinas proteicas demonstram baixa imunogenicidade, requerem proteínas adjuvantes para aumentar a potência<sup>19</sup>. Estudos clínicos persistem nos ajustes destas vacinas porém os resultados são conflitantes em relação ao benefício<sup>21,22</sup>.

### **2.3.3 Inibindo os inibidores**

Para evitar a superestimulação do sistema imunológico, o antígeno citotóxico CTLA-4 surge para regular a amplitude da ativação das células T e, quando necessário, para amortecer a resposta às células T. O Ipilimumabe, anticorpo monoclonal humanizado anti-CTLA-4, foi o primeiro inibidor do *checkpoint* imunológico a ser aprovado pelo FDA dos Estados Unidos para o tratamento do melanoma. Um estudo de fase I-II avaliou a segurança da dose de 3 mg/kg a cada 21 dias em 6 mulheres com câncer de colo uterino avançado. Após a expansão para a fase II, 37 participantes elegíveis receberam 10 mg/kg a cada 21 dias, mas não foi observada atividade do agente único<sup>23</sup>. O tremelimumabe também tem como alvo o CTLA-4 mas, até hoje, não foram desenvolvidos estudos em pacientes com diagnóstico de

câncer de colo uterino. Além da via do CTLA4, existem outras vias que podem ser alvos de inibidores de checkpoint: a via de morte celular programada e ligante de morte programada (PD-1 / PD-L1). Exemplos de anti-PD1: nivolumabe, pembrolizumabe e cemiplimabe; e anti-PD-L1: durvalumabe, avelumabe e atezolizumabe.

Vários estudos em tumores HPV positivos de alto risco já foram relatados. A imunidade celular localmente prejudicada leva à infecção persistente, integração viral e expressão concomitante das oncoproteínas virais E6 e E7. O efeito do gene supressor tumoral celular p53 é o de criar um microambiente tumoral que favorece o desenvolvimento de carcinoma microinvasor e de seu precursor, neoplasia intraepitelial cervical 3 (NIC-3). A via PD-1 / PD-L1 atenua as respostas das células T e promove a tolerância destas células durante infecções crônicas virais <sup>24</sup>. Yang et al. demonstraram que a expressão de PD-1 e PD-L1 em células T cervicais e células dendríticas (DCs), respectivamente, está associada à positividade do HPV de alto risco e aumenta, paralelamente, o grau do NIC. A ligação destes inibidores ao receptor de PD-L, nas células T, reduz a proliferação celular e pode induzir apoptose <sup>25</sup>.

### **2.3.4 Estudos clínicos e a aprovação da imunoterapia**

No dia 12 de junho de 2018, a agência regulatória norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso do anticorpo monoclonal anti-PD1, pembrolizumabe, para o tratamento do câncer de colo uterino recorrente ou metastático, nos pacientes com expressão de PD-L1, após progressão à quimioterapia baseada em platina. A aprovação baseia-se no estudo fase II de braço único KEYNOTE-158. Trata-se de um estudo aberto, multicêntrico, que avaliou o tratamento de diversos tumores avançados com o uso que utilizou o pembrolizumabe após progressão à quimioterapia padrão. Foram incluídas

98 pacientes com carcinoma de colo uterino avançado, previamente tratadas com ao menos uma linha de quimioterapia para doença metastática<sup>26</sup>.

Dados atualizados foram apresentados no último congresso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO 2018) e demonstram que o uso de pembrolizumabe promoveu uma taxa de resposta de 16% nas pacientes portadoras de câncer de colo uterino, com expressão de PD-L1  $\geq 1\%$ . Estes resultados foram obtidos através do escore utilizado pelo teste diagnóstico associado ao estudo e o seguimento mediano foi de 10,3 meses. Apesar da baixa taxa de resposta, o tratamento mostrou resposta duradoura e, em 69% das pacientes que apresentaram algum grau de resposta, a taxa foi superior a 9 meses. Os dados de segurança foram semelhantes aos demonstrados com o uso da medicação em outras indicações.

População PD-L1 positivo (N=77)	
Taxa de resposta	16% (13/77)
Duração mediana de resposta	Não atingida
Sobrevida livre de progressão mediana	2,1 meses
Sobrevida global mediana	9,4 meses

Tabela 1: População, taxa de resposta, SLP e SG KEYNOTE-158

Previamente ao KEYNOTE-158, outros estudos, como alguns de fase I, deram início à investigação da utilização da imunoterapia no cenário do câncer de colo uterino metastático. O CHECKMATE-358 é um estudo clínico de fase I/II, no qual, o objetivo era investigar a segurança e a eficácia do nivolumabe no tratamento de pacientes com neoplasias vírus-associadas. Das 24 pacientes incluídas, 19 apresentavam o diagnóstico de câncer de colo uterino e 5 de câncer de vulva ou vagina. Todas as respostas ocorreram em mulheres com câncer cervical (26% de taxa de resposta, incluindo uma resposta completa e quatro respostas parciais com duração mínima de seis meses). Com estes resultados, manifestou-se o incentivo ao uso do nivolumabe nas pacientes com câncer cervical, além do perfil de segurança aceitável, apoiando uma avaliação mais aprofundada deste cenário<sup>27</sup>.

O KEYNOTE 028 é um estudo de fase 1B, iniciado em fevereiro de 2014, para avaliar a segurança e eficácia de pembrolizumabe em pacientes com tumores sólidos avançados. Foram incluídas pacientes com neoplasia de colo uterino metastática, após pelo menos uma linha de tratamento prévia, PS 0-1 e expressão de PD-L1 em  $\geq 1\%$  das células tumorais ou estroma. O pembrolizumabe foi administrado na dose de 10 mg/kg a cada 2 semanas, por até 24 meses ou até progressão confirmada, toxicidade intolerável, morte ou retirada do consentimento. A taxa de resposta objetiva foi de 12,5 e a duração mediana da resposta foi de 19,3 semanas. A taxa de SLP, em 6 meses foi de 13,0% e a taxa de SG foi de 66,7%. O pembrolizumabe foi bem tolerado e mostrou atividade antitumoral promissora nas pacientes com PD-L1 positivo e câncer de carcinoma escamoso metastático <sup>28</sup>.

Mais recentemente, o GOG 3016 é o primeiro estudo randomizado, fase III, comparando um inibidor de *checkpoint* com a quimioterapia convencional no tratamento do câncer de colo uterino metastático. Foram incluídas mulheres com recorrência e/ou metastáticas (carcinoma escamoso ou adenocarcinoma) que progrediram após primeira linha de tratamento paliativa com esquema quimioterápico duplice ou triplice, em associação com bevacizumabe. De acordo com a randomização, recebem cemiplimabe (350 mg a cada 3 semanas) ou quimioterapia de agente único, de escolha do médico. O agente quimioterápico de escolha é baseado em dados de estudos de segunda linha, como por exemplo: gemcitabina, topotecano, pemetrexed, irinotecano ou vinorelbina. O *end point* primário é SG e secundários incluem SLP, taxa de resposta e toxicidade <sup>17</sup>.

### **2.3.5 Efeitos adversos**

Os efeitos adversos relacionados aos inibidores de *checkpoint* são consideradas desordens imunológicas. Os pacientes devem ser monitorizados

para o desenvolvimento destas toxicidades inflamatórias, permitindo o controle dos sintomas, a descontinuação do tratamento ou a administração de agentes imunossupressores, de acordo com a gravidade do evento. O seguimento com exames laboratoriais incluindo hemograma completo, função hepática, painéis metabólicos, função tireoidiana, entre outros, devem ser solicitados a cada ciclo, além de outros mais específicos, se necessário, de acordo com sinais e sintomas apresentados. Manifestações precoces incluindo pneumonite, colite, hepatite, nefrite, miocardite e encefalite devem ser prontamente reconhecidas e tratadas <sup>29</sup>.

### **3. Conclusão:**

Como é de conhecimento, o câncer de colo uterino é uma doença associada à grande morbidade, com alta incidência no Brasil e no mundo e que afeta, principalmente, mulheres jovens. As opções terapêuticas são limitadas após progressão à primeira linha baseada em quimioterapia e bevacizumabe, com taxas de resposta muito baixas, especialmente em áreas previamente irradiadas. A imunoterapia parece ser uma estratégia promissora no tratamento do câncer de colo uterino metastático, podendo levar a respostas duradouras. Outros estudos para o tratamento da doença metastática com anti-CTLA-4, vacinas, novos anti-PD-L1 e novas drogas imunomodulatórias estão em andamento e seus resultados poderão mostrar futuras opções eficazes de tratamento.

#### 4. Referências Bibliográficas:

1. de Janeiro, Rio. "Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2018 Incidência do Câncer no Brasil." (2017).
2. GLOBOCAN: Estimates of Incidence and Mortality for 36 cancer in 185 countries. International Agency for Research on Cancer World Health Organization, IARC, 201
3. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975 to 2003. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2006
4. Eskander RN, Tewari KS. Chemotherapy in the treatment of metastatic, persistent, and recurrent cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26:314–321.
5. Monk BJ, Tewari KS. Evidence-based therapy for recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:2687–2690.
6. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, et al. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the *Gynecologic Oncology Group*. *Cancer*. 1981;48:899–903.
7. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP 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: 3113–3119.
8. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr et al. 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: 4626–4633.

9. Kosmas C, Mylonakis N, Tsakonas G et al. Evaluation of the paclitaxel–ifosfamide–cisplatin (TIP) combination in relapsed and/or metastatic cervical cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 1059–1065.
10. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS 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: 4649–4655
11. Miller DS, Blessing JA, Ramondetta LM et al. Pemetrexed and Cisplatin for the Treatment of Advanced, Persistent, or Recurrent Carcinoma of the Cervix: A limited Access Phase II Trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2744-2749
12. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata 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: 2129–2135.
13. V. Rodriguez-Freixinos, H.J. Mackay, Breaking down the evidence for bevacizumab in advanced cervical cancer: past, present and future, *Gynecol. Oncol. Res. Pract.* 2 (Sept 21 2015) 8.
14. O. Lopez-Ocejo, A. Vilorio-Petit, M. Bequet-Romero, et al., Oncogenes and tumor angiogenesis: the HPV-16 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner, *Oncogene* 19 (40) (Sep 21 2000) 4611–4620.
15. Monk BJ, Sill MW, Burger RA et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1069–1074.
16. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 734–743.



17. Tewaki KS, Minion LE. Cervical cancer – State of the Science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition. *Gynecologic Oncology. Elsevier* 2018; 148:609-621.
18. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011;480:480–489.
19. Hung CF, Ma B, Monie A, et al. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8:421–439.
20. Maciag PC, Radulovic S, Rothman J. The first clinical use of a live attenuated *Listeria monocytogenes* vaccine: a Phase I safety study of Lm-LLO-E7 in patients with advanced carcinoma of the cervix. *Vaccine*. 2009;27:3975–3983
21. Van Driel WJ, Rensing ME, Kenter GG, et al. Vaccination with HPV16 peptides of patients with advanced cervical carcinoma: clinical evaluation of a phase I-II trial. *Eur J Cancer*. 1999;35:946–952.
22. Rensing ME, van Driel WJ, Brandt RM, et al. Detection of T helper responses, but not of human papilloma virus-specific cytotoxic T lymphocyte responses, after peptide vaccination of patients with cervical carcinoma. *J Immunother*. 2000;23: 255–266
23. S. Lheureux, M.O. Butler, B. Clarke, M.C. Cristea, L.P. Martin, K. Tonkin, et al., Association of ipilimumab with safety and antitumor activity in women with metastatic or recurrent human papillomavirus related cervical carcinoma, *JAMA Oncol* 2017.
24. E.J. Crosbie, M.H. Einstein, S. Franceschi, H.C. Kitchener, Human papillomavirus and cervical cancer, *Lancet* 382 (9895) (Sep 7 2013) 889–899.

25. W. Yang, Y. Song, Y.L. Lu, J.Z. Sun, H.W. Wang, Increased expression of programmed death (PD)-1 and its ligand PD-L1 correlates with impaired cell-mediated immunity in high-risk human papillomavirus related cervical intraepithelial neoplasia, *Immunol.* 139 (2013) 513–522.
26. J.H.M. Schellens, A. Marabelle, S. Zeigenfuss, et al., Pembrolizumab for Previously Treated Advanced Cervical Squamous Cell Cancer: Preliminary Results From the Phase 2 KEYNOTE-158 Study, *J. Clin. Oncol.* (35 suppl) (2017) 5514.
27. A. Hollebecque, T. Meyer, K.N. Moore, et al., An Open-label, Multicohort, Phase I/II Study of Nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) cervical, vaginal, and vulvar cancers, *J. Clin. Oncol.* 35 (15 suppl) (2017) 5504.
28. J.S. Frenel, C. Le Tourneau, B. O'Neil, P.A. Ott, S.A. Piha-Paul, C. Gomez Roca, 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.* 35 (2017) 4035–4041
29. V. Kumar, N. Chaudhary, M. Garg, et al., Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy, *Front. Pharmacol.* 8 (2017 May 31) 311, <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00311>.