



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»**

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής

Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**Αναστολείς PD-1/PD-L1 στην θεραπεία των ασθενών με προχωρημένο/μεταστατικό ή**

**υποτροπιάζοντα καρκίνο του τραχήλου της μήτρας**

**PD1/PD-L1 inhibitors for advanced or recurrent cervical cancer**

Μαρία Μαρούλη

Αρ. μητρώου: 20180659

Ιατρός, ειδικευόμενη Γυναικολογίας, ΑΟΝΑ ‘Άγιος Σάββας’

Επιβλέπουσα καθηγήτρια ΜΔΕ

Φλώρα Ζαγουρή, Παθολόγος Ογκολόγος, Αναπληρώτρια καθηγήτρια Θεραπευτικής

κλινικής, Ιατρικής σχολής Αθηνών, ΕΚΠΑ

**ΑΘΗΝΑ 2021**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»**  
**MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”**

Διευθυντής  
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**Αναστολείς PD-1/PD-L1 στην θεραπεία των ασθενών με προχωρημένο/μεταστατικό ή  
υποτροπιάζοντα καρκίνο του τραχήλου της μήτρας**  
**PD1/PD-L1 inhibitors for advanced or recurrent cervical cancer**

Μαρία Μαρούλη

Αρ. μητρώου: 20180659

Ιατρός, ειδικευόμενη Γυναικολογίας, ΑΟΝΑ ‘Άγιος Σάββας’

**Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής**

Φ. Ζαγουρή, Αναπληρώτρια καθηγήτρια Θεραπευτικής Κλινικής

Μ. Γαβριατοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Θεραπευτικής Κλινικής

Ε. Τέρπος, Καθηγητής Αιματολογίας Θεραπευτικής Κλινικής

**ΑΘΗΝΑ 2021**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το παρόν κείμενο αποτελεί τη διπλωματική εργασία της φοιτήτριας Μαρίας Μαρούλη για την απόκτηση του τίτλου μεταπτυχιακών σπουδών ‘Κλινικές Μελέτες – Σχεδιασμός και Εκτέλεση’. Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως την κα. Φλώρα Ζαγουρή για την αμέριστη βοήθεια της. Η καθοδήγηση της καθώς και η προθυμία της αποτέλεσε κινητήριο δύναμη για την εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Η κα Ζαγουρή υπήρξε πάντα διαθέσιμη για συμβουλές και η συνεργασία μας υπήρξε άψογη. Επιπροσθέτως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον διευθυντή της Γυναικολογικής Κλινικής του Α.Ο.Ν.Α – Άγιος Σάββας, Δημήτριο Παπαθεοδώρου, για την κατανόηση και την υποστήριξη που μου έδειξε για την επιτυχή ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την απόλυση συμπαράσταση που επιδεικνύουν σε κάθε βήμα μου και σε κάθε μου επιλογή.

## Περιεχόμενα

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	<b>3</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	<b>6</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	<b>8</b>
1.1 Ιστορική αναδρομή.....	8
1.2 Η ανακάλυψη του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus) και της σύνδεσής του με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας .....	8
1.3 HPV σήμερα .....	10
1.4 Στάδια ανάπτυξης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας .....	11
1.4.1 Μόλυνση από HPV ιό.....	11
1.4.2 Κάθαρση και επίμονη λοίμωξη.....	12
1.4.3 Προκαρκινικές αλλοιώσεις .....	13
1.4.4 Ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας.....	15
1.5 Σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.....	15
1.6 Επιδημιολογικά στοιχεία .....	16
1.7 Πρόβλημα δημόσιας Υγείας.....	17
1.8 Θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας .....	18
1.9 HPV και PD1/PD-L1 .....	19
<b>2. ΜΕΘΟΔΟΣ</b> .....	<b>21</b>
2.1 Ορισμός.....	21
2.2 Στόχος .....	21
2.3 Ανάλυση PICO .....	21
2.4 Αναζήτηση εργασιών.....	21
2.5 Κριτήρια επιλογής.....	22
2.6 Συλλογή Δεδομένων .....	22
<b>3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	<b>23</b>
3.1 Επιλογή μελετών .....	23
3.2 Τα χαρακτηριστικά των επιλεγμένων μελετών .....	33
3.3 Τα χαρακτηριστικά των ασθενών .....	34
3.4 Αποτελέσματα αναφορικά με την ασφάλεια .....	37
3.5 Αποτελέσματα ανά μελέτη.....	38
<b>4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> .....	<b>42</b>
4.1 PD-1/PD-L1 αναστολείς στην σημερινή κλινική πρακτική.....	42
4.2 Υπάρχουσα θεραπεία για μεταστατικό/υποτροπιάζοντα καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και αναστολείς PD-1.....	43

4.3 Αίτια διακυμάνσεων μεταξύ των επιλεγμένων μελετών της εργασίας.....	44
<b>5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>47</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>48</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α .....</b>	<b>55</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β.....</b>	<b>56</b>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ένα μείζονος σημασίας πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς ευθύνεται για περίπου 311.000 θανάτους ετησίως. Παγκοσμίως αποτελεί τον τέταρτο πιο συχνά εμφανιζόμενο καρκίνο στον γυναικείο πληθυσμό, ενώ είναι δεύτερος σε συχνότητα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι μισές περίπου γυναίκες διαγιγνώσκονται με τη νόσο σε προχωρημένο ή μεταστατικό στάδιο. Η ενδεδειγμένη θεραπεία για αυτά τα στάδια της νόσου είναι ο συνδυασμός σισπλατίνης και πακλιταξέλης ή σισπλατίνης και πακλιταξέλης και μπεβασιζουμάμπης επιφέροντας μέση επιβίωση της τάξης του ενός και του 1,5 έτους αντίστοιχα. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι οι πλειονότητα των γυναικών που προσβάλλονται από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας διανύουν μόλις την τέταρτη ή την πέμπτη δεκαετία της ζωής τους, προκύπτει επιτακτική ανάγκη για ανακάλυψη νέων και αποτελεσματικών θεραπειών. Σκοπός: Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχει ως στόχο να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μίας νέας ομάδας παραγόντων, των αναστολέων PD-1/PD-L1 στον προχωρημένο/μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Οι μελέτες οι οποίες επιλέχθηκαν προέκυψαν έπειτα από αναζήτηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας για την περίοδο 01.01.2000 έως 28.02.2021. Η παρούσα εργασία διενεργήθηκε σύμφωνα με τις αρχές του PRISMA και χρησιμοποιήθηκε ένας προκαθορισμένος αλγόριθμος αναζήτησης. Κριτήρια επιλογής: Όλες οι κλινικές μελέτες φάσης I/II με αποτελέσματα στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των αναστολέων PD-1/PD-L1 στους ασθενείς με προχωρημένο/μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Συλλογή δεδομένων: Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 10 κλινικές μελέτες φάσης I/II εκ των οποίων οι τέσσερις περιλαμβάνουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της πεμπρολιζουμάμπης, τρεις της νιβολουμάμπης, και από μία για την σεμιπλιμάμπη, ατεζολιζουμάμπη και δουρβαλουμάμπη. Συμπεράσματα: Η πεμπρολιζουμάμπη και η νιβολουμάμπη εμφανίζουν αισιόδοξα αποτελέσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Η σεμιπλιμάμπη φαίνεται να προκαλεί μεγαλύτερη τοξικότητα σε σύγκριση με τους άλλους παράγοντες και χαμηλή ανταπόκριση της νόσου. Η ατεζολιζουμάμπη δεν κατάφερε μέχρι σήμερα να επιφέρει σημαντικά αποτελέσματα ενώ η δουρβαλουμάμπη φαίνεται να είναι ένας ασφαλής παράγοντας με ενθαρρυντικά αρχικά αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα.

## ABSTRACT

Cervical cancer consists a major global public health issue, accounted for approximately 311.000 deaths every year. Despite the comprehensive cervical cancer control including primary prevention and secondary prevention, cervical cancer remains the fourth most common cancer in women worldwide and the second in developing countries. Almost half of the women are diagnosed at an advanced or metastatic stage of disease. The standard treatment for recurrent/metastatic cervical cancer is a combination of paclitaxel and cisplatin or paclitaxel and cisplatin and bevacizumab, associated with a median survival of one to one and a half years respectively. Taking into consideration that cervical cancer concerns young women, there is an urgent need for the discovery of new efficient treatments.

**Objectives:** This systematic review aims to evaluate the efficacy and safety of an emerging group of agents, PD-1/PD-L1 inhibitors, in recurrent/metastatic cervical cancer patients. Eligible articles were identified by a search of existing literature for the period 01/01/2000–28/02/2021. This study was performed in accordance with PRISMA guidelines and a specified algorithm was used in identifying eligible studies. **Selection criteria:** All phase I/II clinical trials evaluating the efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in recurrent/advanced/metastatic cervical cancer patients. **Data collection:** Overall, 10 phase I/II clinical trials were retrieved of which four studies explored the efficacy and safety of pembrolizumab, three studies of nivolumab, one of cemiplimab, one of atezolizumab, one of durvalumab in recurrent/advanced/metastatic cervical cancer. **Conclusions:** Pembrolizumab exhibited promising results in terms of safety and efficacy as also did nivolumab. Patients under cemiplimab treatment developed more adverse events compared with other agents and low response to therapy. Atezolizumab could not meet the expected efficacy leading in zero response. Durvalumab has a manageable safety profile with promising preliminary results in terms of efficacy.

# 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## 1.1 Ιστορική αναδρομή

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας δεν αποτελεί μία νέα ασθένεια στην ιστορία του ανθρώπινου είδους, αντιθέτως είναι μία παθολογική οντότητα που αφορά το γυναικείο πληθυσμό εδώ και τουλάχιστον δύο χιλιάδες χρόνια (Jenkins,2020). Η νόσος χαρακτηρίστηκε ως ‘καρκίνος των γυναικών’ λόγω της συχνής εμφάνισης δυσάρεστων συμπτωμάτων στις γυναίκες ασθενείς, όπως η έντονη κολπική αιμόρροια και το εκσεσημασμένο άλγος (Jenkins,2020). Για πρώτη φορά ο καρκίνος της μήτρας περιγράφεται από τον Ιπποκράτη τον 4ο αιώνα π.Χ. Ο Ιπποκράτης την χαρακτήρισε ως μία θανατηφόρο ασθένεια η οποία συνδέεται με συμπτώματα όπως η διακοπή της εμμήνου ρύσεως, η ανορεξία, η αιμορραγική προδιάθεση και η καχεξία (Kouzis,1902). Επίσης περιέγραψε και μία σειρά από τοπικά συμπτώματα όπως η κολπική αιμορραγία, οίδημα, φλεγμονή και την εμφάνιση έλκους. Θεραπευτικά συνιστούσε συντηρητική αντιμετώπιση με κολπικές εγχύσεις από διάφορα μείγματα βοτάνων, αλλά και αφαιμάξεις με σκοπό την κάθαρση από τους βλαβερούς χυμούς του οργανισμού (Kouzis,1902). Αναφορές για τον καρκίνο της μήτρας υπάρχουν επίσης από τον Σωρανό τον Εφέσιο (98-138 μ.Χ) ο οποίος θεωρήθηκε κορυφαίος Έλληνας ιατρός και γυναικολόγος. Στο σύγγραμμά του περί γυναικείων παθών περιγράφει τον καρκίνο της μήτρας ως μία νόσο με κακοήθη πορεία η οποία εμφανίζεται με ή χωρίς εμφανές έλκος που μπορεί να προκαλέσει άλγος στην περιοχή των νεφρών, των σπονδύλων και του ομφαλού. Θεωρούσε πως η μήτρα δεν είναι όργανο ζωτικής σημασίας για τον άνθρωπο διότι μπορεί να κοπεί χωρίς να επέλθει θάνατος και πως πρέπει να αφαιρείται για θεραπευτικούς σκοπούς όταν νοσεί (Tsoucalas et al, 2015). Τον 1ο -2ο αιώνα μ.Χ ο Αρεταίος ο Καππαδόκης περιγράφει πολύ αναλυτικά τον καρκίνο της μήτρας σαν έλκη, άλλοτε επιφανειακά και άλλοτε εν τω βάθει, τα οποία διαβρώνουν την μήτρα. Σε συγγράμματά του επισημαίνει πως τα εν τω βάθει προκαλούν μεγαλύτερο πόνο καθώς και δύσσομες εκκρίσεις (Tsoucalas, 2013). Τον 19ο αιώνα (1830s) με την ανακάλυψη του μικροσκοπίου τέθηκαν οι πρώτες βάσεις στην μελέτη των φυσιολογικών και μη κυττάρων, και δόθηκε μια πιο ακριβής περιγραφή για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (Jenkins,2020). Από τότε μέχρι σήμερα έχει σημειωθεί ραγδαία πρόοδος όσον αφορά τον προσδιορισμό της φύσης της νόσου και τους παράγοντες που συνδέονται με την παθοφυσιολογία της.

## 1.2 Η ανακάλυψη του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus) και της σύνδεσής του με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Η ανακάλυψη της σύνδεσης του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αποτελεί ορόσημο στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου. Μέχρι σήμερα η λοίμωξη από τον ιό HPV θεωρείται το σημαντικότερο αίτιο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Marth, Landoni, et al, 2017).



Στα μέσα του 19ου αιώνα παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες που ήταν παντρεμένες, χήρες ή ιερόδουλες εμφάνιζαν πιο συχνά καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε σχέση με γυναίκες που ήταν παρθένες ή μοναχές (Rigoni-Stern,1842). Κατα συνέπεια το ενδιαφέρον προσανατολίστηκε στις μελέτες που θα συνέδεαν την εμφάνιση της νόσου με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Αρχικά ο ιός HSV2 – Herpes Simplex Virus 2 μπήκε στο στόχαστρο της αιτιοπαθογένειας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κάτι που τελικά δεν αποδείχθηκε (Vonka,1984). Στα τέλη του 20ου αιώνα διατυπώθηκε η υπόθεση ότι ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του τραχήλου της μήτρας( Zur Hausen,1974,1975,1976). Αυτό βασίστηκε σε προυπάρχοντα δεδομένα που έδειχναν ότι οι θηλωματοϊοί μπορεί να προκαλέσουν καρκινογένεση στα κουνέλια(Rous & Beard, 1932). Το 1974 ο Harold zur Hausen προσπάθησε να ανιχνεύσει HPV DNA σε βιοψίες καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων, χρησιμοποιώντας την τεχνική του υβριδισμού από cRNA - complementary ribonucleic acid. που απομόνωσε από πελματιαία κονδυλώματα (Zur Hausen,1974). Ωστόσο, ενώ ο υβριδισμός επαληθεύτηκε στα δερματικά κονδυλώματα, ήταν σταθερά αρνητικός για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και τα κονδυλώματα γεννητικών οργάνων. Τότε διατύπωσε την ιδέα της γενετικής ετερογένειας μεταξύ των τύπων ιών HPV (Gissman and Hausen,1976). Η θεωρία του Harald zur Hausen για την αιτιολογία του HPV για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας υποστηρίχθηκε περαιτέρω το 1977 από την εργασία των Meisels και Fortin, οι οποίοι περιέγραψαν άτυπα κοιλοκύτταρα ως μία εκδήλωση που προκαλείται από ιό θηλώματος και μπορεί στη συνέχεια να μεταβεί σε δυσπλασία του τραχήλου της μήτρας. Η ομάδα του Harald zur Hausen χρησιμοποίησε στη συνέχεια DNA από σωματίδια ιού διαφορετικών πελματιαίων κονδυλωμάτων για τη δημιουργία ανιχνευτών που επέτρεψαν την ανίχνευση HPV από πολλούς ασθενείς (Gissmann et al, 1977). Αυτό οδήγησε στην αναγνώριση πολλαπλών στελεχών HPV 1-3 (Gissmann et al, 1977). Ένα χρόνο αργότερα περιγράφηκε ο HPV4 ο οποίος ήταν σαφώς διαφορετικός από τους προηγούμενους τρεις τύπους. Συνεχίζοντας την εφαρμογή του υβριδισμού νουκλεϊκών οξέων για τον έλεγχο νέων τύπων του HPV ανέπτυξε μια διαδικασία κλωνοποίησης που οδήγησε στον προσδιορισμό του πρώτου τύπου HPV των γεννητικών οργάνων, HPV6 (Villiers et al, 1981). Το DNA αυτού του τύπου απομονώθηκε επανειλημμένα από κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων και ο ιός είναι σήμερα γνωστός ως η κύρια αιτία των κονδυλωμάτων αυτών. Στη συνέχεια, ο zur Hausen αναγνώρισε τον HPV11 από λαρυγγικά θηλώματα και από κονδυλώματα των γεννητικών οργάνων (Gissmann et al, 1982). Ακόμα όμως η σύνδεση με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δεν είχε επιτευχθεί. Αργότερα, μερικοί κακοήθεις όγκοι, συμπεριλαμβανομένων δύο δειγμάτων από διηθητικό καρκίνωμα του τράχηλο παρουσίασαν αδύναμη αλλά επίμονη διασταυρούμενη υβριδοποίηση με HPV11 DNA (Schwartz et al, 1983). Αυτό το DNA κλωνοποιήθηκε και έτσι ανακαλύφθηκε ο HPV16 DNA (Durst et al, 1983). Ο zur Hausen απέδειξε ότι ο ιός HPV16 βρισκόταν σε περισσότερο από το 50% των βιοψιών του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η ύπαρξη αρνητικών για τον ιό δειγμάτων από Αφρικανές ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας οδήγησαν σε εκτεταμένη αναζήτηση για επιπλέον τύπους HPV, η οποία κατέληξε στην ανεύρεση του HPV18 (Ikenberg et al, 1983). Έτσι η ερευνητική ομάδα του Harald zur Hausen είχε πλέον εντοπίσει τους 2 κυριότερους HPV τύπους που απαντώνται συχνότερα στον

καρκίνο του τραχήλου της μήτρας: Ο HPV16 και 18 υπάρχουν στο 82% των ασθενών με διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Το DNA από αυτούς τους τύπους ταυτοποιήθηκε επίσης σε κυτταρικές σειρές που προέρχονται από διάφορους καρκίνους του τραχήλου της μήτρας. Μερικά χρόνια αργότερα, το 2008, για τη συμβολή του στην ανάδειξη της σύνδεσης μεταξύ του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και του HPV, απονέμεται στον Harald zur Hausen το Nobel Φυσιολογίας ή Ιατρικής.

### 1.3 HPV σήμερα

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων ταξινομείται βάσει του International Committee on Taxonomy of Viruses στην οικογένεια των Papillomaviridae (Van Doorslaer et al, 2018). Οι Papillomaviridae είναι μία οικογένεια μικρών ιών, χωρίς έλυτρο, με γονιδίωμα διπλής έλικας DNA που απαρτίζεται από 5748 έως 8607 ζεύγη βάσεων. Πρωταρχικά μολύνουν τους βλεννογόνους και τα κερατινοποιημένα επιθήλια και έχουν απομονωθεί σε θηλαστικά, ψάρια, πουλιά και ερπετά. Το πρωτεϊνικό περίβλημα του ιού(καψίδιο) αποτελείται από 2 πρωτεΐνες, L1 και L2. Στο γονιδίωμα όλων των HPV ιών περιέχονται σε οκτώ περιοχές κωδικοποίησης πρωτεϊνών (ORFs), που ταξινομούνται σε 3 λειτουργικά μέρη: την πρώιμη περιοχή (E) που κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες E1-E7, την όψιμη περιοχή (L) που κωδικοποιεί τις δομικές πρωτεΐνες (L1 – L2) που απαιτούνται για τον πολλαπλασιασμό του ιού, και η μακρά περιοχή ελέγχου (LCR) η οποία περιέχει στοιχεία απαραίτητα για την αντιγραφή και την μεταγραφή του ιού. (Van Doorslaer et al, 2018). Παρακάτω παρουσιάζονται επιγραμματικά οι βασικές λειτουργίες των γονιδίων του ιού:

E1: Απαραίτητο για την αντιγραφή και μεταγραφή του ιικού DNA

E2: Αντιγραφή ιού DNA, απόπτωση, μεταγραφικός καταστολέας E6 / E7

E4: συμμετέχει στην αντιγραφή DNA ιού

E5: πολλαπλασιασμός κυττάρων, αλλαγή στα μονοπάτια σηματοδότησης (EGFR) και ανοσολογικής αναγνώρισης (MHC)

E6: αναστολή του p53, αλλαγές στην ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου των κυττάρων, αντοχή στην απόπτωση, χρωμοσωμική αστάθεια και αθανατοποίηση των κυττάρων

E7: αποικοδόμηση του pRB, ενεργοποίηση και υπερέκφραση του p16, πρόκληση χρωμοσωμικής αστάθειας

(de Sanjose, S et al, 2018)

Για να ταξινομηθεί ένας ιός σαν νέος τύπος του HPV πρέπει να διαφέρει μόνο σε 10% της L1 ORF (de Villiers et al, 2004). Μέχρι στιγμής έχουν ταυτοποιηθεί πάνω από 170 διαφορετικοί τύποι, ενώ υπάρχουν πολλοί ακόμη που έχουν αναγνωριστεί και αναμένουν να ταξινομηθούν (Bzhalava et al, 2013) . Με βάση τη συσχέτισή τους με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και την ογκογενετική τους ικανότητα, οι τύποι του ιού μπορούν επίσης να ομαδοποιηθούν σε HPV ιούς υψηλού και χαμηλού κινδύνου. Στους ιούς υψηλού κινδύνου περιλαμβάνονται οι :

16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82 (Muñoz et al, 2003, de Sanjose et al 2010). Όσον αφορά τη μετάδοση του HPV συμβαίνει κυρίως με την επαφή από δέρμα σε δέρμα. Ο κίνδυνος μόλυνσης από HPV των γεννητικών οργάνων και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας επηρεάζεται σαφώς από τη σεξουαλική δραστηριότητα. Αξίζει να αναφερθεί ότι ο ιός μπορεί να μεταδοθεί ακόμα και με την παρατεταμένη έκθεση σε κοινόχρηστα μολυσμένα ρούχα, δεδομένου ότι είναι ένας πολύ ανθεκτικός ιός (Roden, et al 1997). Τέλος η χρήση προφυλακτικών κατά τη διάρκεια σεξουαλικής επαφής ενδέχεται να μην προστατεύει επαρκώς από την έκθεση στον HPV, καθώς δεν καλύπτει εξ ολοκλήρου την ρίζα του πέους και την περιοχή του περινέου (Burd, 2003).

#### **1.4 Στάδια ανάπτυξης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας**

Η ανάπτυξη καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας είναι μία πολυετής διαδικασία που χαρακτηρίζεται αδρά από τέσσερα βασικά στάδια. Τα στάδια αυτά είναι τα εξής : Μόλυνση από HPV ιό, επίμονη HPV λοίμωξη, ανάπτυξη προκαρκινικών αλλοιώσεων και ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος.

##### **1.4.1 Μόλυνση από HPV ιό**

Η ανακάλυψη του HPV και του ρόλου που διαδραματίζει στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας οδήγησε στην κατανόηση της παθογένειας της νόσου. Ο HPV μολύνει τα κερατινοκύτταρα της βασικής κυτταρικής στιβάδας, συνήθως λόγω μικροτραυματισμών που δημιουργούνται στους βλεννογόνους και στο δέρμα κυρίως κατά την σεξουαλική επαφή και ενσωματώνεται στο DNA των κυττάρων. Οι ιοί των θηλωμάτων είναι επιθηλιοτροπικοί και μολύνουν τα βασικά κύτταρα των επιθηλίων. Φυσιολογικά τα βασικά κύτταρα κατά την διαφοροποίησή τους χάνουν την ικανότητα αναδιπλασιασμού. Ωστόσο τα κύτταρα που έχουν μολυνθεί από τον HPV δεν χάνουν αυτή την ιδιότητα, έτσι συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται και αναπαράγουν μαζί και το DNA του ιού με συνέπεια η μόλυνση των κυττάρων να συνεχίζεται οριζόντια. (on the Evaluation, IARC Working Group, 2007). Οι περισσότερες γυναίκες θα μολυνθούν από τουλάχιστον έναν τύπο HPV κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής τους ζωής (Baseman et al, 2005). Απαραίτητη για την μετάδοση ενός HPV ιού είναι η σεξουαλική επαφή με έναν μολυσμένο σύντροφο. Ωστόσο, με βάση τα στοιχεία από ομοφυλόφιλες γυναίκες, φαίνεται ότι δεν είναι απολύτως απαραίτητη η διείσδυση ενός πέους στον κόλπο μιας γυναίκας αλλά μπορεί να πραγματοποιηθεί και μεταξύ γυναικών. (Marrazzo et al., 2001). Επιπλέον, η μετάδοση μπορεί να λαμβάνει χώρα σε μία περιοχή και το άτομο με την χρήση των χεριών του να την διασπείρει/ενοφθαλμίσει σε μία διαφορετική περιοχή (Winer et al., 2003). Οι HPV ιοί των γεννητικών οργάνων είναι οι πιο συχνές σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις, αλλά υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι ο βαθμός μεταδοτικότητας μπορεί να ποικίλει μεταξύ των τύπων και μεταξύ των πληθυσμών (Franco et al., 1995, Kjaer

et al. 1997, Rousseau et al. 2000). Επίσης σημαντικό ρόλο στη μετάδοση παίζουν διάφοροι άλλοι παράγοντες. Η σεξουαλική συμπεριφορά των γυναικών, η ηλικία, τόσο των γυναικών όσο και των συντρόφων τους, οι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες ευαισθησίας, η χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων, οι λοιμώξεις, η σεξουαλική συμπεριφορά των ανδρών και η περιτομή των ανδρών σχετίζονται με τον επιπολασμό και τη μετάδοση του HPV (Schiffman & Kjaer, 2003). Επίσης έχει αποδειχθεί ότι η περιτομή του συντρόφου σχετίζεται με σημαντική μείωση του κινδύνου μετάδοσης πιθανά λόγω της σκληρότερης υφής του επιθηλίου (Castellsague et al., 2002). Αξίζει να σημειωθεί ότι για τον HPV υπάρχει και η κάθετη μετάδοση, δηλαδή όταν ένας γονέας μεταδίδει μια λοίμωξη στους αγέννητους απογόνους του, συμπεριλαμβανομένης μιας ειδικής μορφής κάθετης μετάδοσης - περιγεννητικής λοίμωξης κατά τη διάρκεια του τοκετού. Το HPV DNA ανιχνεύεται σπάνια ακόμη και σε βρέφη που γεννήθηκαν από μολυσμένες από HPV μητέρες (Watts et al., 1998).

#### **1.4.2 Κάθαρση και επίμονη λοίμωξη**

Οι επίμονη λοίμωξη από τον ιό του HPV είναι ουσιώδης για την ανάπτυξη προκαρκινικών αλλοιώσεων στο επιθήλιο του τραχήλου της μήτρας και αργότερα στην εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Περίπου 5-15% των γυναικών ετησίως μολύνεται με κάποιον αυξημένου κινδύνου τύπο του ιού HPV, ενώ φαίνεται πως η μόλυνση με αυξημένου κινδύνου ιούς υπερέχει σε συχνότητα αυτών με χαμηλού κινδύνου (Munoz et al, 2004). Όσον αφορά την ηλικιακή ομάδα των γυναικών που προσβάλλονται, όπως είναι λογικό παρατηρούνται περισσότερες μολύνσεις σε νεότερης ηλικίας γυναίκες. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στην πλειοψηφία τους οι μολύνσεις αυτές περιορίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα και σε 1-2 χρόνια δεν είναι ανιχνεύσιμοι ακόμα και με ευαίσθητες PCR (Polymerase Chain Reaction) μεθόδους ανίχνευσης (Richardson et al, 2003). Κατά συνέπεια, οι λοιμώξεις από τον HPV τείνουν να υποχωρούν αυθόρμητα, όπως συμβαίνει με τα κονδυλώματα σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Είναι πιθανό ότι το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού επιτυγχάνει την κάθαρση του ιού ή καταφέρνει να καταστείλει τον ιό μακροπρόθεσμα τοποθετώντας τον σε λανθάνουσα κατάσταση. Θα ήταν χρήσιμη η γνώση του κατά πόσο η απουσία του HPV βραχυπρόθεσμα αντιπροσωπεύει την επιτυχή κάθαρσή του από το ανοσοποιητικό σύστημα έναντι μιας λοίμωξης που βρίσκεται σε λανθάνουσα φάση. Ωστόσο, αυτό το ερώτημα δεν μπορεί εύκολα να απαντηθεί από τις τεχνολογίες μέτρησης που διατίθενται. Έχει παρατηρηθεί ότι ακόμα και όταν ένας συγκεκριμένος τύπος HPV παύει να ανιχνεύεται για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να ξαναεμφανιστεί. (Schiffman et al, 2003). Επιπρόσθετα, η επανεμφάνιση κάποιου HPV τύπου σε άτομα ανοσοκατεσταλμένα όπως είναι οι φορείς HIV (Human Immunosuppressant Virus) τείνουν να υποστηρίζουν την υπόθεση περί λανθάνουσας φάσης (Strickler H. D. et al 2005). Όταν η κυτταρική ανοσία του οργανισμού δεν μπορεί να περιορίσει την λοίμωξη του ιού HPV έχουμε επίμονη λοίμωξη. Στη διεθνή βιβλιογραφία ο ορισμός της επίμονης λοίμωξης από τον ιό HPV διαφέρει ανάμεσα στις μελέτες ωστόσο οι περισσότερες χρησιμοποιούν τον όρο για να περιγράψουν την ανίχνευση ενός HPV τύπου σε

έναν ασθενή για περισσότερο από δύο φορές σε διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών και αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την πρόοδο της νόσου. (Koshiol, J., Lindsay, 2008). Ο ιός HPV16 εμφανίζεται σε διπλάσια συχνότητα από οποιονδήποτε άλλον ιό υψηλού κινδύνου και αυτό πολύ πιθανόν να συνδέεται με το γεγονός ότι ο συγκεκριμένος ιός έχει την ικανότητα να προκαλεί συχνότερα επίμονες λοιμώξεις. Όσον αφορά την επιδημιολογία του ιού στην Ευρώπη, ο ιός εμφανίζει επίπτωση 21% ενώ ακολουθείται από τον HPV18 στο 9% και τον HPV31 στο 5% (Clifford G. et al, 2005). Στην φάση αυτή της επίμονης λοίμωξης το γονιδίωμα του ιού και συγκεκριμένα οι όψιμες πρωτεΐνες (L1-L2) δεν μεταφράζονται με έντονους ρυθμούς. Ταυτόχρονα ο ιός δεν προκαλεί την λύση των κυτταρικών μεμβρανών των μολυσμένων κυττάρων και έτσι διαφεύγουν των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (antigen presenting cells APCs) και κατά συνέπεια της άμυνας του οργανισμού. Οι χαρακτηριστικές ογκοπρωτεΐνες E7 και E6 οι οποίες θα αναλυθούν και στη συνέχεια, εκφράζονται στη φάση αυτή πολύ περιορισμένα, και έτσι ο ιός περνάει στη φάση της διατήρησής του στον οργανισμό.

### 1.4.3 Προκαρκινικές αλλοιώσεις

Προκαρκινικές είναι οι αλλοιώσεις που αν δεν αντιμετωπιστούν οδεύουν στην δημιουργία διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Οι αλλοιώσεις αυτές ανιχνεύονται μέσω κυτταρολογικών επιχρισμάτων (Τεστ Παπανικολάου) και ταξινομούνται με βάση τα ιστοπαθολογοανατομικά τους χαρακτηριστικά όπως ορίζει το σύστημα Bethesda. Το τεστ Παπανικολάου είναι η μελέτη φυσιολογικών ή παθολογικών κυττάρων τα οποία λαμβάνονται όταν αποπίπτουν από την επιφανειακή στιβάδα κατά την ωρίμανση του επιθηλίου - αποφολιδωτική κυτταρολογία. Στη συνέχεια μέσω διαδικασιών χρώσης και μικροσκόπησης γίνεται εφικτός ο προσδιορισμός της φύσης τους. Μέσω του τεστ Παπανικολάου λαμβάνει κανείς πληροφορίες για την ορμονική κατάσταση της γυναίκας, την ύπαρξη φλεγμονής και την ύπαρξη άτυπων δυσκαρυωτικών κυττάρων που μπορεί να οδηγηθούν στην δημιουργία καρκίνου (Zuher M. Naib 1990).

Το σύστημα Bethesda 2014 ταξινομεί τις αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας ως εξής:

Γενική κατηγοριοποίηση

1. Αρνητικό για ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση ή κακοήθεια
2. Άλλο
3. Αλλοιώσεις επιθηλιακών κυττάρων
  - α) Πλακώδη κύτταρα
    - Άτυπα πλακώδη κύτταρα
    - ASCUS - απροσδιόριστης σημασίας
    - ASCH - δεν αποκλείεται HSIL
    - LgSIL-Χαμηλού βαθμού πλακώδη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση(περιλαμβάνει την CIN1 - ήπια ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία

- HgSIL - Υψηλού βαθμού πλακώδη ενδοεπιθηλιακή αλλοίωση (περιλαμβάνει μέτρια, σοβαρή δυσπλασία, καρκίνωμα in situ / CIN2,CIN3,CIS)
- Πλακώδες διηθητικό καρκίνωμα

#### β) Αδενικά κύτταρα

- Ατυπα
  - κύτταρα ενδοτραχήλου(χωρίς να καθορίζεται διαφορετικά -NOS)
  - κύτταρα ενδομητρίου(χωρίς να καθορίζεται διαφορετικά -NOS)
  - αδενικά κύτταρα(χωρίς να καθορίζεται διαφορετικά -NOS)
- Ατυπα
  - κύτταρα ενδοτραχήλου - πιθανόν νεοπλασματικά
  - αδενικά κύτταρα- πιθανόν νεοπλασματικά
- Ενδοτραχηλικό αδενοκαρκίνωμα in situ
- Αδενοκαρκίνωμα
  - Ενδοτραχήλου
  - Ενδομητρίου
  - Εξωμητρικό
  - χωρίς να καθορίζεται διαφορετικά (NOS)

Με βάση το σύστημα ταξινόμησης ως προκαρκινικές ορίζονται οι αλλοιώσεις που εμπεριέχουν HgSIL ή καρκίνωμα/αδενοκαρκίνωμα in situ. Η περιοχή στην οποία λαμβάνει χώρα το μεγαλύτερο ποσοστό των προκαρκινικών αλλοιώσεων ονομάζεται ζώνη μετάπλασης. Ο εξωτράχηλος μετά την ήβη καλύπτεται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο σε αντίθεση με τον ενδοτράχηλο ο οποίος αποτελείται από μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο. Η γραμμή η οποία χωρίζει το πλακώδες από το αδενικό επιθήλιο ονομάζεται γραμμή μετάπτωσης (original squamocolumnar junction - SCJ). Με την πάροδο του χρόνου και την οιστρογονική διεγερση τα αδενικά κύτταρα υπερτρέφονται και τείνουν να βγαίνουν προς τον εξωτράχηλο. Τότε ο οργανισμός προσπαθεί να μεταπλάσει τα αδενικά αυτά κύτταρα σε επιθηλιακά. Η διεργασία αυτή γίνεται μέσω των εφεδρικών κυττάρων, τα οποία βρίσκονται στη βασική στιβάδα του αδενικού επιθηλίου και έχουν την ικανότητα να διαφοροποιούνται σε πλακώδη κύτταρα δημιουργώντας νησίδες πλακώδους επιθηλίου που αντικαθιστά το αδενικό. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται πλακώδης μετάπλαση και έχει σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό μιας νέας γραμμής μετάπλασης (new SCJ). Η ζωνοειδής περιοχή που περικλείεται ανάμεσα στην αρχική και στην νέα γραμμή μετάπλασης είναι η ζώνη μετάπλασης (Reich O et al, 2017). Υπάρχουν θεωρίες που αναφέρουν πως στην αρχική γραμμή μετάπλασης υπάρχουν πολύ ευαίσθητα εμβρυονικά κύτταρα στα οποία το γονιδίωμα του HPV ιού ενσωματώνεται και με βάση την έκφραση των γονιδίων του τα κύτταρα αυτά διαφοροποιούνται σε κύτταρα που εμφανίζουν ατυπία. Τα κύτταρα αυτά είναι τα εφεδρικά και τα βασικά κύτταρα της βασικής στιβάδας. Καθώς αυτά αρχίζουν να διαφοροποιούνται και περνούν από την βασική προς την παραβασική στιβάδα, γίνονται μεταγραφικά ενεργά κύτταρα και ξεκινούν την έκφραση των ογκογονιδίων του HPV E6 και E7 (Herfs M. et al, 2012).

Πιο συγκεκριμένα, η έκφραση των γονιδίων αυτών προκαλεί την αναστολή λειτουργίας σε σημαντικά ογκοκατασταλτικά γονίδια του οργανισμού όπως είναι το p53 και η pRB (πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος) έχοντας σαν αποτέλεσμα την εκτροπή του κυτταρικού κύκλου και την αθανатоποίηση των προσβεβλημένων κυττάρων (Doorbar, John 2006). Αξίζει να σημειωθεί ότι η έκφραση των γονιδίων E5,E6,E7 οδηγεί επίσης σε μειωμένη παραγωγή ιντερφερονών. Μέσω της διαδικασίας αυτής αναχαιτίζεται η παραγωγή μορίων συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας -MHC 1 στα οποία συνδέονται τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, και η παραγωγή διαμεμβρανικών πρωτεϊνών Toll like receptors οι οποία ενεργοποιούν την φυσική και ειδική ανοσία. (Trimble, Cornelia L., et al. 2010). Χαρακτηριστική είναι η ενεργοποίηση κυρίως χυμικής ανοσίας, η οποία παρατηρείται και σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και δεν είναι εξίσου αποτελεσματική όσο η κυτταρική ανοσία για την λοίμωξη από τον ιό HPV (Jemal, Ahmedin, et al 2013). Με τους παραπάνω τρόπους ο HPV κατορθώνει να διαφεύγει του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού οδηγώντας στην δημιουργία των προκαρκινικών αλλοιώσεων.

#### 1.4.4 Ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας

Όπως αναφέρθηκε η αναστολή των κρίσιμων ογκοκατασταλτικών γονιδίων p53 και pRB από την δράση των E6 και E7 ογκογονιδίων οδηγεί σε γενετική αστάθεια, μεθυλίωση του DNA του πυρήνα των προσβεβλημένων κυττάρων και συσσώρευση μεταλλάξεων. Η αθανатоποίηση των κυττάρων αυτών οδηγεί στον αέναο πολλαπλασιασμό τους και την περαιτέρω συσσώρευση μεταλλάξεων. Αυτή η διαδικασία οδηγεί τελικά στην δημιουργία διηθητικού καρκινώματος (Cancer Genome Atlas Research Network 2017). Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. Nature, 543(7645), 378.)

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κατατάσσει τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας βάσει του ιστολογικού του τύπου σε τρεις μεγάλες κατηγορίες επιθηλιακών όγκων : Τα πλακώδη καρκινώματα, που αποτελούν περίπου το 70-80%, τα αδενοκαρκινώματα που αντιστοιχούν το 20-25% όλων των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, και μία τρίτη κατηγορία που περιλαμβάνει άλλα σπανιότερα είδη όπως είναι τα αδenoπλακώδη, τους νευροενδοκρινείς όγκους, τους αδιαφοροποίητους όγκους, τα μελανώματα, τα σαρκώματα, τα λεμφώματα του τραχήλου της μήτρας. (<https://screening.iarc.fr/atlasclassifwho.php>)

Για τα πλακώδη καρκινώματα φαίνεται πως η αιτιολογία τους σχετίζεται άρρηκτα με την λοίμωξη HPV, όπως και για τα αδenoκαρκινώματα (Pirog, 2017)

#### 1.5 Σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Tx		Ο όγκος δεν μπορεί να αξιολογηθεί
T0		Καμία ένδειξη όγκου
T1	I	Καρκίνος εντοπισμένος στον τράχηλο
T1a	IA	Διηθητικός καρκίνος που ανιχνεύεται μόνο

		μικροσκοπικά. Βάθος διήθησης του στρώματος έως 5mm και εύρος διήθησης έως 7mm. Τυχόν διήθηση αγγείων-λεμφαγγείων δεν αλλάζει το στάδιο
T1a1	IA1	Βάθος διήθησης του στρώματος έως 3mm και εύρος διήθησης έως 7mm
T1a2	IA2	Βάθος διήθησης του στρώματος 3-5mm και εύρος διήθησης έως 7mm
T1b	IB	Κλινικά ορατός όγκος περιορισμένος στον τράχηλο ή μικροσκοπική βλάβη μεγαλύτερη από T1a2/IA2. Περιλαμβάνει όλες τις μακροσκοπικά ορατές βλάβες ακόμα και αυτές με επιφανειακή διήθηση.
T1b1	IB1	Κλινικά ορατή νόσος έως 4cm στη μέγιστη διάσταση.
T1b2	IB2	Κλινικά ορατή νόσος πάνω από 4cm στη μέγιστη διάσταση.
T2	II	Καρκίνος τραχήλου που επεκτείνεται εκτός μήτρας αλλά όχι στο πυελικό τοίχωμα ή στο κατώτερο τριτημόριο του κόλπου.
T2a	IIA	Όγκος που διηθεί τα παραμήτρια.
T2a1	IIA1	Κλινικά ορατή νόσος έως 4cm στη μέγιστη διάσταση.
T2a2	IIA2	Κλινικά ορατή νόσος πάνω από 4cm στη μέγιστη διάσταση.
T2b	IIB	Όγκος που διηθεί τα παραμήτρια.
T3	III	Ο όγκος επεκτείνεται στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα και/ή διηθεί το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου και/ή προκαλεί υδρονέφρωση ή μη λειτουργικό νεφρό.
T3a	IIIA	Ο όγκος διηθεί το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου χωρίς επέκταση στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα.
T3b	IIIB	Ο όγκος επεκτείνεται στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα και/ή προκαλεί υδρονέφρωση ή μη λειτουργικό νεφρό.
T4	IVA	Διήθηση του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστεως ή του ορθού και/ή επέκταση εκτός της αληθούς πυέλου)
	IVB	Ο όγκος διηθεί απομακρυσμένα όργανα

**(ESGO Guidelines)**

## 1.6 Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι μια νόσος που απασχολεί μεγάλο μέρος του γυναικείου πληθυσμού και κυρίως νέες γυναίκες (Arbyn M. et al 2008). Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια στις μεθόδους ανίχνευσης και πρόληψης της νόσου, παραμένει με βάση τα τελευταία διαθέσιμα δεδομένα (2018), ο τέταρτος συχνότερος γυναικολογικός καρκίνος ενώ κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται περίπου 500000 νέα περιστατικά



(Arbyn M. et al 2020). Το 2018 περίπου 311000 γυναίκες κατέληξαν εξαιτίας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η επίπτωση της νόσου υπολογίζεται παγκοσμίως στις 13.1 ανα 100.000 πληθυσμού και κυμαίνεται από 2 έως 75 στις 100000 γυναίκες. Αξίζει να σημειωθεί ότι στις αναπτυσσόμενες χώρες ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο δεύτερος συχνότερος γυναικολογικός καρκίνος και η κύρια αιτία θανάτου σχετιζόμενη με καρκίνο. Η κατανομή της νόσου φαίνεται να διαφέρει σημαντικά ανάμεσα σε χώρες υψηλού και χαμηλού εισοδήματος και η βασική αιτία φαίνεται να είναι η έλλειψη συστηματικών μεθόδων έγκαιρης ανίχνευσης καθώς και η έλλειψη στοχευμένων προγραμμάτων πρόληψης της νόσου. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας για γυναίκες ηλικίας κάτω των 45 ετών, κατατάσσεται στις 3 συχνότερες μορφές καρκίνου σε 146 χώρες παγκοσμίως. Το ποσοστό της νόσου αυξάνεται μετά την ηλικία των 25 ετών (Arbyn M. et al 2020). Στις χώρες υψηλού εισοδήματος, επιτυγχάνεται το μεγαλύτερο ποσοστό επίπτωσης της νόσου περίπου στην ηλικία των 40 ετών, ενώ σε χώρες χαμηλότερου εισοδήματος τα ποσοστά συνέχισαν να αυξάνονται σημαντικά μέχρι τις ηλικίες 55–69 ετών. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι τα 53 χρόνια, κυμαινόμενη από τα 44 έτη έως τα 68 έτη (Arbyn M. et al 2020). Στις ηνωμένες πολιτείες της Αμερικής εκτιμάται ότι η επίπτωση της νόσου έχει υποδιπλασιαστεί σε διάστημα 30 ετών όπως επίσης και η θνητότητα. Όσον αφορά την Ελλάδα, το 2018 καταγράφηκαν 696 νέα περιστατικά και 271 θάνατοι. Με βάση τα δεδομένα 2015-2017 στις Ηνωμένες πολιτείες της Αμερικής περίπου 0,6% των γυναικών θα διαγνωστεί με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής τους (SEER). Η πρόγνωση της νόσου καθώς και τα ποσοστά επιβίωσης είναι άρρηκτα συνδεδεμένα με το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση. Φαίνεται πως λιγότερο από τις μισές γυναίκες (44%) διαγιγνώσκονται όταν η νόσος είναι ακόμα σε αρχικά στάδια και η χειρουργική θεραπεία είναι ακόμα εφαρμόσιμη ενώ το 36% όταν διαγιγνώσκονται έχουν ήδη νόσο στους πυελικούς λεμφαδένες και το 16% των γυναικών εμφανίζει ήδη απομακρυσμένες μεταστάσεις τη στιγμή της διάγνωσης (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>). Γίνεται λοιπόν κατανοητό πόσο σημαντική είναι η ανεύρεση θεραπειών για τις γυναίκες που έχουν ήδη προχωρημένη νόσο τη στιγμή της διάγνωσης. Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι η νόσος υποτροπιάζει ακόμα και σε αρχικά και χειρουργήσιμα στάδια της νόσου. Για παράδειγμα, σε μελέτη που διενεργήθηκε στον πληθυσμό της Δανίας ανευρέθηκε ότι από τις 980 ασθενείς σταδίου IB1, 72 ήταν αυτές που εμφάνισαν υποτροπή της νόσου (Taarnhøj, G. A et al 2018)

## 1.7 Πρόβλημα δημόσιας Υγείας

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Η εντατικοποίηση των μεθόδων προσυμπτωματικού ελεγχου και του προληπτικού εμβολιασμού κατά του HPV έχει καθιερωθεί σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες, ενώ προσπάθειες έχουν γίνει και σε αναπτυσσόμενες χώρες της Αφρικής και της Ασίας. Με γνώμονα αυτό, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας το 2018 έθεσε στόχο την εξάλειψη του

καρκίνου του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως και την μείωση της επίπτωσης της νόσου στο 4 ανά 100000 γυναίκες έως το 2030 σε όλες τις χώρες του κόσμου.

### **1.8 Θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας**

Ο τύπος και η έκταση της θεραπείας εξαρτάται από το στάδιο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, τα χαρακτηριστικά του όγκου και τους κινδύνους που εμπεριέχονται. Στα πρώτα στάδια, μόνο η τοπική χειρουργική θεραπεία είναι αρκετή. Σε περισσότερο προχωρημένα στάδια, η θεραπεία συνδυάζει χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία (Marth C. et al 2017). Η τυπική θεραπεία για το στάδιο IA1 είναι χειρουργική και ονομάζεται κωνοειδής εκτομή. Οι βλάβες CIN βαθμού 2 και 3 (ή η υψηλού βαθμού Πλακώδης Ενδοεπιθηλιακή Βλάβη ή HSIL) αντιμετωπίζονται με κωνοειδή εκτομή. Στην κωνοειδή εκτομή αφαιρείται ένα κωνικό κομμάτι ιστού από τον τράχηλο της μήτρας, όπου στόχος είναι να εμπεριέχεται όλη η μεταβατική ζώνη. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί με νυστέρι, κρυοπηξία, λέιζερ, ή με ηλεκτροχειρουργική διαδικασία εκτομής. Μία εναλλακτική λύση της κωνοειδούς εκτομής είναι η ολική απλή υστερεκτομή. Αυτό μπορεί να προταθεί σε γυναίκες που δεν επιθυμούν διατήρηση γονιμότητας. Στην περίπτωση του σταδίου IA1 του καρκίνου του τραχήλου, όπου τα όρια της κωνοειδούς εκτομής είναι ελεύθερα διήθησης ο όγκος έχει θεραπευθεί και δεν απαιτείται περαιτέρω θεραπεία. Σε ασθενείς με στάδιο IA2, IB και IIA, ριζική υστερεκτομή με άμφω πυελική λεμφαδεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής εάν ο ασθενής δεν επιθυμεί να διατηρήσει τη γονιμότητα της. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με λαπαροτομία είτε με λαπαροσκόπηση (Geetha P & Nair, M. K. 2012). Για ασθενείς με νόσο IB2 – IVA η τυπική θεραπεία είναι η ακτινοθεραπεία μαζί με χημειοθεραπεία. Η ακτινοβολία σκοπεύει στην εξουδετέρωση του πρωτοπαθούς όγκου και των ενδεχομένως διηθημένων λεμφαδένων και η χημειοθεραπεία έχει δύο στόχους: πρώτον να κάνει την ακτινοθεραπεία πιο αποτελεσματική και δεύτερον να εξαλείψει τα κύτταρα του όγκου που βρίσκονται σε απόσταση από τις ακτινοβολημένες περιοχές (Cibula D. et al 2018). Για το στάδιο IVB ενδεδειγμένη θεραπεία αποτελεί η χημειοθεραπεία, αν και μη θεραπευτική, είναι σε θέση να προκαλέσει υφέσεις ή να σταθεροποιήσει τη νόσο. Ο βασικός άξονας της χημειοθεραπείας είναι τα παράγωγα της πλατίνης και κυρίως η σισπλατίνη συνδυασμένη με πακλιταξέλη. Ο μεταστατικός ή υποτροπιάζοντας καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι συνήθως ασυμπτωματικός και αποτελεί μία καταστροφική κατάσταση για τον ασθενή. Η παρηγορητική χημειοθεραπεία έχει ως στόχο την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Ο συνδυασμός πακλιταξέλης - σισπλατίνης έδειξε το υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης (29%), το υψηλότερο μέσο PFS (5,8 μήνες) και την υψηλότερη μέση OS (12,8 μήνες) και αποτελούσε την ενδεδειγμένη θεραπεία μέχρι πρόσφατα για το στάδιο αυτό της νόσου (Monk B. J. et al 2009). Η αγγειογένεση παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση. Η μπεβασιζουμάμπη ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων των μονοκλωνικών αντισωμάτων και συνδέεται με τον αυξητικό παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου VEGF (vascular endothelial growth factor) και ως εκ τούτου αναστέλλει τη σύνδεση του VEGF με τους υποδοχείς του: Fit 1 (VEGFR 1) και KDR (VEGFR 2), στην

επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων (Sulfate A. 2016) (Shih, T., & Lindley, C. 2006). Η πακλιταξέλη και η σισπλατίνη σε συνδυασμό με τη μεβασιζουμάμπη θεωρείται το προτεινόμενο σχήμα πρώτης γραμμής πλέον σε μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μετά τη διενέργεια της μελέτης GOG-240 η οποία ανέδειξε ότι η μέση συνολική επιβίωση βελτιώνεται σημαντικά στους 16,8 μήνες με την προσθήκη της μεβασιζουμάμπης (Monk, Bradley J., et al 2009).

## 1.9 HPV και PD1/PD-L1

Όπως έχει επισημανθεί, η κυτταρική ανοσία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επιμονή ή την κάθαρση της λοίμωξης HPV από τον τραχήλου της μήτρας. Τα δενδριτικά κύτταρα (DCs) είναι τα πιο ισχυρά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα για τα T κύτταρα, και κατά συνέπεια, είναι κρίσιμα για την έναρξη της ειδικής για τον HPV ανοσοαπόκρισης και την καταστροφή των μολυσμένων από τον ιό κυττάρων. Η παρουσία ιογενών αντιγόνων από τα DCs οδηγεί στον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των ειδικών T-cells τα οποία παράγουν κυτοκίνες που ενισχύουν την αντική απόκριση ή εξαλείφουν συγκεκριμένα τα προσβεβλημένα από ιό κύτταρα. Αρκετά ανοσορυθμιστικά μόρια έχουν ανακαλυφθεί που παίζουν σπουδαίο ρόλο στους μηχανισμούς διαφυγής του HPV ιού από το ανοσοποιητικό μας σύστημα, συμπεριλαμβανομένων δύο μελών της οικογένειας B7-CD28: programmed death-1 (PD-1, CD279) και ο συνδέτης του PD-L1 (CD274). Το PD-1 είναι ένας πρωτεϊνικός υποδοχέας που εκφράζεται σε λεμφοκύτταρα, ιδιαίτερα στα T κύτταρα, και αποτελεί αρνητικό ρυθμιστής της δραστηριότητας των T-κυττάρων (Butte M, Keir M, 2007). Το PD-L1 είναι ένας από τους δύο συνδέτες του PD-1 και εκφράζεται τόσο στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα όσο και στα T κύτταρα. Η σύνδεση του PD-1 από το PD-L1 προκαλεί ένα ανασταλτικό σήμα στα ενεργοποιημένα T κύτταρα και προάγει την απόπτωση τους, και την άρση της λειτουργίας τους καθώς επίσης μειωμένο πολλαπλασιασμό και παραγωγή κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη 2 (IL-2) και η ιντερφερόνη -γ ( IFN-γ)(Yang W, Song Y 2013). Αυτές οι διεργασίες έχουν σαν αποτέλεσμα την καταστολή της κυτταρικής απόκρισης οδηγώντας στην επίμονη λοίμωξη από HR-HPV και την δημιουργία προκαρκινικών αλλοιώσεων. Έχει φανεί πως η έκφραση του PD-1 και PD-L1 κυριαρχεί στην πλειοψηφία των γυναικών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας προχωρημένου σταδίου κάτι που υποδηλώνει πως μέσω του μπλοκαρίσματος του PD-1 θα μπορούσαν οι ασθενείς να επωφεληθούν θεραπευτικά (Meng Y, Liang H 2018).

Υπάρχουν διάφορες θεραπείες που έχουν δοκιμαστεί για τις ασθενείς με μεταστατική ή υποτροπιάζουσα νόσο με φτωχά όπως αναφέρθηκε και παραπάνω αποτελέσματα. Η ανάγκη για νέες θεραπείες είναι επιτακτική. Τα φάρμακα που στοχεύουν στα μονοπάτια προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου έχουν χρησιμοποιηθεί και εγκριθεί σε διάφορους συμπαγείς όγκους. Πιο αναλυτικά τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα τα οποία αναστέλλουν την σύνδεση PD-1 με την PD-L1 φαίνεται να ενισχύουν την άμυνα του οργανισμού και να μειώνουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Αυτά τα φάρμακα είναι τα εξής :

Εξανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντίσωματα, τα οποία προσδένονται στον υποδοχέα του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) και παρεμποδίζουν την αλληλεπίδραση του με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2 είναι οι παράγοντες:

- πεμπρολιζουμάμπη (pembrolizumab)
- νιβολουμάμπη (nivolumab)
- σεμιπλιμάμπη (cemiplimab)

Εξανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα που δεσμεύονται απευθείας στο PD-L1 μπλοκάροντας την αλληλεπίδραση PD-1/PD-L1 είναι οι παράγοντες:

- ατεζολιζουμάμπη (atezolizumab)
- δουρβαλουμάμπη (durvalumab)
- αβελουμάμπη (avelumab)

## **2. ΜΕΘΟΔΟΣ**

### **2.1 Ορισμός**

Συστηματική ανασκόπηση είναι η ανασκόπηση μιας σαφώς διατυπωμένης ερώτησης που χρησιμοποιεί συστηματικές και σαφείς μεθόδους για τον προσδιορισμό, την επιλογή και την κριτική αξιολόγηση της σχετικής έρευνας και για τη συλλογή και ανάλυση δεδομένων από τις μελέτες που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA))

### **2.2 Στόχος**

Στην παρούσα εργασία στόχος είναι να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των αναστολέων PD-1/PD-L1 σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και σε ασθενείς με υποτροπή καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Επιπλέον στόχος αποτελεί η αξιολόγηση της ασφάλεια των φαρμάκων αυτών σε σχέση με την υπάρχουσα θεραπεία. Οι παράγοντες οι οποίοι θα μελετηθούν και έχουν έγκριση για την θεραπεία διαφόρων ειδών συμπαγών καρκίνων είναι

PD-1 : Pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab

PD-L1: Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab

### **2.3 Ανάλυση PICO**

Για την επίτευξη των στόχων της εργασίας ακολουθήθηκαν διαδικασίες έρευνας βασισμένης σε ενδείξεις και συγκεκριμένα ανάλυση PICO.

P: όλες οι ασθενείς με επιβεβαιωμένο μεταστατικό/υποτροπιάζοντα καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

I: αναστολείς PD-1 και PD-L1

C: υπάρχουσα θεραπεία

O: ανταπόκριση στη θεραπεία

### **2.4 Αναζήτηση εργασιών**

Για την συλλογή δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν δύο πλατφόρμες πληροφοριών : MEDLINE και ClinicalTrials.gov

## 2.5 Κριτήρια επιλογής

Οι εργασίες που επιλέχθηκαν περιελάμβαναν όλες τις μελέτες φάσης I και II που έχουν διενεργηθεί προκειμένου να ελέγξουν την αποτελεσματικότητα και δευτερευόντως την ασφάλεια των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων που αναστέλλουν το μονοπάτι PD-1/PD-L1 σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη υποτροπή ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Δεν συμπεριλήφθηκαν οι εργασίες που παρουσίαζαν αναδρομικά δεδομένα ή μελέτες που περιελάμβαναν σύγκριση με άλλες κατηγορίες φαρμάκων πλην της ήδη υπάρχουσας και εγκεκριμένης θεραπείας. Επίσης εξαιρέθηκαν από την εργασία όλες οι βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, τα case reports και τα case series. Στην εργασία χρησιμοποιήθηκαν μελέτες οι οποίες ήταν διαθέσιμες στην αγγλική γλώσσα και η αναζήτηση έγινε στο χρονικό πλαίσιο από 01/01/2000 έως 28/02/2021. Ο αλγόριθμος αναζήτησης περιλαμβάνει τις ακόλουθες λέξεις ως εξής:

("PD-1 checkpoint inhibitors" OR "PD-1" OR "immune checkpoint inhibitors" OR "ICI" OR "pembrolizumab" OR "keytruda" OR "nivolumab" OR "Opdivo" OR "cemiplimab" OR "libtayo" OR "PD-L1 checkpoint inhibitors" OR "PD-L1" OR "durvalumab" OR "Imfinzi" OR "atezolizumab" OR "Tecentriq" OR "avelumab" OR "Bavencio") AND ("Recurrent" OR "Relapsed" OR "Locally Relapsed" OR "Locally advanced" OR Metastatic) AND ("Cervical cancer" OR "cancer of the cervix uteri" OR "cancer of the uterine cervix") AND ("Response" OR "Survival" OR "Outcome" OR "Overall Survival" OR "OS" OR "Progression Free Survival" OR "PFS" OR "Disease Free Survival" OR "DFS" OR "Time to Progression" OR "Overall objective response rate" OR "ORR" OR "Complete Response" OR "CR" OR "Partial Response" OR "PR" OR "Duration of response" OR "DoR")

Επιπλέον διενεργήθηκε συστηματικός έλεγχος της βιβλιογραφίας επιλεγμένων μελετών προς ανεύρεση περαιτέρω σχετικών εργασιών.

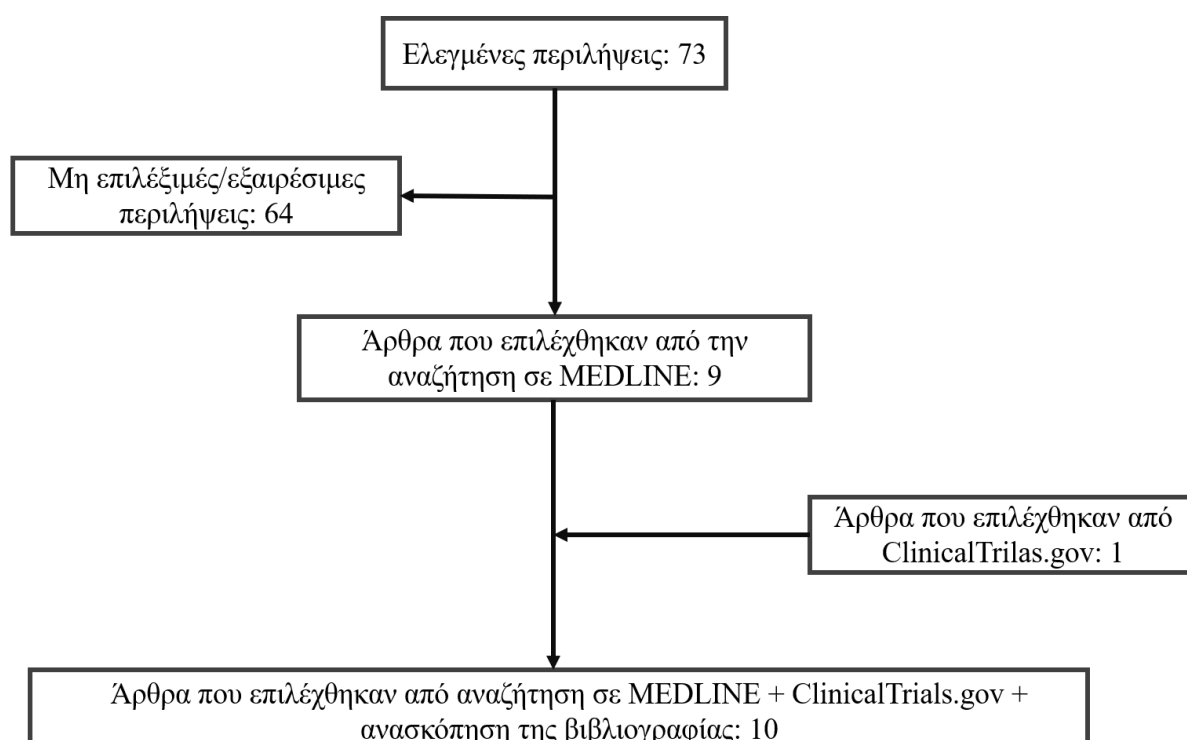
## 2.6 Συλλογή Δεδομένων

Τα παρακάτω δεδομένα είναι αυτά που συλλέχθηκαν από τις επιλεγμένες μελέτες : όνομα πρώτου συγγραφέα, έτος δημοσίευσης, κωδικός μελέτης, θεραπεία και δοσολογία θεραπείας, αριθμός δείγματος, μέση ηλικία των ασθενών, αριθμός PD-L1 θετικών ασθενών μέση διάρκεια follow up, επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου- progression-free survival (PFS), συνολική επιβίωση-overall survival (OS), συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3 και 4.

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1 Επιλογή μελετών

Συνολικά ανιχνεύθηκαν και ελέγχθηκαν 73 περιλήψεις άρθρων οι οποίες προέκυψαν μέσω του αλγορίθμου αναζήτησης. Από αυτές, οι 64 εξαιρέθηκαν είτε διότι δεν περιείχαν αποτελέσματα μελετών αλλά ήταν βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, είτε γιατί περιείχαν αναδρομικά δεδομένα είτε τέλος γιατί αφορούσαν case series/case report. Από την ενδελεχή αναζήτηση στην πλατφόρμα ClinicalTrilas.gov και μετά από έλεγχο της βιβλιογραφίας προέκυψε μία ακόμα μελέτη συμβατή με τα κριτήρια επιλογής της εργασίας. Ο συνολικός αριθμός των μελετών οι οποίες αναλύθηκαν είναι 10. Ακολουθεί σχεδιάγραμμα με την επιλογή των μελετών καθώς και οι αντίστοιχοι πίνακες με τις μελέτες που εξαιρέθηκαν.



Σχεδιάγραμμα 1, αλγόριθμος επιλογής μελετών.

Ακολουθεί πίνακας με τις περιλήψεις που εξαιρέθηκαν καθώς και ο λόγος εξαίρεσής τους.

Πίνακας 1.

1. The current status of immunotherapy for cervical cancer	<b>review</b>
2. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2018	<b>review</b>
3. Cervical cancer - State of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition	<b>review</b>
4. M7824, a novel bifunctional anti-PD-L1/TGFβ Trap fusion protein, promotes anti-tumor efficacy as monotherapy and in combination with vaccine	
5. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature	<b>review</b>
6. PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in advanced cervical cancer	<b>review</b>
7. Pembrolizumab for the treatment of cervical cancer	<b>review</b>
8. Immune check-point in cervical cancer	<b>review</b>

9. Targeting interferon signaling and CTLA-4 enhance the therapeutic efficacy of anti-PD-1 immunotherapy in preclinical model of HPV + oral cancer	<b>review</b>
10. Pharmacodynamics of current and emerging treatments for cervical cancer	<b>review</b>
11. Immune Checkpoint Inhibitors in Gynecological Cancers: Update of Literature and Perspectives of Clinical Research	<b>review</b>
12. Cervical cancer patients that respond to chemoradiation therapy display an intense tumor infiltrating immune profile before treatment	<b>review</b>
13. Association of Ipilimumab With Safety and Antitumor Activity in Women With Metastatic or Recurrent Human Papillomavirus-Related Cervical Carcinoma	<b>irrelevant</b>
14. Sequential Ipilimumab After Chemoradiotherapy in Curative-Intent Treatment of Patients With Node-Positive Cervical Cancer	<b>irrelevant</b>
15. Results from a single arm, single stage phase II trial of trametinib and GSK2141795 in persistent or recurrent cervical cancer	<b>irrelevant</b>
16. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer	<b>irrelevant</b>
17. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix	<b>irrelevant</b>
18. Immunotherapy for Uterine Cervical Cancer Using Checkpoint Inhibitors: Future Directions	<b>review</b>
19. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables	<b>review</b>
20. Role of Immunotherapy in the Management of Locally Advanced and Recurrent/Metastatic Cervical Cancer	<b>review</b>
21. Nivolumab in chemotherapy-resistant cervical cancer: report of a vulvitis as a novel immune-related adverse event and molecular analysis of a persistent complete response	<b>irrelevant</b>
22. Immune Checkpoint Blockade in PD-L1-Positive Platinum-Refractory Cervical Carcinoma	<b>case report</b>
23. Novel Therapeutics for Recurrent Cervical Cancer: Moving Towards Personalized Therapy	<b>review</b>
24. Overview of systemic treatment in recurrent and advanced cervical cancer: a primer for radiologists	<b>review</b>
25. A combination of anti-PD-L1 mAb plus Lm-LLO-E6 vaccine efficiently suppresses tumor growth and metastasis in HPV-infected cancers	<b>irrelevant</b>
26. Current Systemic Treatment Landscape of Advanced Gynecologic Malignancies	<b>review</b>
27. Next generation sequencing driven successful combined treatment with laparoscopic surgery and immunotherapy for relapsed stage IVB cervical and synchronous stage IV lung cancer	<b>irrelevant</b>
28. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is expressed in a significant number of the uterine cervical carcinomas	<b>irrelevant</b>
29. Cervical Cancer Neoantigen Landscape and Immune Activity is Associated with Human Papillomavirus Master Regulators	<b>irrelevant</b>
30. Advances in immunotherapy for cervical cancer	<b>review</b>
31. Pharmacologic management of advanced cervical cancer: antiangiogenesis therapy and immunotherapeutic considerations	<b>irrelevant</b>
32. Impact of antiretroviral drugs on PD-L1 expression and copy number gains with clinical outcomes in HIV-positive and -negative locally advanced cervical cancers	<b>review</b>
33. A specific immune and lymphatic profile characterizes the pre-metastatic state of the sentinel lymph node in patients with early cervical cancer	<b>irrelevant</b>
34. PD-L1 Expression Correlates With Young Age and CD8+ TIL Density in Poorly Differentiated Cervical Squamous Cell Carcinoma	<b>review</b>
35. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy and pulmonary veno-occlusive disease in a woman with cervical cancer treated with cediranib and durvalumab	<b>case report</b>
36. Personalized peptide vaccination for cervical cancer patients who have received prior platinum-based chemotherapy	<b>irrelevant</b>
37. Immune Activation in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer Treated with Ipilimumab Following Definitive Chemoradiation (GOG-9929)	<b>irrelevant</b>
38. Potential immunotherapy targets in recurrent cervical cancer	<b>review</b>
39. Synergistic effect of programmed cell death protein 1 blockade and secondary lymphoid tissue chemokine in the induction of anti-tumor immunity by a therapeutic cancer vaccine	<b>Irrelevant</b>
40. Nodal metastasis in cervical cancer occurs in clearly delineated fields of immune suppression in the pelvic lymph catchment area	<b>review</b>
41. Immunotherapy with Subcutaneous Injection of Immunomodulatory Agent (OK-432) Elicits Durable Response in Locally Advanced or Relapsed Cervical Cancer	<b>irrelevant</b>
42. Variation of PD-L1 expression in locally advanced cervical cancer following neoadjuvant chemotherapy	<b>irrelevant</b>
43. PD-L1 protein expression and copy number gains in HIV-positive locally advanced cervical cancer	<b>irrelevant</b>



44. An EGFR-Amplified Cervical Squamous Cell Carcinoma Patient with Pulmonary Metastasis Benefits from Afatinib: A Case Report	case report
45. Endoscopic and pathological dissociation in severe colitis induced by immune-checkpoint inhibitors	case report
46. Splenic 18 F-FDG uptake on baseline PET/CT is associated with oncological outcomes and tumor immune state in uterine cervical cancer	irrelevant
47. High-Risk HPV Oncoproteins and PD-1/PD-L1 Interplay in Human Cervical Cancer: Recent Evidence and Future Directions	irrelevant
48. Pharmacological Treatment of Patients with Metastatic, Recurrent or Persistent Cervical Cancer Not Amenable by Surgery or Radiotherapy: State of Art and Perspectives of Clinical Research	review
49. Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: Where do we stand? A literature review	review
50. Phase I Trial of M7824 (MSB0011359C), a Bifunctional Fusion Protein Targeting PD-L1 and TGFβ, in Advanced Solid Tumors	irrelevant
51. A randomized phase III trial of platinum chemotherapy plus paclitaxel with bevacizumab and atezolizumab versus platinum chemotherapy plus paclitaxel and bevacizumab in metastatic (stage IVB), persistent, or recurrent carcinoma of the cervix: the BEATcc study (ENGOT-Cx10/GEICO 68-C/JGOG1084/GOG-3030)	no results
52. Anti-PD-L1 (atezolizumab) as an immune primer and concurrently with extended-field chemoradiotherapy for node-positive locally advanced cervical cancer	review
53. CALLA: Efficacy and safety of concurrent and adjuvant durvalumab with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in women with locally advanced cervical cancer: a phase III, randomized, double-blind, multicenter study	no results
54. Activity of Pembrolizumab in Recurrent Cervical Cancer: Case Series and Review of Published Data	case series
55. Impact of tumour histology on survival in advanced cervical carcinoma: an NRG Oncology/Gynaecologic Oncology Group Study	irrelevant
56. Targeting HPV in gynaecological cancers - Current status, ongoing challenges and future directions	review
57. Real-World Experience of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Recurrent or Persistent Cervical Cancer: A Korean Multi-Center Retrospective Study (KGOG1041)	retrospective review
58. Current status of cancer immunotherapy for gynecologic malignancies	review
59. Immune checkpoint expression on peripheral cytotoxic lymphocytes in cervical cancer patients: moving beyond the PD-1/PD-L1 axis	irrelevant
60. DURVIT: a phase-I trial of single low-dose durvalumab (Medi4736) IntraTumourally injected in cervical cancer: safety, toxicity and effect on the primary tumour- and lymph node microenvironment	no results
61. Chemoradiotherapy in Cancer Treatment: Rationale and Clinical Applications	review
62. Tumor molecular profiling of responders and non-responders following pembrolizumab monotherapy in chemotherapy resistant advanced cervical cancer	irrelevant
63. Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: The Role of Immune-related Factors	irrelevant
64. Metastatic small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix treated with the PD-1 inhibitor, nivolumab: a case report	case report

Από την αναζήτηση στην πλατφόρμα ClinicalTrials.gov εξαιρέθηκαν πολλές από τις μελέτες που ανευρέθηκαν κυρίως διότι δεν είχαν δημοσιευμένα αποτελέσματα, είτε διότι αφορούσαν την εφαρμογή της θεραπείας σε ασθενείς με άλλους συμπαγείς όγκους και όχι καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ακολουθούν ενδεικτικοί πίνακες με την μέθοδο αναζήτησης και εξαίρεσης των μελετών.

<b>Αναζήτηση : DISEASE 'CERVICAL CANCER' AND OTHER TERMS 'PEMBROLIZUMAB'</b>			
1	ClinicalTrials.gov Identifier	ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
2	NCT04238988	Pembrolizumab Plus Olaparib in Patients With Recurrent Cervical Cancer	not yet requited
3	NCT03444376	The Combination of GX-188E Vaccination and Pembrolizumab in Patients With HPV 16 and/or 18+ Advanced Cervical Cancer	ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΗΚΕ
4	NCT04238988	Carboplatin-Paclitaxel-Pembrolizumab in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer	not yet requited

5	NCT03367871	Combination Pembrolizumab, Chemotherapy and Bevacizumab in Patients With Cervical Cancer	No results
6	NCT03635567	Efficacy and Safety Study of First-line Treatment With Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Women With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (MK-3475-826/KEYNOTE-826)	active not recruiting
7	NCT04230954	Cabozantinib Plus Pembrolizumab for Recurrent, Persistent and/or Metastatic Cervical Cancer	Χωρίς αποτελέσματα ασθενών
8	NCT04221945	Study of Chemoradiotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) For The Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer (MK-3475-A18/KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047)	requiting
9	NCT04483544	Pembrolizumab and Olaparib in Cervical Cancer Patients	Requiting
10	NCT02635360	Pembrolizumab and Chemoradiation Treatment for Advanced Cervical Cancer	Requiting
11	NCT03144466	A Study of Pembrolizumab And Platinum With Radiotherapy in Cervix Cancer (PAPAYA)	Requiting
12	NCT03786081	Safety and Efficacy of Tisotumab Vedotin Monotherapy & in Combination With Other Cancer Agents in Subjects With Cervical Cancer	No results
13	NCT03108495	Study of LN-145, Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in the Treatment of Patients With Cervical Carcinoma	Recruiting
14	NCT04652076	GYNecological Cancers Treated With NETrin mAbs in Combination With Chemotherapy and /or Pembrolizumab (GYNET)	Not yet recruiting
15	NCT03192059	Study of Pembrolizumab, Radiation and Immune Modulatory Cocktail in Cervical/Uterine Cancer (PRIMMO)	Χωρίς results
16	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab	Recruiting
17	NCT04651127	Anti-PD-1 Antibody Combined With Histone Deacetylase Inhibitor in Patients With Advanced Cervical Cancer	Recruiting
18	NCT04432857	AN0025 and Pembrolizumab Combination in Advanced Solid Tumors	Recruiting
19	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors	Recruiting
20	NCT02628067	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158)	ΣΥΜΠΕΡΙΑΛΗΦΘΗΚΕ
21	NCT04357873	Efficacy of Immunotherapy Plus a Drug in Patients With Progressive Advanced Mucosal Cancer of Different Locations (PEVOsq)	Recruiting
22	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors (DUET-4)	Recruiting
23	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis (TORCH)	irrelevant
24	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With Ciforadenant and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers	Recruiting
25	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors	Recruiting
26	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors	Recruiting
27	NCT04099277	A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors	Terminated
28	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors	Recruiting
29	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors	Recruiting
30	NCT03674567	Dose Escalation and Expansion Study of FLX475 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab	Recruiting
31	NCT03799003	A Study of ASP1951 in Subjects With Advanced Solid Tumors	irrelevant
32	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies	Completed
33	NCT04373642	"QUAD SHOT" Radiotherapy With Pembrolizumab in Patients With Recurrent Head & Neck Cancer (QUADSHOT)	irrelevant
34	NCT03238638	A Study of Epacadostat + Pembrolizumab in Head and Neck Cancer Patients, Who Failed Prior PD-1/PD-L1 Therapy	Withdrawn
35	NCT03193931	Study Comparing Pembrolizumab With Methotrexate in Elderly, Frail or Cisplatin-ineligible Patients With Head and Neck Cancers (ELDORANDO)	irrelevant

36	NCT04408898	SPEARHEAD 2 Study in Subjects With Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer	irrelevant
37	NCT03532737	Concomitant Immune Check Point Inhibitor With Radiochemotherapy in Head And Neck Cancer	irrelevant
38	NCT03937141	Efficacy and Safety Trial of ADU-S100 and Pembrolizumab in Head and Neck Cancer	irrelevant
39	NCT03938337	Clinical Trial of Abemaciclib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic or Recurrent Head and Neck Cancer	irrelevant
40	NCT03463161	Epacadostat and Pembrolizumab in Patients With Head and Neck Cancer That Have Failed Prior Immunotherapy (ORKA)	irrelevant
41	NCT02252042	Pembrolizumab (MK-3475) Versus Standard Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer (MK-3475-040/KEYNOTE-040)	irrelevant
42	NCT02358031	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) for First Line Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (MK-3475-048/KEYNOTE-048)	irrelevant
43	NCT04188951	HFHS-1801-A Pilot Study of Immunotherapy as Consolidation Therapy for Patients With Recurrent Head and Neck Cancer	irrelevant
44	NCT02841748	A Randomized, Double-Blind Phase II Study of Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Head and Neck Cancers at High Risk for Recurrence- the PATHWay Study	irrelevant
45	NCT04058145	AMD3100 Plus Pembrolizumab in Immune Checkpoint Blockade Refractory Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	Withdrawn
46	NCT02842125	Safety and Efficacy of Intra-Arterial and Intra-Tumoral Ad-p53 With Capecitabine (Xeloda) or Anti-PD-1 in Liver Metastases of Solid Tumors and Recurrent Head and Neck Squamous Cell Cancer	irrelevant
47	NCT03085719	Targeting PD-1 Therapy Resistance With Focused High or High and Low Dose Radiation in SCCHN	irrelevant
48	NCT02609503	Pembrolizumab + Radiation for Locally Adv SCC of the Head and Neck (SCCHN) Not Eligible Cisplatin	irrelevant
49	NCT04414540	Combining Pembrolizumab and Metformin in Metastatic Head and Neck Cancer Patients	Recruiting
50	NCT04712851	Pembrolizumab for the Treatment of High-Grade Vulvar, Vaginal, or Cervical Intraepithelial Neoplasia	Not yet recruiting
51	NCT03695510	Afatinib and Pembrolizumab for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (ALPHA Study) (ALPHA)	irrelevant
52	NCT04193293	A Study of Duvelisib in Combination With Pembrolizumab in Head and Neck Cancer	Recruiting
53	NCT04534205	A Clinical Trial Investigating the Safety, Tolerability, and Therapeutic Effects of BNT113 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone for Patients With a Form of Head and Neck Cancer Positive for Human Papilloma Virus 16 and Expressing the Protein PD-L1 (AHEAD-MERIT)	Not yet recruiting
54	NCT04555837	Alisertib and Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Rb-deficient Head and Neck Squamous Cell Cancer	irrelevant
55	NCT02777385	Pembrolizumab in Combination With Cisplatin and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in Head and Neck Cancer	irrelevant
56	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients	irrelevant
57	NCT04453046	Hemopurifier Plus Pembrolizumab in Head and Neck Cancer	irrelevant
58	NCT03057613	The Addition of Pembrolizumab to Postoperative Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck	irrelevant
59	NCT04144517	A Study of ALKS 4230 With Pembrolizumab in Head and Neck Cancer	irrelevant
60	NCT03358472	Pembrolizumab Plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304)	irrelevant
61	NCT02641093	Phase II Trial of Adjuvant Cisplatin and Radiation With Pembrolizumab in Resected Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	irrelevant
62	NCT04128696	Study of GSK3359609 and Pembrolizumab in Programmed Death Receptor 1-ligand 1 Positive Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (INDUCE-3)	irrelevant
63	NCT03245489	Pembrolizumab in Combination With Anti-platelet Therapy for Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck	irrelevant

64	NCT02289209	Reirradiation With Pembrolizumab in Locoregional Inoperable Recurrence or Second Primary Squamous Cell CA of the Head and Neck	irrelevant
65	NCT03765918	Study of Pembrolizumab Given Prior to Surgery and in Combination With Radiotherapy Given Post-surgery for Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-689)	irrelevant
66	NCT02521870	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	irrelevant
67	NCT03040999	Study of Pembrolizumab (MK-3475) or Placebo With Chemoradiation in Participants With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-412/KEYNOTE-412)	irrelevant
68	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer	irrelevant
69	NCT04675294	ALX148 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (ASPEN-03)	irrelevant
70	NCT04428333	Study of GSK3359609 With Pembrolizumab and 5-fluorouracil (5-FU)-Platinum Chemotherapy in Participants With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (INDUCE-4)	irrelevant
71	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer	Active, not recruiting
72	NCT04675333	ALX148 in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Patients With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (ASPEN-04)	Not yet recruiting
73	NCT02769520	Efficacy Study of Pembrolizumab in Relapsed, Locally Recurrent Squamous Cell Cancer of the Head and Neck	irrelevant
74	NCT02955290	CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer	irrelevant
75	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors (AM-003)	Irrelevant
76	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.	Recruiting
77	NCT02423863	In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral Hiltonol® (Poly-ICLC)	Irrelevant
78	NCT03727061	Porfimer Sodium Interstitial Photodynamic Therapy With or Without Standard of Care Chemotherapy in Treating Patients With Locally Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer	irrelevant

	<b>ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ: DISEASE ‘CERVICAL CANCER’ OTHER TERMS ‘NIVOLUMAB’</b>		
1	ClinicalTrials.gov Identifier	ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
2	NCT03298893	Nivolumab in Association With Radiotherapy and Cisplatin in Locally Advanced Cervical Cancers Followed by Adjuvant Nivolumab for up to 6 Months (NiCOL)	No results
3	NCT03527264	BrUOG 355: Nivolumab to Tailored Radiation Therapy With Concomitant Cisplatin in the Treatment of Patients With Cervical Cancer	Recruiting
4	NCT04256213	COL Immunotherapy Before Radiochemio + Ipilimumab (COLIBRI)	Recruiting
5	NCT02257528	Nivolumab in Treating Patients With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer	ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΨΗ HKE
6	NCT03508570	Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Recurrent or High Grade Gynecologic Cancer With Metastatic Peritoneal Carcinomatosis	Recruiting
7	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Patients With Advanced Solid Tumors	Recruiting
8	NCT03220009	Nivolumab or Expectant Observation Following Ipilimumab, Nivolumab, and Surgery in Treating Patients With High Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma	Withdrawn
9	NCT02379520	HPV-16/18 E6/E7-Specific T Lymphocytes, Relapsed HPV-Associated Cancers, HESTIA (HESTIA)	Recruiting

10	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors	Recruiting
11	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors	Recruiting
12	NCT04042116	A Study to Evaluate Lucitanib in Combination With Nivolumab in Patients With a Solid Tumor	Recruiting
13	NCT03355560	Adjuvant Nivolumab After Salvage Resection in Head and Neck Cancer Patients Previously Treated With Definitive Therapy	irrelevant
14	NCT03126110	Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies	Active, not recruiting
15	NCT03569436	Effectiveness and Safety of Nivolumab in Participants That Have Head and Neck Cancer That Has Come Back or Has Spread	irrelevant
16	NCT03894891	Induction TPN Followed by Nivolumab With Radiation in Locoregionally Advanced Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer	irrelevant
17	NCT03241173	A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies	Completed No results
18	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial)	irrelevant
19	NCT02842125	Safety and Efficacy of Intra-Arterial and Intra-Tumoral Ad-p53 With Capecitabine (Xeloda) or Anti-PD-1 in Liver Metastases of Solid Tumors and Recurrent Head and Neck Squamous Cell Cancer	irrelevant
20	NCT03247712	Neoadjuvant Immunoradiotherapy in Head & Neck Cancer	irrelevant
21	NCT04282109	Study to Assess the Efficacy and Safety of Nivolumab in Combination With Paclitaxel in Subjects With Head and Neck Cancer Unable for Cisplatin-based Chemotherapy (NIVOTAX) (NIVOTAX)	irrelevant
22	NCT04080804	Study of Safety and Tolerability of Nivolumab Treatment Alone or in Combination With Relatlimab or Ipilimumab in Head and Neck Cancer	irrelevant
23	NCT04050761	A Study of Nivolumab in Patients With Head and Neck Cancer. (ProNiHN)	irrelevant
24	NCT03690986	VX15/2503 in Combination With Ipilimumab or Nivolumab in Patients With Head and Neck Cancer	irrelevant
25	NCT03521570	Intensity-Modulated Radiation Therapy & Nivolumab for Recurrent or Second Primary Head & Neck Squamous Cell Cancer	irrelevant
26	NCT02919683	Window Study of Nivolumab With or Without Ipilimumab in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity	irrelevant
27	NCT04169074	Modulation of the Tumor Microenvironment by Abemaciclib in Operable HPV-Negative Head and Neck Cancer (HNC)	irrelevant
28	NCT03317327	Reirradiation and Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Blockade On Recurrent Squamous Cell Head and Neck Tumors (REPORT)	irrelevant
29	NCT03003637	ImmunoModulation by the Combination of Ipilimumab and Nivolumab Neoadjuvant to Surgery In Advanced or Recurrent Head and Neck Carcinoma (IMCISION)	irrelevant
30	NCT03162731	Nivolumab, Ipilimumab, and Radiation Therapy in Treating Patients With Stage III-IVB Head and Neck Cancer	irrelevant
31	NCT03700905	Study of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab as Immunotherapy vs Standard Follow-up in Surgical Resectable HNSCC After Adjuvant Therapy (IMSTAR-HN)	irrelevant
32	NCT03342352	Nivolumab Plus Epcadostat in Combination With Chemotherapy Versus the EXTREME Regimen in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (CheckMate 9NA/ECHO-310)	irrelevant
33	NCT02823574	Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Versus Nivolumab in Combination With Ipilimumab Placebo in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (CheckMate 714)	irrelevant
34	NCT03386838	An Immuno-therapy Study of Nivolumab in Combination With Experimental Medication BMS-986205 Compared to Standard of Care EXTREME Regimen in First-line Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck	irrelevant
35	NCT03161613	Study to Assess the Safety of Nivolumab in the Treatment of Metastatic Melanoma, Lung Cancer, Renal Cancer, Squamous Cell	irrelevant

		Carcinoma of the Head and Neck, and Chronic Hodgkin Lymphoma in Adults in Mexico	
36	NCT02741570	Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Compared to the Standard of Care (Extreme Regimen) as First Line Treatment in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (CheckMate 651)	irrelevant
37	NCT03539198	Study of Proton SBRT and Immunotherapy for Recurrent/Progressive Locoregional or Metastatic Head and Neck Cancer	irrelevant
38	NCT03114163	Observational Study of Nivolumab in Participants in Germany With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) Progressing on or After Platinum-Based Therapy	irrelevant
39	NCT02955290	CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer	irrelevant
40	NCT02636036	Phase I Study of Enadenotucirev and PD-1 Inhibitor in Subjects With Metastatic or Advanced Epithelial Tumors (SPICE)	Recruiting
41	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.	Recruiting
42	NCT03727061	Porfimer Sodium Interstitial Photodynamic Therapy With or Without Standard of Care Chemotherapy in Treating Patients With Locally Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer	irrelevant
43	NCT02423863	In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral Hiltonol® (Poly-ICLC)	irrelevant
44	NCT03862066	Memory Phenotype in Oral Cancer	irrelevant
45	NCT03402737	SBRT + Immunomodulating Systemic Therapy for Inoperable, Recurrent H&N	irrelevant

<b>ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ: ΔΙΑΣΕΛΑ 'ΚΕΡΑΤΑΙ ΚΑΡΚΑΙΝΑ' ΑΛΛΑ ΤΕΡΜΑ 'ΑΤΕΖΟΛΙΖΟΜΑΒ'</b>			
1	ClinicalTrials.gov Identifier	ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
2	NCT04300647	A Study of Tiragolumab Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy in Participants With Metastatic and/or Recurrent PD-L1-Positive Cervical Cancer (SKYSCRAPER-04)	Recruiting
3	NCT03614949	SBRT and Atezolizumab in the Management of Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer	Recruiting
4	NCT03340376	Doxorubicin Alone Versus Atezolizumab Alone Versus Doxorubicin and Atezolizumab in Recurrent Cervical Cancer	Active, not recruiting
5	NCT04405349	Investigating the Combination of VB10.16 and Atezolizumab in Patients With HPV 16-positive Cervical Cancer	Recruiting
6	NCT03612791	Trial Assessing the Inhibitor of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Immune Checkpoint Atezolizumab (ATEZOLACC)	Recruiting
7	NCT03556839	Platinum Chemotherapy Plus Paclitaxel With Bevacizumab and Atezolizumab in Metastatic Carcinoma of the Cervix (BEATcc)	no results
8	NCT02921269	Atezolizumab and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent, Persistent, or Metastatic Cervical Cancer	συμπεριληφθ
9	NCT03738228	Atezolizumab Before and/or With Chemoradiotherapy in Immune System Activation in Patients With Node Positive Stage IB2, II, IIIB, or IVA Cervical Cancer	no results
10	NCT03386721	Basket Study to Evaluate the Therapeutic Activity of Simlukafusp Alfa as a Combination Therapy in Participants With Advanced and/or Metastatic Solid Tumors	Active, not recruiting
11	NCT03073525	Trial of Atezolizumab and Vigil for Advanced Gynecological Cancers (A Companion Study to CL-PTL-119)	No results
12	NCT03946358	Combination of UCPVax Vaccine and Atezolizumab for the Treatment of Human Papillomavirus Positive Cancers (VolATIL) (VolATIL)	No relevant results
13	NCT02914470	Carboplatin-cyclophosphamide Combined With Atezolizumab (PROLOG)	Completed, no results
14	NCT03829501	Safety and Efficacy of KY1044 and Atezolizumab in Advanced Cancer	Recruiting
15	NCT04432597	HPV Vaccine PRGN-2009 Alone or in Combination With Anti-PDL1/TGF-Beta Trap (M7824) in Subjects With HPV Associated Cancers	Recruiting
16	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors	Recruiting

17	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors	Recruiting
18	NCT04477759	Dose-Escalated Hypofractionated Adaptive Radiotherapy for Head and Neck Cancer (DEHART)	irrelevant
19	NCT04504669	First Time in Human Study of AZD8701 With or Without Durvalumab in Participants With Advanced Solid Tumours	Recruiting
20	NCT03818061	Atezolizumab and Bevacizumab in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous-cell Carcinoma of the Head and Neck (ATHENA)	irrelevant
21	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors (AM-003)	Recruiting, irrelevant
22	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.	Recruiting
23	NCT02423863	In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral Hiltonol® (Poly-ICLC)	irrelevant
24	NCT03212469	A Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With SBRT in Patients With Metastatic Cancer (ABBIMUNE)	συμπερηληφθηκε

<b>ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ: DISEASE ‘CERVICAL CANCER’ OTHER TERMS ‘CEMPLIMAB’</b>			
1	Clinical Trials.gov Identifier	ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
2	NCT04646005	Cemiplimab and ISA101b Vaccine in Adult Participants With Recurrent/Metastatic Human Papillomavirus (HPV)16 Cervical Cancer Who Have Experienced Disease Progression After First Line Chemotherapy	Not yet recruiting
3	NCT03257267	Study of Cemiplimab in Adults With Cervical Cancer	Active, no results
4	NCT04722523	A Study of Cemiplimab With Chemotherapy and Immunotherapy in People With Head and Neck Cancer	Recruiting No results
5	NCT04465487	Study of REGN6569 and Cemiplimab in Adult Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies	Suspended
6	NCT02423863	In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral Hiltonol® (Poly-ICLC)	Completed Irrelevant

<b>ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ: DISEASE ‘CERVICAL CANCER’ OTHER TERMS ‘AVELUMAB’</b>			
1	Clinical Trials.gov Identifier	ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ
2	NCT03826589	Avelumab With Axitinib in Persistent or Recurrent Cervical Cancer After Platinum-based Chemotherapy (ALARICE)	Recruiting
3	NCT03260023	Phase Ib/II of TG4001 and Avelumab in HPV16 Positive R/M Cancers	Active, not recruiting
4	NCT03357757	Avelumab With Valproic Acid in Virus-associated Cancer (LATENT)	Recruiting
5	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors	Recruiting
6	NCT03844763	Targeting the Tumor Microenvironment in R/M SCCHN (CONFRONT)	Recruiting Irrelevant
7	NCT03494322	EACH: Evaluating Avelumab in Combination With Cetuximab in Head and Neck Cancer (EACH)	Active, not recruiting
8	NCT04065555	Intratumoral Microdosing of TAK-981 in Head and Neck Cancer	Recruiting irrelevant
9	NCT04052204	Avelumab With Beppegaldesleukin With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Advanced or Metastatic Solid Tumors	Terminated

<b>ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ: DISEASE ‘CERVICAL CANCER’ OTHER TERMS ‘DURVALUMAB’</b>			
1	Clinical Trials.gov Identifier	ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

2	NCT03830866	Study of Durvalumab With Chemoradiotherapy for Women With Locally Advanced Cervical Cancer (CALLA) (CALLA)	Active, not recruiting
3	NCT02423863	Phase 1-2 Study of ADXS11-001 or MEDI4736 Alone or Combo In Cervical or HPV+ Head & Neck Cancer	Active, not recruiting
4	NCT03518606	Metronomic Oral Vinorelbine Plus Anti-PD-L1/Anti-CTLA4 Immunotherapy in Patients With Advanced Solid Tumours (MOVIE)	Recruiting
5	NCT03277482	Durvalumab, Tremelimumab + Radiotherapy in Gynecologic Cancer	Recruiting
6	NCT03833479	TSR-042 as Maintenance Therapy for Patients With High-risk Locally Advanced Cervical Cancer After Chemo-radiation (ATOMICC) (ATOMICC)	Recruiting
7	NCT02725489	Pilot Study of Durvalumab and Vigil in Advanced Women's Cancers	completed not yet results
8	NCT03452332	Stereotactic Body Radiation Therapy, Tremelimumab and Durvalumab in Treating Participants With Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Cancers	No results
9	NCT03439085	DNA Plasmid-encoding Interleukin-12/HPV DNA Plasmids Therapeutic Vaccine INO-3112 and Durvalumab in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Human Papillomavirus Associated Cancers	Recruiting
10	NCT01975831	A Phase 1 Study to Evaluate MEDI4736 in Combination With Tremelimumab	Συμπεριλήφθηκε
11	NCT04504669	First Time in Human Study of AZD8701 With or Without Durvalumab in Participants With Advanced Solid Tumours	
12	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors	Recruiting
13	NCT03019003	Oral Decitabine (ASTX727) and Durvalumab in Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Cancer Patients	Recruiting
14	NCT03051906	Durvalumab, Cetuximab and Radiotherapy in Head Neck Cancer (DUCRO-HN)	irrelevant
15	NCT03162224	Safety and Efficacy of MEDI0457 and Durvalumab in Patients With HPV Associated Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer	irrelevant
16	NCT04262388	A Multi-Cancer, Multi-State, Platform Study of Durvalumab (MEDI4736) and Oleclumab (MEDI9447) in Pancreatic Adenocarcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer and Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck to Correlate Clinical, Molecular and Immunologic Parameters With DNA Methylation (DOME)	withdrawn
17	NCT02551159	Phase III Open Label Study of MEDI 4736 With/Without Tremelimumab Versus Standard of Care (SOC) in Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer (KESTREL)	Active, not recruiting
18	NCT03829007	PD-L1 Imaging to Predict Durvalumab Treatment Response in HNSCC (PINCH)	terminated
19	NCT03737968	Window of Opportunity Trial of Durvalumab (MEDI4736) or Durvalumab/Tremelimumab as Neoadjuvant Chemotherapy to Identify Immune Dynamics in Surgically Resectable Head and Neck Cancer Patients.	Not yet recruiting
20	NCT02499328	Study to Assess MEDI4736 With Either AZD9150 or AZD5069 in Advanced Solid Tumors & Relapsed Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head & Neck	Active, not recruiting "
21	NCT02997332	Durvalumab in Combination With Docetaxel, Cisplatin and 5-FU for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MEDINDUCTION)	irrelevant
22	NCT02369874	Study of MEDI4736 Monotherapy and in Combination With Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in Patients With Head and Neck Cancer (EAGLE)	Completed
23	NCT03292250	Korean Cancer Study Group: Translational biomarker Driven Umbrella Project for Head and Neck (TRIUMPH), Esophageal Squamous Cell Carcinoma- Part 1 (HNSCC)]	irrelevant
24	NCT03691714	Durvalumab (MEDI4736) With Cetuximab in Previously Treated Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	Recruiting
25	NCT03212469	A Trial of Durvalumab and Tremelimumab in Combination With SBRT in Patients With Metastatic Cancer (ABBIMUNE)	No results
25	NCT03258554	Radiation Therapy With Durvalumab or Cetuximab in Treating Patients With Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer Who Cannot Take Cisplatin	Recruiting



26	NCT02318277	A Study of Epacadostat (INCB024360) in Combination With Durvalumab (MEDI4736) in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (ECHO-203)	Completed irrelevant
27	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.	Recruiting
28	NCT02423863	In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral Hiltonol® (Poly-ICLC)	Irrelevant

### Πίνακας με τις τελικές εργασίες που επιλέχθηκαν

Όνομα/ClinicalTrials.gov	Ονόματα συγγραφέων	Έτος δημοσ.
NCT02628067 (KEYNOTE 158)	H.C. Chung, et al	2019
NCT02488759 checkmate 358)	R.W.Naumann, et al	2019
-	K.Tamura, et al	2019
NCT02054806 (KEYNOTE-028)	J.S. Frenel, et al	2017
NCT02257528 (NRG-GY002)	A.D. Santin, et al	2020
NCT02721732	M. Frumovitz, et al	2020
NCT02383212	D.Rischin, et al	2020
NCT02921269	C. Friedman et al	2020
NCT03444376	Jin Won Youn et al	2020
NCT01975831	M. K. Callahan, et al	2017

### 3.2 Τα χαρακτηριστικά των επιλεγμένων μελετών

Ο συνολικός αριθμός των μελετών που αναλύθηκαν είναι 10. Όλες οι μελέτες δημοσίευσαν τα αποτελέσματά τους μέσα στην τελευταία τετραετία, ξεκινώντας με τις μελέτες KEYNOTE-028 και NCT01975831 το 2017. Οι περισσότερες εργασίες, πέντε σε αριθμό, δημοσιεύτηκαν το 2020, ενώ οι υπόλοιπες τρεις δημοσιεύτηκαν το 2019. Η πλειοψηφία των κλινικών μελετών είναι εγγεγραμμένες στην πλατφόρμα ClinicalTrials.gov εκτός από μία, όπως αναφέρεται και στον ανωτέρω πίνακα. Όσον αφορά το είδος των μελετών, επτά από αυτές αφορούν μελέτες φάσεις II και τρεις αφορούν μελέτες φάσης I, ενώ το σύνολο αυτών είναι προοπτικές και ανοικτού τύπου (open label). Μία μελέτη από το σύνολο των μελετών περιλαμβάνει ασθενείς ενός μόνο κέντρου σε αντίθεση με τις υπόλοιπες οι οποίες αφορούν πολυκεντρικές μελέτες. Οι μελέτες οι οποίες διεκπεραιώνονται σε διεθνές επίπεδο είναι οι: KEYNOTE 158, CHECKMATE358, KEYNOTE028. Στις τέσσερις από τις 10 μελέτες ο παράγοντας που βρίσκεται υπό εξέταση είναι η πεμπρολιζουμάμπη (pembrolizumab) ενώ σε άλλες τρεις είναι η νιβολουμάμπη (nivolumab). Στους παράγοντες σεμιπλιμάμπη (cemiplimab), δουρβαλουμάμπη (durvalumab) και ατεζολιζουμάμπη (atezolizumab) αναφέρεται μία μελέτη στο καθένα. Τέλος για τον παράγοντα αβελουμάμπη (avelumab) δεν υπάρχουν μελέτες με αποτελέσματα που να αφορούν την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ωστόσο, εν εξελίξει βρίσκεται σειρά μελετών οι οποίες

πρόκειται να ολοκληρωθούν στα προσεχή έτη και αφορούν στην αποτελεσματικότητα και όχι μόνο στην ασφάλεια των ανωτέρω παραγόντων. Στη συντριπτική πλειοψηφία των μελετών, 9 στις 10, υπάρχει ένα σκέλος μόνο θεραπείας για το υπό εξέταση φάρμακο στον υπό εξέταση πληθυσμό, σε αντίθεση με την μελέτη της σεμιπλιμάμπης NCT02383212 όπου έχει δύο σκέλη θεραπείας που περιλαμβάνουν τη σεμιπλιμάμπη με ή χωρίς την χορήγηση υποκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας.

### **3.3 Τα χαρακτηριστικά των ασθενών**

Σε όλες τις μελέτες οι ασθενείς που επιλέχθηκαν ήταν ασθενείς άνω των 18 ετών με επιβεβαιωμένο (ιστοπαθολογικά ή κυτταρολογικά) καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είτε σε μη χειρουργήσιμο στάδιο της νόσου, είτε μετά από υποτροπή έπειτα από λήψη της ενδεδειγμένης θεραπείας, είτε σε μεταστατικό στάδιο. Οι πιο συχνοί ιστολογικοί τύποι των καρκινωμάτων του τραχήλου σε όλες τις εργασίες ήταν το πλακώδες, τα αδενοκαρκίνωμα και το αδενοπλάκωδες καρκίνωμα. Μόνο σε μία μελέτη, NCT02721732, το σύνολο των ασθενών είχε ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένο μικροκυτταρικό νευροενδοκρινές καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας. Τα συνήθη κριτήρια αποκλεισμού ήταν οι μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, σύγχρονη κακοήθεια, ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος και η πρόσφατη (λιγότερη των δύο εβδομάδων) λήψη κάποιου άλλου μονοκλωνικού αντισώματος. Ο συνολικός αριθμός ασθενών με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που έλαβαν μέρος στις μελέτες είναι 275. Πιο αναλυτικά, οι περισσότεροι συμμετέχοντες βρίσκονται στις μελέτες για το φάρμακο πεμπρολιζουμάμπη, με την KEYNOTE158 να έχει συνολικά 98 συμμετέχοντες, ακολουθούμενη από την KEYNOTE028 η οποία είχε 24 συμμετέχοντες. Για τη νιβολουμάμπη η μελέτη με τους περισσότερους συμμετέχοντες, 25 σε αριθμό, ήταν η GY002 ενώ η CHECKMATE358 και η μελέτη των Tamura, Kenji, et al. είχε 19 και 20 συμμετέχοντες αντίστοιχα. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη για τον παράγοντα σεμιπλιμάμπη ήταν 20 ενώ 11 ήταν οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη για την ατεζολιζουμάμπη. Στην μελέτη με το υπό εξέταση φάρμακο να είναι η δουρβαλουμάμπη συμμετείχαν 15 ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Ο μέσος όρος ηλικίας στις επιλεγμένες μελέτες κυμαίνεται από τα 41έτη, στην μελέτη NCT02721732, έως τα 55 έτη στην μελέτη όπου εξετάστηκε η δράση της σεμιπλιμάμπης. Ενδεικτικά όσον αφορά τις μελέτες με τους περισσότερες συμμετέχοντες η μέση ηλικία ήταν τα 46 έτη στην KEYNOTE 158, τα 42έτη στην KEYNOTE028, τα 51 έτη στην CHECKMATE158, τα 46,6έτη στην GY002. Όσον αφορά τα σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν στις επιλεγμένες μελέτες, οι υπό εξέταση παράγοντες χορηγήθηκαν σαν μονοθεραπεία εκτός από τις περιπτώσεις της σεμιπλιμάμπης που όπως αναφέρθηκε παραπάνω στο δεύτερο σκέλος χορηγήθηκε μαζί με υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία, και την περίπτωση της ατεζολιζουμάμπης όπου το υπό εξέταση φάρμακο χορηγήθηκε μαζί με την μεβεσιζουμάμπη. Επιπροσθέτως, στην μελέτη NCT03444376 η πεμπρολιζουμάμπη χορηγήθηκε μαζί με το θεραπευτικό DNA εμβόλιο GX-188E και στην μελέτη NCT01975831 η δουρβαλουμάμπη χορηγήθηκε μαζί με τον παράγοντα τρεμελιμουμάμπη, ο οποίος αποτελεί μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του CTLA-4. Πιο αναλυτικά η πεμπρολιζουμάμπη χορηγήθηκε σε 200mg ενδοφλεβίως(IV) κάθε τρεις εβδομάδες για δύο έτη ή έως προόδου της νόσου, μη

ανοχής ή απόφασης του θεράποντος στις μελέτες NCT02721732, KEYNOTE 158 και στην μελέτη NCT03444376 όπου συγχρηγήθηκε με 2mg από τον παράγοντα GX-188E στις εβδομάδες Νο1, 2, 4, 7, 13 και 19. Στην μελέτη KEYNOTE028 η δοσολογία της πεμπρολιζουμάμπης διαμορφώθηκε στα 10mg/kg κάθε δύο εβδομάδες. Όσον αφορά την νιβολουμάμπη, χρησιμοποιήθηκε σε δόση 240mg ενδοφλεβίως(IV) κάθε δύο εβδομάδες έως δύο έτη ή έως προόδου της νόσου, μη ανοχής, απόφασης του θεράποντος, στις μελέτη των Tamura K. Et al και στην CHECKMATE358. Η δόση της νιβολουμάμπης στην GY002 ήταν 3mg/kg κάθε δύο εβδομάδες ενδοφλεβίως για τέσσερις δόσεις, ακολουθούμενη από 42 επιπρόσθετες δόσεις. Στην μελέτη φάσης I, NCT02383212, η σεμιπλιμάμπη χορηγήθηκε ως εξής: 3mg/kg ενδοφλεβίως κάθε δύο εβδομάδες έως 48 εβδομάδες για το σκέλος της μονοθεραπείας και 3mg/kg ενδοφλεβίως κάθε δύο εβδομάδες έως 48 εβδομάδες συνδυασμένη με υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία για το δεύτερο σκέλος με 9Gy x3 για πάνω από μία εβδομάδα ξεκινώντας μία εβδομάδα μετά την πρώτη ημέρα χορήγησης σεμιπλιμάμπης. Στην μελέτη NCT02921269 η ατεζολιζουμάμπη χορηγήθηκε σε δόση 1200mg ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες μαζί με μπεβασιζουμάμπη 15mg/kg ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες. Η δουβαλουμάμπη στην κοορτή ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας χορηγήθηκε σε δοσολογία 10mg/kg κάθε 2 εβδομάδες για 13 κύκλους θεραπείας ή 1500mg κάθε 4 εβδομάδες για 12 κύκλους θεραπείας και τρεμελιμουμάμπη σε δοσολογία 1mg/kg ή 75mg κάθε 4 εβδομάδες για 4 κύκλους ενδοφλεβίως για πάνω από 60 λεπτά έγχυσης και με διαφορά τουλάχιστον 60 λεπτών μεταξύ των εγχύσεων των 2 φαρμάκων.

Σημαντική πληροφορία στη διαδικασία προσδιορισμού των χαρακτηριστικών των ασθενών είναι η έκφραση PD-L1 των κυττάρων του όγκου και η ταξινόμησή τους σε PD-L1 (+) θετικούς ασθενείς ή σε PD-L1 (-) αρνητικούς ασθενείς. Σε όλες τις μελέτες πλην της μελέτης που περιλαμβάνει τον παράγοντα σεμιπλιμάμπη και αυτής που περιλαμβάνει τον παράγοντα δουρβαλουμάμπη, έγινε προσδιορισμός των PD-L1 θετικών όγκων με διάφορες τεχνικές. Συνολικά 183 ασθενείς που συμμετείχαν στις επιλεγμένες μελέτες χαρακτηρίστηκαν ως PD-L1(+) θετικοί. Πιο αναλυτικά 132 ασθενείς συμμετείχαν σε μελέτες όπου το υπό εξέταση φάρμακο ήταν η πεμπρολιζουμάμπη, 48 ασθενείς η νιβολουμάμπη και 3 η ατεζολιζουμάμπη. Στην μελέτη NCT02383212 για την σεμιπλιμάμπη οι ασθενείς επιλέχθηκαν ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου και θετικότητας του παράγοντα PD-L1. Στην μελέτη όπου συγχρηγήθηκε δουρβαλουμάμπη με τρεμελιμουμάμπη δεν έγινε προσδιορισμός έκφρασης PD-L1.

### **3.3 Αποτελέσματα των μελετών**

Για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης της νόσου στην θεραπεία όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν τα κριτήρια Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RESIST 1.1). Η αξιολόγηση των ασθενών έγινε στα χρονικά διαστήματα που ορίζονταν από το πρωτόκολλο της κάθε μελέτης. Το μέσο follow up των ασθενών διέφερε σημαντικά ανάλογα την μελέτη. Το μικρότερο μέσο follow up παρατηρήθηκε στην μελέτη NCT02383212 όπου το πρώτο σκέλος ασθενών παρακολουθήθηκε κατά μέσο όρο για 5,6 μήνες ενώ το δεύτερο σκέλος ασθενών για 3,7 μήνες. Η μελέτη GY002 είχε το μεγαλύτερο μέσο follow up στους 32 μήνες. Ακολούθησαν οι μελέτες CHECKMATE358 με 19,2 μήνες, η KEYNOTE028 με 11 μήνες, η KEYNOTE158 με 10,2 μήνες, η μελέτη των Tamura et al με 8,6 μήνες και η μελέτη

NCT03444376 με 6,2 μήνες μέσο follow up. Για τις εναπομείναντες τρεις μελέτες οι οποίες δεν αναφέρθηκαν, δεν είναι διαθέσιμο το μέσο follow up. Το objective response rate(ORR)-ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης στις κλινικές μελέτες για την πεμπρολιζουμάμπη κυμάνθηκε ως εξής:

-17% χρησιμοποιώντας ένα διάστημα εμπιστοσύνης CI=95%, με τέσσερις ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν μερική ανταπόκριση της νόσου στην μελέτη KEYNOTE028.

-12,2% (CI=95%) για το σύνολο των ασθενών και 14,6% (CI=95%) για τους PD-L1(+) ασθενείς στην KEYNOTE 158.

-42% στην NCT03444376 μαζί με την χορήγηση GX-188E.

Στην μελέτη με τους μικροκυτταρικούς νευροενδοκρινείς όγκους του τραχήλου NCT02721732 δεν είναι διαθέσιμο το ORR καθώς κανένας από τους ασθενείς δεν παρέμεινε χωρίς πρόοδο νόσου την 27<sup>η</sup> εβδομάδα, όπου είχε οριστεί σαν πρωτεύον καταληκτικό σημείο. Όσον αφορά τη νιβολουμάμπη τα ποσοστά ήταν καλύτερα με 26,3% ORR στην μελέτη CHECKMATE358 με διάστημα εμπιστοσύνης CI=95%. Στην μελέτη των Tamura et al το ποσοστό ORR είναι παρόμοιο, στο 25%, με τη διαφορά ότι χρησιμοποιείται 80% διάστημα εμπιστοσύνης(CI). Στην μελέτη GY002 καταγράφηκε ένας ασθενής με μερική ανταπόκριση, ενώ το 36% (CI=90%) των ασθενών εμφάνισαν σταθερή νόσο, ποσοστά που σημειώνονται αρκετά μικρότερα σε σχέση με τη μελέτη CHECKMATE358. Στην μελέτη με το υπό εξέταση φάρμακο να είναι η σεμιπλιμάμπη, το ORR ήταν 10% και για τα 2 σκέλη θεραπείας με διάστημα εμπιστοσύνης(CI) 95%, ενώ στον συνδυασμό ατεζολιζουμάμπης με μπεβασιζουμάμπη δεν παρατηρήθηκε κανένας ασθενής με ανταπόκριση της νόσου στη θεραπεία (0%). Στην μελέτη φάσης I όπου συγχρηγήθηκε δουρβαλουμάμπη με τρεμελιμουμάμπη, από τους 15 ασθενείς, ένας εμφάνισε πλήρη ανταπόκριση ενώ άλλοι τρεις εμφάνισαν μερική ανταπόκριση της νόσου στη θεραπεία.

Αναλύοντας τις επιλεγμένες μελέτες παρατηρούνται διακυμάνσεις στο median (PFS) Progression free survival - μέσο διάστημα ελεύθερο νόσου. Αναφορικά με την πεμπρολιζουμάμπη, στην KEYNOTE 158, το μέσο PFS είναι 2,1 μήνες με CI=95% για τον συνολικό πληθυσμό των ασθενών καθώς και για τους PD-L1(+) ασθενείς κάτι που συνάδει με την μελέτη KEYNOTE028 όπου το μέσο PFS είναι 2 μήνες (CI=95%). Στην μελέτη NCT02721732 όπου ο πληθυσμός που εξετάζεται είναι ασθενείς με μικροκυτταρικό νευροενδοκρινή όγκο του τραχήλου, το μέσο PFS είναι επίσης 2,1 μήνες(CI=95%) ενώ τέλος στην μελέτη NCT03444376 όπου συγχρηγείται ο παράγοντας GX-188E, το PFS είναι 4,9μήνες (CI=95%). Συνεχίζοντας την ανάλυση με τον παράγοντα νιβολουμάμπη, παρατηρείται ότι το μεγαλύτερο μέσο PFS αφορούσε στην μελέτη των Tamura et al στους 5,6 μήνες με CI=80% . Ακολουθεί η μελέτη CHECKMATE358 με μέσο PFS τους 5,1 μήνες (CI=95%). Η μελέτη GY002 είχε το μικρότερο μέσο PFS ίσο με 3,5μήνες (CI=90%). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι προαναφερόμενες μελέτες, οι οποίες εξετάζουν την νιβολουμάμπη, χρησιμοποιούν διαφορετικά διαστήματα εμπιστοσύνης. Στην μελέτη NCT02383212 όπου το υπό εξέταση φάρμακο είναι η σεμιπλιμάμπη το μέσο PFS για το 1<sup>ο</sup> και το 2<sup>ο</sup> σκέλος της μελέτης ήταν 11,2μήνες και 6,4μήνες (CI=95%) αντίστοιχα. Η ατεζολιζουμάμπη σε συνδυασμό με την μπεβασιζουμάμπη στη μελέτη NCT02921269 είχαν σαν αποτέλεσμα μέσο PFS μόλις στους 2,9μήνες. Όσον αφορά την δουρβαλουμάμπη σε συνδυασμό με την τρεμελιμουμάμπη, υπολογίζεται το μέσο PFS στους 1,9 μήνες (58ημέρες). Η συνολική

επιβίωση (OS-Overall Survival) των ασθενών που έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη σαν μονοθεραπεία ήταν 11μήνες (CI=95%) στην μελέτη KEYNOTE028, στην οποία επισημαίνεται πως όλοι οι ασθενείς ήταν PD-L1(+). Στην KEYNOTE158 το OS ήταν 9,4 μήνες (CI=95%) για τον συνολικό πληθυσμό της μελέτης και 11 μήνες στην υποομάδα των PD-L1(+) ασθενών. Στην μελέτη για τους ασθενείς με νευροενδοκρινείς όγκους του τραχήλου της μήτρας, το OS δεν είναι διαθέσιμο ενώ αναφέρεται πως τη στιγμή της ανάλυσης όλοι οι ασθενείς είχαν αποβιώσει, ενώ στην μελέτη NCT03444376 με την συγχορήγηση GX-188E το OS ήταν αυξημένο στους 10,2μήνες (CI=95%). Για την νιβολουμάμπη η μελέτη CHECKMATE358 επέτυχε OS στους 21,9 μήνες(CI=95%) ενώ στην μελέτη GY002 παρουσιάζεται το OS στους 14,5 μήνες με CI=90%. Στην μελέτη των Tamura et al η συνολική επιβίωση δεν είναι διαθέσιμη. Το σκέλος της μονοθεραπείας με σεμιμπλιμάμπη στη μελέτη NCT02383212 είχε συνολική επιβίωση 10,3 μήνες με CI=95% ενώ το σκέλος με το συνδυασμό της ακτινοθεραπείας είχε συνολική επιβίωση 8 μήνες. Στη μελέτη NCT02921268 το OS που επιτεύχθηκε με την συγχορήγηση ατεζολίζουμάμπης και μπεβασιζουμάμπης ήταν μόλις 8,9μήνες. Τέλος στην μελέτη NCT01975831 ο συνδυασμός δουρβαλουμάμπης με την τρεμελιμουμάμπη στην κοορτή του τραχήλου της μήτρας είχαν σαν αποτέλεσμα OS ίσο με 19,4μήνες (583 ημέρες).

### **3.4 Αποτελέσματα αναφορικά με την ασφάλεια**

Όλες οι θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν στις επιλεγμένες μελέτες ήταν καλώς ανεκτές. Πιο συγκεκριμένα για την πεμπρολιζουμάμπη, στις τρεις μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε σαν μονοθεραπεία παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 1 και 2 στους περισσότερους ασθενείς. Οι συνηθέστερες ήταν το αίσθημα κόπωσης, το οποίο παρατηρήθηκε σε ποσοστά 8% στην KEYNOTE028, 9,2% στηνKEYNOTE158 και σε δύο από τους έξι ασθενείς (29%) της μελέτης NCT02721732. Ο υποθυρεοειδισμός και μειωμένη όρεξη παρατηρήθηκαν στο 10,2% και 9,2% των ασθενών αντιστοίχως στην μελέτη KEYNOTE158 ενώ στην μελέτη KEYNOTE 028, το 21% των ασθενών εμφάνισαν εξάνθημα και το 17% εμφάνισαν πυρετό. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4, από τις τρεις μελέτες μονοθεραπείας με πεμπρολιζουμάμπη μόνο στην KEYNOTE158 αναφέρεται η εμφάνιση 4<sup>ου</sup> βαθμού αύξηση της AST- ασπαρτική αμινοτρασφεράνη(AST) σε δύο ασθενείς. Στην μελέτη KEYNOTE028 πέντε ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και δύο από αυτούς σταμάτησαν τη θεραπεία λόγω αυτών – ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν Guillain barre syndrome και κολίτιδα. Στην μελέτη KEYNOTE158 12 ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και 4 ενώ τέσσερις ήταν οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω αυτών. Ενδεικτικά τρεις ασθενείς εμφάνισαν 3<sup>ου</sup> βαθμού αύξηση της οξαλοξικής τρανσαμινάσης (ALT) ενώ παρενέργειες όπως φαρμακευτική ηπατίτιδα και αντιδράσεις στο δέρμα 3<sup>ου</sup> βαθμού εμφάνισαν δύο ασθενείς στην καθεμία. Δεν υπήρξαν θάνατοι που να συνδέονται με τη θεραπεία. Στην μελέτη των ασθενών με νευροενδοκρινές καρκίνωμα τραχήλου αναφέρονται επίσης δύο περιπτώσεις ασθενών που εμφάνισαν 3<sup>ου</sup> βαθμού αύξηση AST/ALT και αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης. Στην μελέτη NCT03444376 με την συγχορήγηση GX-188E, 16 ασθενείς (44%) εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία οποιουδήποτε βαθμού και

τέσσερις (11%) είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Η νιβολουμάμπη όπως φαίνεται από τις μελέτες, αποτελεί έναν ασφαλή παράγοντα. Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη CHECKMATE358 οι περισσότεροι ασθενείς, 63,2%, εμφάνισαν κάποια αντίδραση στη θεραπεία αλλά μόλις οι τέσσερις από αυτούς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της μελέτης αυτής, ήταν το διαρροϊκό σύνδρομο και το αίσθημα κόπωσης. Στις αντιδράσεις 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού περιλαμβάνεται η πνευμονίτιδα, η οποία εμφανίστηκε σε έναν ασθενή ο οποίος διέκοψε και την θεραπεία εξαιτίας αυτής. Παρόμοιο προφίλ ασφάλειας εμφανίζει η νιβολουμάμπη στη μελέτη GY002 όπου οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 1-2. Οι συχνότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι διαταραχές του γαστρεντερικού και του μυοσκελετικού συστήματος. Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες μικρού βαθμού, έξι από τους ασθενείς εμφάνισαν αντιδράσεις 3<sup>ου</sup> βαθμού, με αποτέλεσμα ένας ασθενής να διακόψει την θεραπεία λόγω ηπατικής τοξικότητας. Επιπροσθέτως δύο ασθενείς της μελέτης GY002 εμφάνισαν αμυλασαιμία και υπερχοληρυθριναιμία 4<sup>ου</sup> βαθμού. Στην μελέτη των Tamura K et al η νιβολουμάμπη συνδέεται συχνότερα με εμφάνιση υποθυρεοειδισμού (15%), κνησμού (15%) και αύξηση ALT (15%) βαθμού 1-2, ενώ τρεις ασθενείς εμφάνισαν αύξηση λιπάσης αίματος, αύξηση γ-gt αίματος και εξάνθημα βαθμού 3-4. Όσον αφορά τη σεμιπλιμάμπη εννέα από τους 10 ασθενείς της μονοθεραπείας και όλοι οι ασθενείς του δεύτερου συνδυαστικού σκέλους εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού. ενώ το 40%(4/10) των ασθενών και στα 2 σκέλη εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού>3. Ένας θάνατος καταγράφηκε λόγω πνευμονίτιδας στο 2<sup>ο</sup> σκέλος της μελέτης και συσχετίστηκε με την θεραπεία. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες εκδηλώσεις ήταν το διαρροϊκό σύνδρομο, το αίσθημα κόπωσης και η υποκαλαιμία. Στην μελέτη NCT02921269 το 36,4% των ασθενών εμφάνισαν σοβαρού βαθμού 3-4 ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην ατεζολιζουμάμπη αποδόθηκε η αραχνοειδίτιδα που εμφανίστηκε σε έναν ασθενή και δεν υπήρχαν άλλες εκδηλώσεις σοβαρού βαθμού που να αποδόθηκαν στην ατεζολιζουμάμπη. Οι υπόλοιπες αντιδράσεις έρχονταν σε συμφωνία με ήδη δημοσιευμένες ανεπιθύμητες ενέργειες της μεβεσισουμάμπης. Στην μελέτη NCT01975831, όλοι οι ασθενείς που έλαβαν δουρβαλουμάμπη σε συνδυασμό με τρεμελιμουμάμπη εμφάνισαν κάποιου βαθμού ανεπιθύμητες ενέργειες. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφάνισαν οι 8/15 ασθενείς (53,3%) και δύο από αυτούς αναγκάστηκαν να διακόψουν τη λήψη της θεραπείας. Οι συχνότερες από αυτές ανεπιθύμητες ενέργειες, που εμφανίστηκαν δηλαδή σε πάνω από έναν ασθενή ήταν το κοιλιακό άλγος (20%), ναυτία (13,3) και διάρροιες (13,3%).

### **3.5 Αποτελέσματα ανά μελέτη**

Η μελέτη KEYNOTE028 σχεδιάστηκε με σκοπό να διερευνήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της πεμπρολιζουμάμπης σε είκοσι διαφορετικούς καρκινικούς όγκους. Το 2017 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της κοορτής των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν υποτροπιάσει αφού είχαν λάβει τουλάχιστον μία θεραπεία. Οι ασθενείς που εξαιρέθηκαν είχαν λάβει μονοκλωνικά αντισώματα σε χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων. Συνολικά στην μελέτη συμμετείχαν 24

ασθενείς οι οποίοι ήταν όλοι PD-L1(+). Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 42 έτη ενώ το 92% είχαν ήδη λάβει ακτινοθεραπεία και το 63% τουλάχιστον δύο ή παραπάνω σχήματα χημειοθεραπείας. Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, παρατηρήθηκαν τέσσερις ασθενείς με μερική ανταπόκριση στη θεραπεία, 3 ασθενείς με σταθερή νόσο και 16 ασθενείς με πρόοδο νόσου. Το ORR υπολογίστηκε στο 17%(CI=95%) και η μέση συνολική επιβίωση στους 11 μήνες. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν ενθαρρυντικά για τους PD-L1 θετικούς όγκους του τραχήλου της μήτρας. Στην μελέτη KEYNOTE 158, η οποία είναι μία εν εξελίξει μελέτη, η έρευνα της αποτελεσματικότητας της πεμπρολιζουμάμπης σε διάφορα είδη καρκινωμάτων συνεχίζεται. Το 2020 δημοσιεύθηκαν τα ενδιάμεσα αποτελέσματα της κοορτής που αφορούσε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Πρόκειται για μελέτη φάσης τύπου II στην οποία συμμετείχαν 98 ασθενείς με υποτροπή της νόσου μετά από τουλάχιστον μία γραμμή θεραπείας από 17 χώρες. Οι 82 από αυτούς (83,7%) ήταν ασθενείς PD-L1(+). Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 2,9μήνες. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 46 έτη και το 86,7% είχαν λάβει προηγουμένως ακτινοθεραπεία. Από τους 98 ασθενείς στους 3 παρατηρήθηκε ολική ανταπόκριση στη θεραπεία και στους 9 παρατηρήθηκε μερική ανταπόκριση σημειώνοντας ORR(CI=95%) στο 12,2%. Αξίζει να αναφερθεί ότι στη μελέτη αυτή, όλοι οι ασθενείς που εμφάνισαν ανταπόκριση στη θεραπεία ήταν PD-L1(+), σχηματίζοντας ένα ORR για την υποομάδα αυτή των ασθενών στο 14,6%. Η μέση συνολική επιβίωση ήταν 9,4μήνες(CI=95%) ενώ στους PD-L1(+) ασθενείς το μέσο OS ήταν 11(CI=95%) μήνες. Γεγονός που συμφωνούσε με τα αποτελέσματα της μελέτης KEYNOTE 028. Η μελέτη NCT02721732 είναι μία μονοκεντρική μελέτη που είχε σαν στόχο την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της πεμπρολιζουμάμπης σε 10 σπάνια καρκινώματα. Το 2020 παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα της κοορτής του μικροκυτταρικού νευροενδοκρινούς καρκινώματος του τραχήλου της μήτρας. Όλοι οι ασθενείς είχαν εμφανίσει υποτροπή τους τελευταίους 6 μήνες ενώ ελάμβαναν την δεδομένη θεραπεία. Έξι ασθενείς συμμετείχαν στη μελέτη ανεξαρτήτως θετικότητας PD-L1. Από αυτούς μόνο ένας ασθενής εμφάνισε σταθερή νόσο στις 6 εβδομάδες follow up, ωστόσο 10 εβδομάδες μετά εμφανίστηκε με 40% αύξηση στο μέγεθος του όγκου. Τα νευροενδοκρινή καρκινώματα του τραχήλου συνδέονται με κακή πρόγνωση ακόμη και σε αρχικά στάδια (J.G Cohen 2010), ωστόσο στη μελέτη αυτή η θεραπεία δεν φάνηκε να έχει κάποιο όφελος για τους ασθενείς. Η μελέτη NCT03444376 είναι μία μελέτη φάσης II, ανοικτού τύπου που διενεργήθηκε σε διάφορα κέντρα της Νοτίου Κορέας. Σκοπός της αποτελεί η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και την ασφάλειας του θεραπευτικού εμβολίου GX188E σε συνδυασμό με τη χορήγηση πεμπρολιζουμάμπης σε ασθενείς με HPV16/18 θετικούς. Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη έπρεπε να έχουν ιστολογικά επιβεβαιωμένη ύπαρξη HPV16 ή HPV18. Για την μελέτη στρατολογήθηκαν 36 ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας τα 51 έτη, από τους οποίους οι 26 (72%) ήταν θετικοί στον HPV16 και ένας ασθενείς βρέθηκε θετικός και τους δύο τύπους του ιού. Από τους 36 ασθενείς μόνο οι 26 συμπεριλήφθηκαν στα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης διότι αυτοί μόνο έλαβαν τουλάχιστον 45 ημέρες θεραπείας. Με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1, 11 από τους 26 ασθενείς εμφάνισαν ολική ή μερική ανταπόκριση της νόσου (ORR 42% CI=95%). Από αυτούς τους ασθενείς που σημείωσαν ανταπόκριση στην θεραπεία, οι 10 ήταν PD-L1(+) ασθενείς. Η μέση συνολική επιβίωση διαμορφώθηκε στους 10,2 μήνες και το μέσα PFS στους 4,9 μήνες. Η ανάλυση για τις ανεπιθύμητες ενέργειες οφειλόμενες στη θεραπεία έγινε στον συνολικό

πληθυσμό των ασθενών, δηλαδή 36 ασθενείς. Οι ασθενείς οι οποίοι διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν δύο, ενώ τέσσερις ήταν οι ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4. Σε αυτούς παρατηρήθηκε ένας ασθενής με περικαρδιακή συλλογή 3<sup>ου</sup> βαθμού, ένας με υπερκαλιαιμία 3<sup>ου</sup> βαθμού, ένας με αύξηση της ALT 3<sup>ου</sup> βαθμού και ένας συγκοπτικά επεισόδια 3<sup>ου</sup> βαθμού. Από αυτούς τους ασθενείς που εμφάνισαν 3<sup>ου</sup> βαθμού ανεπιθύμητες ενέργειες, ένας εμφάνισε και 4<sup>ου</sup> βαθμού αύξηση ALT. Ωστόσο συνολικά φαίνεται να είναι μία ασφαλής θεραπεία καθώς κυρίως παρατηρήθηκαν εκδηλώσεις 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> βαθμού. Η μελέτη CHECKMATE358 είναι μία ενεργής μελέτη, στην οποία μελετάται η νιβολουμάμπη ως μονοθεραπεία και ως συνδυαστική θεραπεία σε καρκινώματα που συνδέονται με ιούς. Το 2020 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματά της για τους υποτροπιάζοντες και μεταστατικούς καρκίνους του τραχήλου, του αιδοίου και του κόλπου, για το σκοπό της παρούσας εργασίας όμως αναλύονται μόνο τα αποτελέσματα αναφορικά με τον καρκίνο του τράχηλου της μήτρας. Συνολικά συμμετείχαν 19 ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα τραχήλου από τους οποίους οι 15 ήταν θετικοί σε test ανίχνευσης του ιού HPV και οι 16 ήταν PD-L1(+). Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 51 έτη και το 78,9% των ασθενών είχαν λάβει συστηματική θεραπεία για μεταστατική νόσο. Το ORR υπολογίστηκε στο 26,3% (CI=95%) (5 ασθενείς με μερική/ολική ανταπόκριση στη θεραπεία) από τους οποίους οι 3 είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε χειρουργική θεραπεία και ακτινοθεραπεία ενώ οι άλλοι 2 είχαν υποβληθεί σε συστηματική θεραπεία. Η μέση συνολική επιβίωση των ασθενών ήταν 21,9% με αρκετά υψηλό μέσο χρόνο follow up, στους 19,2 μήνες(CI=95%). Στην μελέτη GY002, όπου χρησιμοποιήθηκε η νιβολουμάμπη σαν μονοθεραπεία, οι ασθενείς είχαν επίσης υποστεί καταγεγραμμένη υποτροπή με τουλάχιστον μία συστηματική θεραπεία στο δυναμικό τους. Για τη μελέτη αυτή στρατολογήθηκαν συνολικά 25 ασθενείς με πλακώδες, αδenoπλακώδες και αδenoκαρκίνωμα του τραχήλου. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 45 έτη και οι ασθενείς βρίσκονταν στο III/IV στάδιο της νόσου, με το 90% αυτών να έχουν ήδη λάβει ακτινοθεραπεία. Θετικοί για PD-L1 ήταν οι 17 ασθενείς. Παρατηρήθηκε μόλις 1 ασθενής με μερική ανταπόκριση στη θεραπεία ενώ σε άλλους 3 ασθενείς παρατηρήθηκαν μείωση των παθολογικών εστιών τους που ωστόσο μέσα στις επόμενες εβδομάδες εμφάνισαν πρόοδο νόσου. Η μέση συνολική επιβίωση των ασθενών ήταν 14,5(CI=90%) μήνες ενώ δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση αναφορικά με την έκφραση PD-L1 του όγκου των ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν κατάφεραν να επαληθεύσουν αυτά της μελέτης CHECKMATE358. Οι Tamura K. et al σχεδίασαν μία πολυκεντρική μελέτη με Ιάπωνες ασθενείς προς διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της νιβολουμάμπης σε ασθενείς με καρκίνο της μήτρας. Τα αποτελέσματα που παρατίθενται αφορούν υποανάλυση που έγινε για τους ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Στη μελέτη στρατολογήθηκαν ασθενείς με υποτροπιάζοντα καρκίνο του τραχήλου και είχαν λάβει τουλάχιστον ένα σχήμα χημειοθεραπείας για υποτροπή/προχωρημένη νόσο. Οι ασθενείς που εξαιρέθηκαν είχαν λάβει ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες τις τελευταίες 28 ημέρες. Συνολικά εντάχθηκαν 20 ασθενείς από τους οποίους τα περισσότερα αφορούσαν σε πλακώδη καρκινώματα του τραχήλου και εκ των οποίων οι 15 ήταν PD-L1(+). Ο μέσος όρος ηλικιών ήταν τα 50 έτη. Η στατιστική ανάλυση έγινε σε διαστήματα εμπιστοσύνης 80% και παρατηρήθηκε ORR στο 25% (5 ασθενείς με ανταπόκριση της νόσου) από τους οποίους και οι πέντε ήταν PD-L1(+). Ο μέσος χρόνος PFS ήταν 5,6μήνες. Τα αποτελέσματα αυτά συνάδουν



με την μελέτη CHECKMATE358 και τις μελέτες KEYNOTE58 και 028. Όσον αφορά την μελέτη NCT02383212 διενεργήθηκε με σκοπό την ανάδειξη της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της σεμιπλιμάμπης σαν μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Τα κριτήρια εισαγωγής περιελάμβαναν νόσο ανθεκτική σε χημειοθεραπεία με πλατίνα και ταξάνη. Η μελέτη εξελίχθηκε σε 2 σκέλη, με και χωρίς τον συνδυασμό ακτινοθεραπείας. Στο σκέλος της συνδυαστικής θεραπείας εντάσσονταν ασθενείς για τους οποίους παρηγορητική ακτινοθεραπεία είχε ήδη προγραμματιστεί στο πλαίσιο της θεραπείας τους. Συνολικά συμμετείχαν 20 ασθενείς στη μελέτη, από 10 ασθενείς για το κάθε σκέλος θεραπείας ανεξαρτήτως ιστολογικής διάγνωσης, αν και η πλειοψηφία των ασθενών είχαν πλακώδες καρκίνωμα(10/20) ή αδenoκαρκίνωμα(8/20). Από το κάθε σκέλος θεραπείας, ένας ασθενής εμφάνισε μερική ανταπόκριση ενώ 3 από το σκέλος της μονοθεραπείας και 5 από το σκέλος της συνδυαστικής εμφάνισαν σταθερή νόσο. Την στιγμή cut off όπου συλλέχθηκαν τα δεδομένα όλοι οι ασθενείς είχαν διακόψει τη θεραπεία κυρίως λόγω προόδου της νόσου. Δεν υπήρχε βελτίωση στην αύξηση της ανταπόκρισης της νόσου με τον συνδυασμό ακτινοθεραπείας ενώ οι ασθενείς με ανταπόκριση είχαν πλακώδες καρκίνωμα. Η μελέτη (NCT02921269) αποτέλεσε την πρώτη μελέτη αναφορικά με τη δραστηριότητα της ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με την μπεβασιζουμάμπη, δηλαδή του συνδυασμού ενός αντιαγγειογεννητικού με έναν ανοσοτροποποιητικό παράγοντα. Οι προϋποθέσεις εισαγωγής στην μελέτη προϋπέθεταν ότι οι ασθενείς θα είχαν υποτροπιάσει μετά από τουλάχιστον μία θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη. Στη μελέτη εντάχθηκαν 11 ασθενείς από τους οποίους κανένας δεν είχε ανταπόκριση στη θεραπεία καταλήγοντας σε ORR 0%. Η μελέτη NCT01975831 εξετάζει τον συνδυασμό δουρβαλουμάμπης με τρεμελιμουμάμπη και είναι μία πολυκεντρική μελέτη φάσης I με κλιμάκωση της δόσης και φάση επέκτασης σε διάφορους συμπαγείς όγκους. Για τον σκοπό της παρούσας εργασίας παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από την επέκταση της μελέτης στους ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Οι ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου οι οποίοι στρατολογήθηκαν για την μελέτη αυτή ήταν 15, με μέσο όρο ηλικίας τα 53 έτη. Όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά μόνο δύο διέκοψαν τη θεραπεία για το λόγο αυτό. Οι συχνότερες ήταν μικρής βαρύτητας συμπτωμάτων καθιστώντας τον συνδυασμό αυτών των δύο φαρμάκων, ανεκτή θεραπεία. Μετά από ενδελεχή έρευνα δεν αναγνωρίστηκαν μελέτες με αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της αβελουμάμπης σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

## 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### 4.1 PD-1/PD-L1 αναστολείς στην σημερινή κλινική πρακτική

Από τις αρχές το 21<sup>ο</sup> αιώνα είναι γνωστή η σημασία των σημείων ελέγχων (immune checkpoints) και συγκεκριμένα το μονοπάτι προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου PD-1. Η αλληλεπίδραση των συνδετών PD-L1 και PD-L2 με τον υποδοχέα, παρέχει ανασταλτικά σήματα που ρυθμίζουν την ισορροπία ενεργοποίησης των T-κυττάρων διαδραματίζοντας εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των αυτοάνοσων νοσημάτων (Francisco, L. M 2010). Το μονοπάτι αυτό έχει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της άμυνας του ξενιστή, που στοχεύει στην εξάλειψη μικροβιακών παθογόνων και όγκων, καθώς επίσης και στην εξάλειψη διάφορων στρατηγικών που χρησιμοποιούν οι παθογόνοι μικροοργανισμοί και οι όγκοι με σκοπό εισβάλουν στο ανοσοποιητικό σύστημα (Okazaki, T., & Honjo, T. 2007). Παρά το γεγονός ότι εδώ και πάνω από μία δεκαετία το ενδιαφέρον έχει στραφεί στους αναστολείς των σημείων ελέγχου, φαίνεται πως η τελευταία πενταετία ήταν καθοριστική και έφερε στο προσκήνιο τους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες και τη χρήση τους ως θεραπευτικό μέσο σε διάφορους συμπαγείς όγκους. Όπως φαίνεται και από τα αποτελέσματα στην παρούσα εργασία, τα αποτελέσματα των μελετών που διερευνούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των PD-1/PD-L1 αναστολέων στους ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας δημοσιεύτηκαν την τελευταία τετραετία. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι η χρήση αυτών των παραγόντων στην θεραπεία του καρκίνου είναι ένα επίκαιρο και ύψιστης σημασίας θέμα για την επιστημονική κοινότητα.

Η πεμπρολιζουμάμπη είναι ένας παράγοντας που έλαβε έγκριση για πρώτη φορά από τον Οργανισμό Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ (FDA) στις 4.09.2014 για την θεραπεία ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα, οι οποίοι ήταν θετικοί στην μετάλλαξη BRAF. Έκτοτε πήρε έγκριση και για άλλες ενδείξεις όπως είναι το λέμφωμα Hodgkin, ο μεταστατικός μη πλακώδης μη μικροκυτταρικός όγκος του πνεύμονα, το προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, το μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου ενώ στις 12.06.2018 έλαβε έγκριση για τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, οι οποίοι υποτροπίασαν μετά τη λήψη χημειοθεραπείας και είναι PD-L1 θετικοί (Vaddepally, R. K. 2020). Αυτή η απόφαση λήφθηκε με βάση τα αποτελέσματα από την μελέτη KEYNOTE158 και είναι ο μόνος ανοτροποποιητικός PD-1/PD-L1 παράγοντας που έχει εγκριθεί για την θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η νιβολουμάμπη είναι ένα φάρμακο που έλαβε έγκριση για πρώτη φορά από τον Οργανισμό Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ (FDA) στις 04.03.2015 για τους ασθενείς με μη πλακώδες μη μικροκυτταρικό όγκο του πνεύμονα οι οποίοι υποτροπίασαν μετά από χημειοθεραπεία με πλατίνα. Έκτοτε πήρε έγκριση και για άλλες ενδείξεις όπως το μεταστατικό μελάνωμα, το λέμφωμα Hodgkin, το μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, το μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής τραχήλου. Η σεμιπλιμάμπη έλαβε έγκριση από τον FDA στις 28.09.2018 με ένδειξη για τους ασθενείς με τοπικά προχωρημένους, μεταστατικούς δερματικούς όγκους πλακωδών κυττάρων που δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική αντιμετώπιση ή ακτινοβολία (Vaddepally, R. K. 2020). Η αβελουμάμπη εγκρίθηκε για πρώτη φορά στις 18.11.2015 για τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα κυττάρων Merckel και τον Μάιο του 2017 εγκρίθηκε και

για το μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα σε συνδυασμό με την αξιτινίμη, ως εναλλακτική της πεμπρολιζουμάμπης. Η δουρβαλουμάμπη έλαβε έγκριση από τον FDA στις 17.02.2016 με ένδειξη για τους ασθενείς με μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης ενώ έπειτα έλαβε έγκριση και για τη θεραπεία μη χειρουργήσιμων μη πλακώδων μη μικροκυτταρικών όγκων του πνεύμονα σταδίου III (Vaddepally, R. K. 2020). Τέλος η ατεζολιζουμάμπη έλαβε για πρώτη φορά έγκριση από τον FDA στις 18.05.2016 για ασθενείς με μεταστατικό ή προχωρημένο ουροθηλιακό καρκίνωμα ουροδόχου κύστης που υποτροπίασαν μετά τη λήψη χημειοθεραπείας. Έκτοτε έλαβε έγκριση για ασθενείς με μεταστατικό μη πλακώδες μικροκυτταρικό όγκο του πνεύμονα και για ασθενείς με μη εξαιρέσιμο triple negative καρκίνο του μαστού PD-L1(+) σε συνδυασμό με πακλιταξέλη (Vaddepally, R. K. 2020).

#### **4.2 Υπάρχουσα θεραπεία για μεταστατικό/υποτροπιάζοντα καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και αναστολείς PD-1**

Όπως προαναφέρθηκε στα επιδημιολογικά στοιχεία της νόσου, σημαντικό είναι το ποσοστό των ασθενών που διαγιγνώσκονται σε ανεγχείρητο στάδιο της νόσου. Πάνω από το 70% των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που διαγνώστηκαν στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι προχωρημένου ή μεταστατικού σταδίου, συμβάλλοντας στο υψηλό ποσοστό θνησιμότητας του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η πενταετής επιβίωση στις ασθενείς με αρχικά στάδια της νόσου φθάνει έως και 75-85% μέσω αποτελεσματικών θεραπειών όπως η χειρουργική επέμβαση (Chen et al., 2015). Παρ' όλα αυτά, η πενταετής συνολική επιβίωση στις ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι περίπου στο 15%. Η κακή πρόγνωση οφείλεται κυρίως σε περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές (Guitarte et al., 2014). Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών μπορεί να αντιμετωπιστεί μόνο με παρηγορητική χημειοθεραπεία (Boussios S. et al., 2016). Το 2014, η κλινική μελέτη GOG 240 έδειξε ότι η προσθήκη μεβασιζουμάμπης στη χημειοθεραπεία, βελτίωσε το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία από 36 σε 48% (Tewari K. S et al., 2014) και η συνολική επιβίωση παρατάθηκε από 13 σε 17 μήνες, θέτοντας έτσι τα θεμέλια για την επιλογή σαν πρώτης γραμμής θεραπεία τον συνδυασμό της μεβασιζουμάμπης με χημειοθεραπεία για αυτόν τον πληθυσμό (Tewari K. S. et al., 2017). Ωστόσο, για όσες γυναίκες υποτροπιάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρώτης γραμμής, η έλλειψη αποτελεσματικής θεραπείας δεύτερης γραμμής παραμένει ο κύριος λόγος για το υψηλό ποσοστό θνησιμότητας (Minion, L. E., & Tewari, K. S. (2017)). Τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα και ειδικότερα οι αναστολείς PD-1 / PD-L1, έχουν επιτύχει ευνοϊκή αποτελεσματικότητα στη θεραπεία πολλαπλών στερεών όγκων συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (Borcoman and Le Tourneau, 2017) γι αυτό και βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης KEYNOTE158 η πεμπρολιζουμάμπη έχει εγκριθεί πλέον στη θεραπεία των PD-L1 (+) ασθενών με μεταστατικό καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, οι οποίοι υποτροπίασαν μετά τη λήψη χημειοθεραπείας. Αυτό το οποίο μένει να διερευνηθεί είναι το αν η προσθήκη και

άλλων PD-1/PD-L1 παραγόντων θα μπορούσε να επιφέρει μεγαλύτερο όφελος στους ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

#### 4.3 Αίτια διακυμάνσεων μεταξύ των επιλεγμένων μελετών της εργασίας

Είναι γεγονός ότι οι μελέτες που αναλύθηκαν στην παρούσα εργασία παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις και στον πληθυσμό τον οποίο χρησιμοποίησαν αλλά και ως προς τα αποτελέσματά τους. Όσον αφορά την έκφραση PD-L1(+) από τους όγκους των ασθενών, δεν ήταν δυνατός ο προσδιορισμός της παραμέτρου αυτής σε όλες τις μελέτες. Η αυξημένη έκφραση PD-L1 έχει ταυτοποιηθεί σε καρκίνους που προκαλούνται από ιούς, όπως είναι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ο οποίος στην πλειονότητα των περιπτώσεων προκαλείται από τη δράση του ιού HPV στα κύτταρα της μεταβατικής ζώνης του τραχήλου (Mezache, L 2015). Επίσης έχει προταθεί η έκφραση PD-L1 από προκαρκινικές βλάβες ως προδιαθεσικός βιοδείκτης ο οποίος συνδέεται με την αυξημένη πιθανότητα εξέλιξης και εξαλλαγής της βλάβης (Yang, W 2017). Στην μελέτη KEYNOTE028 όλοι οι ασθενείς οι οποίοι στρατολογήθηκαν ήταν PD-L1 (+) και το ORR ήταν 17% με τέσσερις από τους 24 ασθενείς να επιτυγχάνουν μερική ανταπόκριση. Ακολούθησε η μελέτη KEYNOTE158 στην οποία δεν ήταν απαραίτητα οι ασθενείς να είναι PD-L1(+) ωστόσο τοι 82 από τους 98 ασθενείς ήταν και PD-L1(+). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως η θετική ή όχι έκφραση του PD-L1 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανταπόκριση στην θεραπεία καθώς όλοι οι ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν κάποιου βαθμού ανταπόκριση ήταν PD-L1(+) ασθενείς αυξάνοντας το ORR αυτής της υποομάδας στο 14,6% έναντι 12,2% του συνολικού πληθυσμού. Αντιδιαμετρικά, στην μελέτη CHECKMATE358 και στην GY002, όπου συμμετείχαν θετικοί και αρνητικοί στην έκφραση του PD-L1 ασθενείς, δεν φάνηκε να παίζει κάποιο σημαντικό ρόλο ο παράγοντας αυτός στην ανταπόκριση της νόσου. Η μελέτη των Tamura et al έρχεται να συμφωνήσει με τα αποτελέσματα της KEYNOTE158 έχοντας μεγαλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία για τους ασθενείς με θετική έκφραση του PD-L1, κάτι που συνάδει και με την μελέτη NCT03444376 όπου οι ασθενείς που εμφάνισαν ανταπόκριση στη χορήγηση του θεραπευτικού εμβολίου σε συνδυασμό με πεμπρολιζουμάμπη ήταν μόνο οι PD-L1(+) ασθενείς. Οι μελέτες για την σεμιπλιμάμπη και την δουρβαλουμάμπη δεν προσδιόρισαν την έκφραση PD-L1 στους ασθενείς τους. Όσον αφορά την μελέτη χορήγησης ατεζολιζουμάμπης σε συνδυασμό με την μπεβασιζουμάμπη μόνο 3 ασθενείς ήταν PD-L1 θετικοί, ωστόσο η μελέτη είχε μηδενικό ORR. Άλλος ένας παράγοντας οποίος φαίνεται να είχε σημαντικό ρόλο στις διακυμάνσεις των αποτελεσμάτων για κάποιες από τις μελέτες ήταν ο ιστολογικό τύπος των ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Πιο αναλυτικά, θα πρέπει να υπάρχει αρκετός σκεπτικισμός σχετικά με τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των μελετών καθώς σε κάποιες μελέτες επικρατούσαν ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα σε αντίθεση με κάποιες άλλες. Για παράδειγμα, στην μελέτη KEYNOTE158 με ORR στο 12,2%, φαίνεται πως οι 11 από τους 12 ασθενείς που είχαν ανταπόκριση της νόσου στη θεραπεία είχαν πλακώδες καρκίνωμα. Παρόμοια αποτελέσματα εμφανίζει η μελέτη NCT02383212 όπου παρόλο το μικρό ORR στο 10% και για τα 2 σκέλη,

οι ασθενείς που έδειξαν ανταπόκριση είχαν πλακώδες καρκίνωμα. Στον αντίποδα η μελέτη CHECKMATE358 με ORR στο 26,3% συμπεριέλαβε ασθενείς μόνο με πλακώδες καρκίνωμα, όπως και η μελέτη KEYNOTE028 όπου οι 23 στους 24 ασθενείς είχαν πλακώδες καρκίνωμα και εμφάνισαν ORR στο 17%. Στην μελέτη GY002, όπου παρατηρείται ORR μόλις στο 4%, οι ασθενείς που είχαν πλακώδες καρκίνωμα ήταν μόλις το 60%. Η μελέτη των Tamura et al με ORR 25% περιέλαβε κυρίως ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα (14/20) ενώ τέλος στη μελέτη NCT02921269 που έλαβαν ατεζολιζουμάμπη με μηδενικό ORR, το 45% των ασθενών είχαν αδenoκαρκίνωμα ή αδenoπλακώδες καρκίνωμα. Στην μελέτη NCT02721732 όπου η πεμπρολιζουμάμπη δοκιμάστηκε σε μη μικροκυτταρικούς νευροενδοκρινείς όγκους του τραχήλου φάνηκε να έχει πτωχά αποτελέσματα ως προς την ανταπόκριση της νόσου. Για την μελέτη θεραπείας με δουρβαλουμάμπη και τρεμελιμουμάμπη δεν διευκρινίζεται ο ιστολογικός τύπος των ασθενών που συμμετείχαν. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι στις μελέτες που επιλέχθηκαν για την παρούσα εργασία ο πληθυσμός διέφερε σημαντικά ως προς τις προηγούμενες θεραπείες που είχε λάβει έως την ένταξη στην εκάστοτε μελέτη. Χαρακτηριστικά, στην μελέτη KEYNOTE158 οι περισσότεροι ασθενείς, σε ποσοστό 65%, είχαν λάβει δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας για προχωρημένη νόσο. Παρόμοια ήταν και τα χαρακτηριστικά των ασθενών στην μελέτη KEYNOTE028, όπου το 63% των ασθενών είχε λάβει δύο ή παραπάνω γραμμές θεραπείας. Αντιθέτως στη μελέτη CHECKMATE358, η οποία ήταν και η μελέτη με μεγαλύτερο ORR σε μονοθεραπεία, οι ασθενείς που είχαν λάβει 2 γραμμές συστηματικής θεραπείας ήταν μόλις το 36,8% του συνόλου των ασθενών. Η μελέτη NCT03444376 περιλαμβάνει ασθενείς, οι οποίοι σε ποσοστό 45% είχαν λάβει δύο ή παραπάνω γραμμές θεραπείας και εμφάνισαν καλή ανταπόκριση στη θεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη και θεραπευτικό εμβόλιο GX188E. Στην μελέτη συγχρόνησης ατεζολιζουμάμπης με μπεβασιζουμάμπη οι ασθενείς σε ποσοστό 55% είχαν λάβει πάνω από 2 γραμμές χημειοθεραπείας πριν ενταχθούν στην μελέτη. Τέλος τα αποτελέσματα των μελετών φαίνεται να επηρεάζονται σημαντικά από τα κριτήρια που επιλέγονται να χρησιμοποιηθούν για να αξιολογήσουν την ανταπόκριση ή την πρόοδο της νόσου. Τα τελευταία χρόνια, η επιτακτική ανάγκη όλων των ερευνητών να αναφέρονται σε μία κοινή γλώσσα, ευρέως κατανοητή, για να περιγράψουν την βελτίωση, επιδείνωση, σταθερή νόσο των ογκολογικών ασθενών οδήγησε στην διαμόρφωση των κριτηρίων RECIST - Response Evaluation Criteria In Solid Tumours (RECIST) το 2000 από τους οργανισμούς U.S. National Cancer Institute, European Organization for Research and Treatment of Cancer και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας – WHO (Therasse, P. 2012). Το 2009 έκδοση RECIST των κριτηρίων αναθεωρήθηκε βάσει στατιστικής ανάλυσης από βάση δεδομένων με περίπου 6500 ασθενείς με σκοπό να ενσωματώσει νέες μεθόδους αξιολόγησης των νέων βλαβών, των λεμφαδένων, των οστικών βλαβών καθώς και των κυστικών και νεκρωτικών βλαβών. Έκτοτε το καθιερωμένο σύστημα αξιολόγησης των όγκων στις κλινικές μελέτες είναι τα κριτήρια RECIST 1.1 του 2009 (Eisenhauer, E. A 2009). Ωστόσο, η ολοένα και μεγαλύτερη εφαρμογή διάφορων στοχευμένων θεραπειών όπως είναι και οι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες PD-1/PD-L1 επιφέρουν την ανάγκη για ένα καταλληλότερο σύστημα αξιολόγησης των ογκολογικών βλαβών. Αυτό συμβαίνει διότι οι απεικονιστικές εκδηλώσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπείες φαίνεται να διαφέρουν από εκείνες που παρατηρούνται συνήθως στις πιο συμβατικές

κυτταροτοξικές θεραπείες. Οι ασθενείς υπό ανοσοθεραπεία μπορεί να παρουσιάσουν καθυστερημένη απόκριση, ή παροδική διόγκωση όγκου ακολουθούμενη από συρρίκνωση, ή σταθερό μέγεθος, ή αρχική εμφάνιση νέων βλαβών ακολουθούμενη από σταθερότητα ή ανταπόκριση στη θεραπεία. Αυτά τα νεότερα πρότυπα ανταπόκρισης καθιστούν τα κριτήρια RECIST 1.1 ανεπαρκή στην παρακολούθηση το όγκου των ασθενών αυτών. Κατά συνέπεια το 2013 διαμορφώθηκαν τα immune-related response criteria τα οποία αποτελούν καταλληλότερη πρακτική για τους ασθενείς υπό ανοσοθεραπεία. Η σημαντικότερη διαφοροποίηση αφορούσε τη εισαγωγή των μετρήσεων των νέων βλαβών στις αξιολογήσεις των ασθενειών (Somarouthu, B 2018). Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν συγκρίσεις μεταξύ των μελετών βάσει των κριτηρίων RECIST 1.1 καθώς όλες οι μελέτες τα χρησιμοποίησαν για να αξιολογήσουν τα αποτελέσματά τους. Μόνο η μελέτη που αφορούσε την δουρβαλουμάμπη παρείχε αποτελέσματα και για την ανταπόκριση βάσει των κριτηρίων iRECIST τα οποία δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη για λόγους ομαλότερης σύγκρισης των αποτελεσμάτων. Αξίζει να αναφερθεί ότι τα κριτήρια iRECIST ενδεχομένως να έδιναν μία εξήγηση για τις μελέτες εκείνες στις οποίες οι ασθενείς δεν παρουσίασαν ανταπόκριση της νόσου, ωστόσο παρατηρήθηκαν παρατεταμένα διαστήματα στο OS και το PFS. Για το σκοπό αυτό ίσως θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω και αυτός ο παράγοντας στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των μελετών.

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα από όλα τα παραπάνω, αξίζει να επισημανθούν κάποια τελικά καταληκτικά σημεία. Οι αναστολείς PD-1/PD-L1 αποτελούν μία κατηγορία φαρμάκων με πολύ καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση διαφόρων συμπαγών όγκων. Οι ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας εμφανίζουν αυξημένη ενεργοποίηση του μονοπατιού PD-1/PD-L1 και συνεπώς περιορισμένη κυτταρική ανοσία, παράγοντες συνυφασμένοι με την αιτιοπαθογένεια της νόσου από τον ιό του HPV. Κατά συνέπεια, η χορήγηση αναστολέων PD-1/PD-L1 φαίνεται να ενισχύει την άμυνα του οργανισμού και να λειτουργεί θεραπευτικά ακόμα και σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Μέχρι στιγμής, μόνο η πεμπρολιζουμάμπη έχει λάβει ένδειξη για τους ασθενείς με μεταστατικό/υποτροπιάζοντα καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μετά από την διενέργεια μίας μεγάλης μελέτης φάσης II, KEYNOTE158, όπου φάνηκε αυξημένη ανταπόκριση της νόσου στους ασθενείς που είναι θετικοί στην έκφραση PD-L1. Τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα έρχονται σε συμφωνία και με τις άλλες δυο από τις τρεις μελέτες, οι οποίες αποδεικνύουν ότι η πεμπρολιζουμάμπη επιτυγχάνει αυξημένο ORR στους ασθενείς που είναι PD-L1 θετικοί. Εξαιρεση αποτελεί η εφαρμογή του παράγοντα αυτού στα νευροενδοκρινή καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας. Η νιβολουμάμπη φαίνεται να είναι επίσης ένα ασφαλές και αποτελεσματικό φάρμακο πετυχαίνοντας πολύ καλά αποτελέσματα όσον αφορά το ORR και την συνολική επιβίωση στις δυο από τις τρεις διαθέσιμες μελέτες ανεξαρτήτως θετικότητας PD-L1. Ωστόσο, δεδομένου των μικρών δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκαν, θα πρέπει τα αποτελέσματα αυτά να αντιμετωπίζονται με σκεπτικισμό. Όσον αφορά τον παράγοντα ατεζολιζουμάμπη είναι ένας καλά ανεκτός παράγοντας. Παρ' όλα αυτά δεν φάνηκε να ωφελεί τους ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, παρουσιάζοντας μηδενική ανταπόκριση, αλλά παρέχοντας συγκρίσιμη με τους προαναφερόμενους παράγοντες συνολική επιβίωση. Στην μελέτη για την σεμιπλιμάμπη η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου κρίνεται μικρή ενώ αρκετοί από τους ασθενείς εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 και 4. Η δουρβαλουμάμπη φαίνεται να είναι ασφαλής παράγοντας, ο οποίος προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες ήπιου βαθμού που συνδέονται κυρίως με το γαστρεντερικό ενώ εμφανίζει καλά προκαταρκτικά αποτελέσματα όσον αφορά την ανταπόκριση της νόσου. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συνέργεια της πεμπρολιζουμάμπης σε συνδυασμό με το θεραπευτικό εμβόλιο GX188E, με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα τα οποία θα πρέπει να εξεταστούν και σε μεγαλύτερο πληθυσμό. Συνοπτικά οι αναστολείς PD-1/PD-L1 είναι ασφαλή φάρμακα που εμφανίζουν όφελος στους ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Παρόλαυτα λόγω των μικρών δειγμάτων των ασθενών για τους περισσότερους παράγοντες, εξαιρούμενης της νιβολουμάμπης και της πεμπρολιζουμάμπης, δεν μπορούν να διεξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα ως προς την αποτελεσματικότητά τους αλλά απαιτείται περαιτέρω έρευνα. Τέλος, θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη έμφαση στους παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν τα αποτελέσματα των μελετών όπως είναι ο ιστολογικός τύπος, η θετικότητα στην έκφραση PD-L1 του όγκου και τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Arbyn, Marc, et al. "Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis." *The Lancet Global Health* 8.2 (2020): e191-e203.
- Arbyn, Marc, et al. "Worldwide burden of cervical cancer in 2008." *Annals of oncology* 22.12 (2011): 2675-2686.
- Aretaeus of Cappadocia. *On the causes and signs of acute and chronic disease.* Reynolds TF (transl) London. Pichering, 1837, pp 139-142
- Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32 (suppl 1): S16–24. 35 Pagliusi SR, Dillner J, Pawlita M, Quint WG, Wheeler CM,
- Boussios, Stergios, et al. "Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: Where do we stand? A literature review." *Critical reviews in oncology/hematology* 108 (2016): 164-174.
- Butte, Manish J., et al. "Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses." *Immunity* 27.1 (2007): 111-122.
- Bzhalava, Davit, et al. "A systematic review of the prevalence of mucosal and cutaneous human papillomavirus types." *Virology* 445.1-2 (2013): 224-231.
- Callahan, Margaret K., et al. "Phase 1 study to evaluate the safety and tolerability of MEDI4736 (durvalumab, DUR)+ tremelimumab (TRE) in patients with advanced solid tumors." (2017): 3069-3069.
- Cancer statistics, cervical cancer, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
- Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; 346: 1105–12
- Chung, Hyun Cheol, et al. "Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study." *Journal of Clinical Oncology* 37.17 (2019): 1470-1478.
- Cibula, David, 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." *Virchows Archiv* 472.6 (2018): 919-936.

- Clifford, G. M., et al. "Worldwide distribution of HPV types in cytologically normal women: Pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys." *Lancet* 366 (2005): 991-998.
- Cohen, Joshua G., et al. "Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients." *American journal of obstetrics and gynecology* 203.4 (2010): 347-e1.
- de Sanjose, S., Brotons, M., & Pavon, M. A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 47, 2-13.
- de Sanjose, Silvia, et al. "Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study." *The lancet oncology* 11.11 (2010): 1048-1056.
- de Villiers EM, Gissmann L, zur Hausen H. Molecular cloning of viral DNA from human genital warts. *J Virol*. 1981;40(3):932-5
- Doorbar, John. "Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer." *Clinical science* 110.5 (2006): 525-541.
- Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *PNAS*. 1983;80(12):3812-5
- Eisenhauer, Elizabeth A., et al. "New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)." *European journal of cancer* 45.2 (2009): 228-247.
- Francisco, Loise M., Peter T. Sage, and Arlene H. Sharpe. "The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity." *Immunological reviews* 236.1 (2010): 219-242.
- Frenel, Jean-Sebastien, et al. "Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1–positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial." *Journal of clinical oncology* 35.36 (2017): 4035-4041.
- Friedman, Claire F., et al. "Phase II study of atezolizumab in combination with bevacizumab in patients with advanced cervical cancer." *Journal for immunotherapy of cancer* 8.2 (2020).

- Frumovitz, Michael, et al. "Phase II study of pembrolizumab efficacy and safety in women with recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the lower genital tract." *Gynecologic oncology* 158.3 (2020): 570-575.
- Geetha, Puliyaath, and M. Krishnan Nair. "Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: a systematic review." *Journal of minimal access surgery* 8.3 (2012): 67.
- Guitarte, Camilla, et al. "Glassy cell carcinoma of the cervix: a systematic review and meta-analysis." *Gynecologic oncology* 133.2 (2014): 186-191.
- Herfs, Michael, et al. "A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109.26 (2012): 10516-10521.
- <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/advanced-medicineprize2008.pdf>
- Ikenberg H, Gissmann L, Gross G, Grussendorf-Conen EI, zur Hausen H. Human papillomavirus type-16- related DNA in genital Bowen's disease and in Bowenoid papulosis. *Int J Cancer*. 1983;32(5):563-5.
- Jemal, Ahmedin, et al. "Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)–associated cancers and HPV vaccination coverage levels." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 105.3 (2013): 175-201.
- Jenkins, David. "A Brief History of Cervical Cancer." *Human Papillomavirus*. Academic Press, 2020. 1-12.
- Koshiol, J., Lindsay, L., Pimenta, J. M., Poole, C., Jenkins, D., & Smith, J. S. (2008). Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*, 168(2), 123-137.
- Kouzis A. Cancer among ancient Greek physicians. Athens, Konstantinidis 1902 [in Greek].
- Liu, Yuncong, et al. "PD-1/PD-L1 inhibitors in cervical cancer." *Frontiers in pharmacology* 10 (2019): 65.
- Marth, C., et al. "Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of Oncology* 28 (2017): iv72-iv83.

- Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A., Colombo, N., & ESMO Guidelines Committee. (2017). Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28(suppl\_4), iv72-iv83
- Meng, Ying, et al. "PD-L1 expression correlates with tumor infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer." *Journal of Cancer* 9.16 (2018): 2938.
- Mezache, Louisa, et al. "Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers." *Modern Pathology* 28.12 (2015): 1594-1602.
- Minion, Lindsey E., and Krishnansu S. Tewari. "The safety and efficacy of bevacizumab in the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer." *Expert review of anticancer therapy* 17.3 (2017): 191-198.
- Monk, Bradley J., 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." *Journal of Clinical Oncology* 27.7 (2009): 1069.
- Monk, Bradley J., et al. "Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study." *Journal of Clinical Oncology* 27.28 (2009): 4649.
- Muñoz, Nubia, et al. "Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer." *New England journal of medicine* 348.6 (2003): 518-527.
- Naumann, R. Wendel, et al. "Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: results from the phase I/II CheckMate 358 trial." *Journal of Clinical Oncology* 37.31 (2019): 2825.
- Nayar, Ritu, and David C. Wilbur, eds. *The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes*. Springer, 2015.
- Okazaki, Taku, and Tasuku Honjo. "PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application." *International immunology* 19.7 (2007): 813-824.
- on the Evaluation, IARC Working Group. "Human Papillomavirus (HPV) Infection." *Human Papillomaviruses*. International Agency for Research on Cancer, 2007

- Pirog, E. C. (2017). Cervical adenocarcinoma: diagnosis of human papillomavirus–positive and human papillomavirus–negative tumors. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 141(12), 1653-1667.
- Reich, Olaf, et al. "Defining the cervical transformation zone and squamocolumnar junction: can we reach a common colposcopic and histologic definition?." *International Journal of Gynecological Pathology* 36.6 (2017): 517-522.
- Rischin, D., Gil-Martin, M., González-Martin, A., Braña, I., Hou, J. Y., Cho, D., ... & Fury, M. G. (2020). PD-1 blockade in recurrent or metastatic cervical cancer: Data from cemiplimab phase I expansion cohorts and characterization of PD-L1 expression in cervical cancer. *Gynecologic oncology*, 159(2), 322-328.
- Rous, Peyton, and J. W. Beard. "Carcinomatous changes in virus-induced papillomas of the skin of the rabbit." *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 32.4 (1935): 578-580
- Santin, Alessandro D., et al. "Phase II evaluation of nivolumab in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer (NCT02257528/NRG-GY002)." *Gynecologic oncology* 157.1 (2020): 161-166.
- Schiffman, M., & Kjaer, S. K. (2003). Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *JNCi Monographs*, 2003(31), 14-19.
- Schwarz E, Dürst M, Demankowski C, Lattermann O, Zech R, Wolfspurger E, Suhai S, zur Hausen H. DNA sequence and genome organization of genital human papillomavirus type 6b. *EMBO J.* 1983;2(12):2341- 8.
- Shih, Ted, and Celeste Lindley. "Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies." *Clinical therapeutics* 28.11 (2006): 1779-1802.
- Soranus. *On women diseases*. Athens, Kaktos,1996 [in Greek
- Strickler, H. D., Burk, R. D., Fazzari, M., Anastos, K., Minkoff, H., Massad, L. S., ... & Palefsky, J. M. (2005). Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus–positive women. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(8), 577-586.
- Sulfate, Atazanavir, and American Society of Health-System Pharmacists. "Archived from the original on 20 December 2016." (2016).

- Taarnhøj, Gry Assam, et al. "Risk of recurrence, prognosis, and follow-up for Danish women with cervical cancer in 2005-2013: A national cohort study." *Cancer* 124.5 (2018): 943-951.
- Tamura, Kenji, et al. "Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with uterine cervical cancer, uterine corpus cancer, or soft tissue sarcoma: Multicenter, open-label phase 2 trial." *Cancer science* 110.9 (2019): 2894.
- Tewari, Krishnansu S., et al. "Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer." *New England Journal of Medicine* 370.8 (2014): 734-743.
- Therasse, Patrick, et al. "New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors." *Journal of the National Cancer Institute* 92.3 (2000): 205-216.
- Trimble, Cornelia L., et al. "Human papillomavirus 16-associated cervical intraepithelial neoplasia in humans excludes CD8 T cells from dysplastic epithelium." *The Journal of Immunology* 185.11 (2010): 7107-7114.
- Tsoucalas, G., et al. "Aretaeus of Cappadocia and the first accurate description of uterine carcinoma." *J BUON* 18.3 (2013): 805-7.
- Tsoucalas, Gregory, et al. "Uterine cancer in the writings of ancient Greek physicians." *J BUON* 20.5 (2015): 1382-1385
- Vaddepally, Raju K., et al. "Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence." *Cancers* 12.3 (2020): 738.
- Vonka, V., et al. "Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type-2 virus. I. Epidemiological characteristics." *International journal of cancer* 33.1 (1984): 49-60.
- Yang, Wen, et al. "Expressions of programmed death (PD)-1 and PD-1 ligand (PD-L1) in cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cell carcinomas are of prognostic value and associated with human papillomavirus status." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 43.10 (2017): 1602-1612.
- Yang, Wen, et al. "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." *Immunology* 139.4 (2013): 513-522.
-

- Youn, Jin Won, et al. "Pembrolizumab plus GX-188E therapeutic DNA vaccine in patients with HPV-16-positive or HPV-18-positive advanced cervical cancer: interim results of a single-arm, phase 2 trial." *The Lancet Oncology* 21.12 (2020): 1653-1660.
- Zuher M. Naib, et al 'Pap Test', *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 178.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

ALT	Alanine aminotransferase
APCs	Antigen-Presenting Cells
ASCH	Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude High Grade Squamous Intra-epithelial Lesion
ASCUS	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
AST	Aspartate Aminotransferase
CI	Confidence Interval
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CR	Complete Response
cRNA	Complementary Ribonucleic Acid
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4
DNA	Deoxyribonucleic Acid
GY	Gray Unit
HgSIL	High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HSV2	Herpes Simplex Virus 2
Irrelevant	Μη σχετικό περιεχόμενο
IV	Intravenous
LCR	Long Control Region
LgSIL	Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion
NE	Not Estimated
No results	Χωρίς αποτελέσματα
NOS	Not Otherwise Specified
ORFs	Open Reading Frames
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PCR	Polymerase Chain Reaction
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progression-Free Survival
PR	Partial Response
Review	Ανασκόπηση
SCJ	Squamocolumnar Junction
TRAE	Treatment Related Adverse Event
VS	Versus





NCT02928212	2020 D.Risom, et al	I	open label	multicenter, cohort 2 arms of cervical cancer	10-10	55-51,5	Radiotherapy	recurrent or metastatic cervical cancer resistant to or refract to platinum and taxane doublet chemotherapy	-	5.6m, VS 3.76months	8,1weeks VS 6.4,3 VS 10% (95% CI 0.3-44.3)	10 (95% CI 0.3-94)	11,2 for the incidence of myeloma VS 9.4	1.9 (95% CI 0.9-5.7) in recurrent arm VS 3.6 (0.6-21.9)	10.3 (95% CI 2.1- not evaluated in monocotherapy arm VS 8.1, 7.6 not evaluated)	diarrhea and fatigue most common. 4 patients with grade 3+ splenitis grade 1 seen due to treatment
(NCT02921269)	2020 C. Friedman et al	II	open label	multicenter	11	48	bevacizumab 15 mg/kg IV every 3 w and axicabumab 1200 mg IV every 3 w	recurrent, persistent or metastatic cervical cancer, progression after 1-2 prior therapies, exclusion, pts previously treated with anti-PD-1/PD-L1 or CTLA-4 antibodies, history of autoimmune disease, significant vascular or cardiovascular disease, serious or non-healing wounds, bleeding conditions, or anticoagulated thrombocytopenia.	3,1	5.6m, VS 3.76months	3 cycles	0%	2.9 (95% CI, 1.8 to 6.1)	8.9 (95% CI, 3.4 to 21.9)	grade 3-4 TRAE in 36.4%	
NCT03444376	2020 Jin Won Youn et al	II	prospective, open-label, single-arm, phase 2 trial	multicenter, south Korean centres	36	51	received in 2 mg GX-108E at weeks 1, 2, 4, 7, 13, and 19, with one optional dose at week 19. Patients older with disease that was +IV peritoneal tumor pembroizumab 200 mg every 3 weeks	recurrent or advanced, inoperable cervical cancer, who were previously treated with Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1 and histologically confirmed recurrent or advanced HPV-positive (HPV-16 or HPV-18)	26	6.2 months	11 (42%)	4.9	10.2	16 (44%) of 36 patients had treatment-related adverse events of any grade and four (11%) had grade 3-4 treatment-related adverse events		
NCT01975831	2017 Margaret K. et al	I	open label phase	multicenter, with a dose escalation (3+3 design) and subsequent expansion phase	15 patients cervical cancer expansion arm	53	durvalumab (10 mg/kg Q2W for 13 cycles or 1500 mg Q4W for 12 cycles) and tremelimumab (1 mg/kg or 75 mg Q4W for 4 cycles) IV infusions over 60	cervical cancer, patients who failed to respond to or relapsed following standard treatment or declined or was not eligible for standard treatment.	not measured	6.2 months	11 (42%)	1.9 (95days)	19.4 (663 days)	serious trAE 0/15 (53%), 2 lead to discontin, abdominal pain 20%, vomitio 13.3%, diarrhea 13.3%, not serious, constipation, vomiting, fatigue, pyrexia		