

BIOMARCADORES DE ÚLTIMA GENERACIÓN Y TERAPIAS DIRIGIDAS EN EL MANEJO DEL CÁNCER CERVICAL

Next-Generation Biomarkers and Targeted Therapies in the Management of Cervical Cancer

Biomarcadores de última geração e terapias alvo no manejo do câncer cervical

• Lizette Elena Leiva-Suero¹ • Anthony Fernando González-Asqui¹

Fecha de recepción: 20 de marzo de 2025
Fecha de aceptación: 19 de junio de 2025

Doi: 10.33210/ca.v14i1.498

Cienciamérica (2025) | Vol. 14 N°. 1 | pp. 92-124

ISSN 1390-9592 ISSN-L 1390-681X

¹Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato.
Ambato-Ecuador. Correo: le.leiva@uta.edu.ec, fernandoag1999@gmail.com

*L. E. Leiva-Suero and A. González-Asqui, "Biomarcadores de última generación y terapias dirigidas en el manejo del cáncer cervical", CienciAmérica, vol. 14, no. 1, pp. 92-124, Jan. 2025, DOI: 10.33210/ca.v14i1.498.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El cáncer cervical constituye la cuarta causa de morbilidad por cáncer en la mujer a nivel mundial. La infección por el virus de Papiloma humano se reconoce como el principal agente etiológico, siendo más prevalente los genotipos 16 y 18 responsables del 71% de los cánceres cervicales. **OBJETIVO.** Evaluar la evidencia científica disponible acerca de los avances en biomarcadores y terapias dirigidas para el cáncer cervical. **MÉTODO.** Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando la metodología PRISMA mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos WOS, Scopus, PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed y ClinicalKey durante el periodo 2017-2025. **RESULTADOS.** La revisión sistemática proporcionó un total de 31 431 registros, 95 eran elegibles; de estos, 50 no aportaron nuevos datos, quedando incluidos 45 artículos científicos. **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.** Los biomarcadores: miARNs, lncRNAs y circRNAs son utilizados con fines diagnósticos y pronósticos en el cáncer cervical. Del mismo modo, novedosas inmunoterapias y terapias dirigidas, como los anticuerpos monoclonales, inhibidores de PARP, inhibidores de puntos de control inmunológico (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4) y vacunas, han mostrado resultados prometedores en pacientes con cáncer cervical en estadios avanzados.

PALABRAS CLAVE

Biomarcadores, inmunoterapia, neoplasias del cuello uterino, vacunas contra el cáncer.



ABSTRACT

INTRODUCTION. Cervical cancer is the fourth leading cause of cancer-related morbidity and mortality among women worldwide. Human papillomavirus (HPV) infection is recognized as the primary etiological agent, with genotypes 16 and 18 being the most prevalent, accounting for 71% of cervical cancer cases. **OBJECTIVE.** To evaluate the available scientific evidence regarding advances in biomarkers and targeted therapies for cervical cancer. **METHODS.** A systematic literature review was conducted using the PRISMA methodology by searching for articles in the WOS, Scopus, PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed, and ClinicalKey databases covering the period from 2017 to 2025. **RESULTS.** The systematic review yielded a total of 31,431 records, of which 95 were deemed eligible; among these, 50 did not provide new data, resulting in the inclusion of 45 scientific articles. **DISCUSSION AND CONCLUSIONS.** Biomarkers such as miRNAs, lncRNAs, and circRNAs are being used for diagnostic and prognostic purposes in cervical cancer. Likewise, novel immunotherapies and targeted treatments—including monoclonal antibodies, PARP inhibitors, immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4), and vaccines—have shown promising results in patients with advanced-stage cervical cancer.

KEYWORDS

Biomarkers, immunotherapy, cervical neoplasms, cancer vaccines.



RESUMO

INTRODUÇÃO. O câncer do colo do útero é a quarta principal causa de morbimortalidade por câncer entre mulheres em todo o mundo. A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é reconhecida como o principal agente etiológico, sendo os genótipos 16 e 18 os mais prevalentes, responsáveis por 71% dos casos de câncer cervical. **OBJETIVO.** Avaliar as evidências científicas disponíveis sobre os avanços em biomarcadores e terapias alvo para o câncer cervical. **MÉTODO.** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando a metodologia PRISMA, com busca de artigos nas bases de dados WOS, Scopus, PubMed, ProQuest, Embase, Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed e ClinicalKey, no período de 2017 a 2025. **RESULTADOS.** A revisão sistemática identificou um total de 31.431 registros, dos quais 95 foram considerados elegíveis; desses, 50 não forneceram dados novos, resultando na inclusão de 45 artigos científicos. **DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.** Biomarcadores como miRNAs, lncRNAs e circRNAs são utilizados com fins diagnósticos e prognósticos no câncer cervical. Da mesma forma, novas imunoterapias e terapias alvo – como anticorpos monoclonais, inibidores de PARP, inibidores de pontos de verificação imunológica (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4) e vacinas – têm demonstrado resultados promissores em pacientes com câncer cervical em estágios avançados.

PALAVRAS-CHAVE

Biomarcadores, imunoterapia, neoplasias do colo do útero, vacinas contra o câncer.



INTRODUCCIÓN

La identificación de nuevas dianas moleculares en el cáncer cervicouterino reviste una particular importancia debido a que es una causa relevante de morbilidad en mujeres jóvenes, tanto en países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. A nivel mundial, se estima que alrededor de 570,000 mujeres padecen cáncer cervical y 311,000 mueren por esta causa anualmente [1]. Según Globocan, la incidencia de cáncer cervical fue de 604 127 casos en el año 2020, representando el 3.1% en relación a otros tipos de cánceres [2]. El cáncer cervical es el cuarto tipo de cáncer más incidente en mujeres, después del cáncer de mama, cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón.

El número de casos de cáncer cervical es elevado en el Este de África, mientras que es bajo en el Oeste de Asia. No obstante, se evidencia como el segundo tipo de cáncer en la región Sur-Este de Asia, afectando principalmente a mujeres en países de bajos y medianos ingresos [3]. La mortalidad por cáncer cervical representó 341 831 casos en el año 2020, lo cual oscila el 3.3% a diferencia de otros tipos de cáncer [2]. El 84% de todos los cánceres cervicales y el 88% de las muertes por esta causa ocurren en países de bajos recursos económicos [1].

La incidencia relacionada a la edad fue de 13.1 por cada 100,000 mujeres. Para las mujeres de 20 a 39 años, el cáncer cervical representa la segunda causa de mortalidad, lo que define al menos 10 decesos cada semana [4]. Por esa razón, se han diseñado técnicas de diagnóstico que han permitido detectar 569 847 nuevos casos de cáncer cervical. En América Latina y el Caribe se han determinado 59 439 nuevos casos de cáncer cervicouterino, lo cual representa el 9.8% en este tipo de neoplasia [2]. Sin embargo, se ha reportado que la incidencia y mortalidad de cáncer cervical en los países desarrollados no es frecuente por más de 30 años, debido a la aparición de programas de cribado [3].

En Ecuador, la incidencia de cáncer cervical es 16 por cada 100.000 mujeres [5]. Quito es la ciudad con mayor incidencia con el

más alto número de casos nuevos de cáncer cervical [6]. En el periodo 2015-2020 existía 2 735 defunciones y 10 011 casos por cáncer cervical. Las provincias con mayor carga por enfermedad son Pichincha y Guayas [6]. Se determina alrededor de 1 600 nuevos casos de cáncer cervical anualmente mostrando como la segunda causa de muerte por cáncer, en mujeres de 20 a 69 años de edad. En particular, el grupo de pacientes con mayor carga por enfermedad está en el rango de 40 a 64 años, a pesar de ello, es muy variable acorde el año de estudio [6]. Según GLOBOCAN, Ecuador se posiciona en la séptima ubicación, después de Chile, lo cual lo convierte en uno de los países con un índice alto de prevalencia de cáncer cervicouterino en Sudamérica [7]. La tasa de mortalidad es 8,2 por 100.000 mujeres [8]. No obstante, la supervivencia para las mujeres que han sido diagnosticadas de cáncer de cérvix en Ecuador es del 52%, ubicándose por detrás de países aledaños como Chile y Colombia [6]. Por lo tanto, es de gran importancia la vigilancia en las tasas de supervivencia, dado que permitirá estimar los requerimientos que necesitan los establecimientos de salud en la detección precoz de esta enfermedad [9].

Por otra parte, la etiología del cáncer cervical puede ser producto de una prevalencia mínima de factores de riesgo vinculados a la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) y a los estados de inmunodeficiencia secundaria, asociados a la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) [10]. La infección crónica por el VPH es el factor predisponente para el desarrollo del cáncer cervical, de los cuales los isotipos 16 y 18 son los encargados de ocasionar el 71% de los cánceres cervicales [10]. Los niveles prominentes de paridad y escasas condiciones de higiene genital se consideran como cofactores predisponentes en el desarrollo de cáncer cervical asociado a infecciones de VPH [3].

Cifras globales estiman que el 6% de los nuevos casos de cáncer cervical se detectaron en mujeres infectadas con VIH, mientras que, el 5% de los casos están asociados a la infección por VIH [11]. En el cáncer cervicouterino la infección de VIH se considera un factor de riesgo [11,12]. Las mujeres con

VIH incrementan la posibilidad de que la infección con VPH perdure y genere procesos precancerígenos, disminuyendo la probabilidad de eliminar alteraciones cervicales de bajo y alto grado [13]. La prevalencia de VPH 16 y 18 se eleva con la gravedad de las lesiones y la proporción del cáncer cervicouterino aumenta en mujeres VIH positivas [14]. El VIH eleva las tasas de recurrencia después de tratamientos del precáncer y disminuye la expectativa de vida. En este caso, pacientes con VIH positivo y neoplasias cervicales tienen probabilidad alta de morir, debido a esta enfermedad maligna, a diferencia de las mujeres VIH negativo [11].

Por lo tanto, la detección precoz del cáncer cervical y la vacunación contra el VPH son factores que brindan protección [10]. Las vacunas contra el VPH bivalentes y tetravalentes que poseen antígenos de VPH16 y VPH18 protegen en gran proporción la infección y las lesiones cervicales precancerosas [1]. Modelos experimentales señalan que la vacunación contra el VPH con o sin detección, disminuye la incidencia de cáncer cervical en mujeres de edad reproductiva en más del 85 % [15].

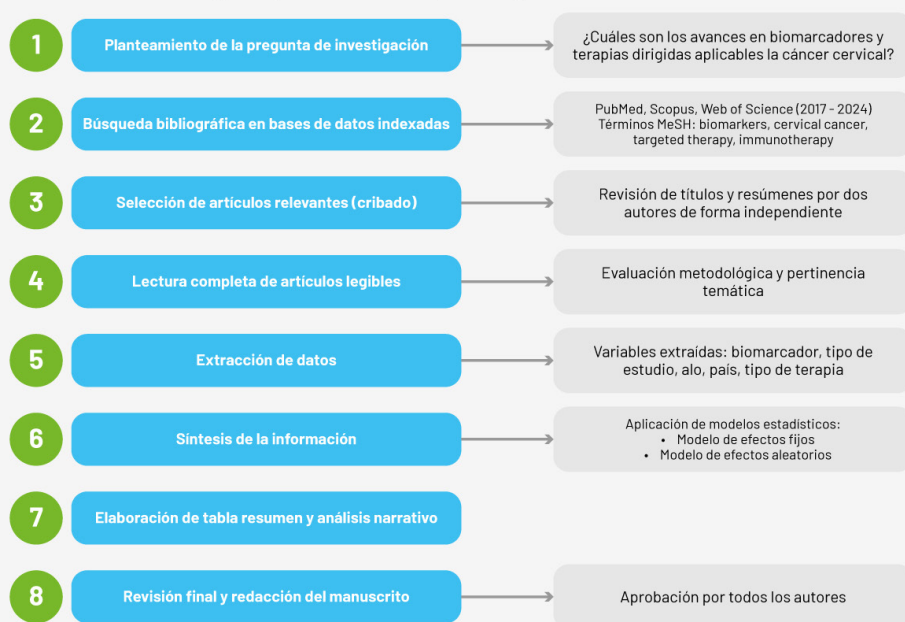
La cirugía, quimioterapia y radioterapia en etapas iniciales que comprende las fases I-II poseen tasas de supervivencia de 80 a 90%,

mientras que las tasas de supervivencia para las etapas III a IV son del 10 al 40 % [16]. La supervivencia del cáncer cervical se diferencia en varios países; en Europa comprende el 48% en Malta y el 78% en Finlandia [9]. El aumento de la tasa de supervivencia ha permitido que retomen a sus actividades laborales de inmediato las pacientes que padecían cáncer cervicouterino [17].

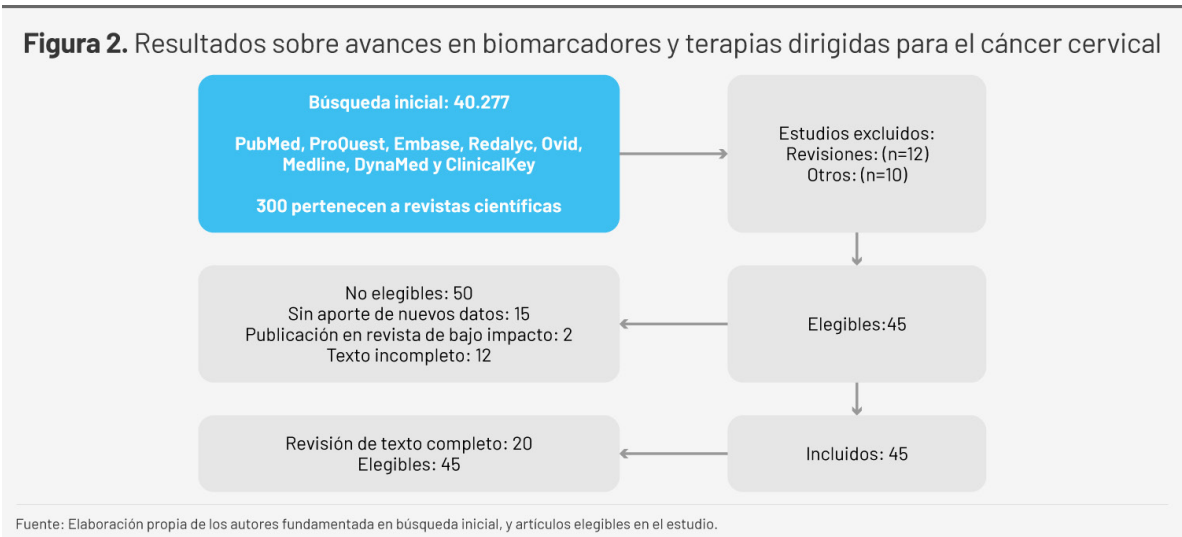
Lo anterior refuerza la importancia de identificar nuevos biomarcadores moleculares y terapias dirigidas al cáncer cervicouterino. En este contexto, los marcadores tumorales se consideran como moléculas pequeñas sintetizadas por células en respuesta a una neoplasia. Los mismos pueden tener utilidad diagnóstica, terapéutica y/o pronóstico. Sin embargo, en ocasiones, las mismas neoplasias son capaces de expresar diversos tipos de antígenos, lo que significa menos especificidad y sensibilidad [18].

En este caso, el antígeno carcinoembrionario CEA es un constituyente del moco cervical, que se sintetiza y es liberado por las células cervicales. En el diagnóstico y progreso de la enfermedad de cáncer epitelial de ovario y cáncer cervical, CA 125 forma parte en la utilidad clínica, dado que es una glucoproteína de superficie celular [18].

Figura 1. Ruta metodológica para la búsqueda y análisis de artículos científicos



Fuente: Elaboración propia de los autores fundamentada en búsqueda inicial, y artículos elegibles en el estudio.



La importancia de estos biomarcadores radica en su utilidad para el cribado en mujeres con otros factores de riesgo, lo cual facilita el diagnóstico precoz y el tratamiento oncoespecífico, así como la evaluación de recaídas y pronóstico de supervivencia [19]. Los biomarcadores moleculares tienen la capacidad de identificar neoplasias desde etapas iniciales; estas biomoléculas abarcan desde el ADN, el ARN, hasta proteínas, enzimas, antígenos y otros elementos biológicos [20].

El propósito de esta investigación es evaluar a través de una revisión sistemática de la literatura científica, los avances actuales en cuanto a biomarcadores y terapias dirigidas al cáncer cervical, analizando el potencial en el diagnóstico, pronóstico y tratamientos de la enfermedad.

MÉTODO

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, utilizando la metodología PRISMA sobre avances en biomarcadores y terapias dirigidas para el cáncer cervical, mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos WOS, Scopus, PubMed, ProQuest, Embase,

Redalyc, Ovid, Medline, DynaMed y ClinicalKey, durante el periodo 2017-2025. Se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión referencias en texto completo y textos en inglés y español. Se hizo la búsqueda con descriptores en ciencias de la salud (DeCS) de Bireme y los Medical Subject Headings (MeSH) de la National Library of Medicine en inglés (Figura 1).

RESULTADOS

El total de artículos en la búsqueda inicial fue de 31 431; de los cuales, 300 pertenecían a revistas científicas. El total de artículos a texto completo examinados en la determinación de su elegibilidad fue de 95. El total de artículos excluidos fue de 50, por no tener relación evidente con los criterios de inclusión, mientras que el número total de estudios incluidos en la revisión sistemática fue de 45 publicaciones.

La Figura 2 representa las investigaciones examinadas y sus resultados más relevantes acorde al formato PRISMA.

La Tabla 1 representa los resultados más significativos de las publicaciones incluidas en este estudio.

Tabla 1. Síntesis de diversas investigaciones originales y de revisión bibliográfica sobre epidemiología en el cáncer cervical

Título	Autores	Año	Documento	Aporte
Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis [1].	Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al.	2020	Artículo original.	Epidemiología del cáncer cervical a nivel mundial.

Título	Autores	Año	Documento	Aporte
Cervix uteri [2].	Globocan.	2020	Página web.	Epidemiología del cáncer cervical.
A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities [4].	Buskwofie A, David-West G, Clare CA.	2020	Artículo de revisión.	Epidemiología del cáncer cervical en el mundo.
Cervical Cancer Prevalence, Incidence and Mortality in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review [3].	Shrestha AD, Neupane D, Vedsted P, Kallestrup P.	2018	Artículo de revisión.	Epidemiología del cáncer cervical en países con bajos y medianos ingresos económicos.
Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV [11].	Stelzle, D., Tanaka, L. F., Lee, K. K., Ibrahim Khalil, A., Baussano, I., Shah, A. S. V., McAllister, D. A., Gottlieb, S. L., Klug, S. J., Winkler, A. S., Bray, F., Baggaley, R., Clifford, G. M., Broutet, N., & Dalal, S.	2021	Metaanálisis.	Estimaciones de carga global del cáncer cervical asociado con VIH.
Cervical cancer prevention and control in women living with human immunodeficiency virus [13].	Castle, P. E., Einstein, M. H., & Sahasrabudhe, V. V.	2021	Artículo de revisión.	Prevención y control del cáncer cervical en mujeres que viven con VIH.
HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer [14].	Liu, G., Sharma, M., Tan, N., & Barnabas, R.	2018	Metaanálisis.	Las mujeres con VIH tienen un mayor riesgo de infección por VPH como lesiones precancerosas y cáncer cervical.
Worldwide trends in cervical cancer incidence and mortality, with predictions for the next 15 years [10].	Lin S, Gao K, Gu S, You L, Qian S, Tang M, et al.	2021	Artículo original.	Epidemiología y tendencias en el cáncer cervical para los próximos 15 años.
Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries [15].	Brisson M, Kim JJ, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger EA, et al.	2020	Artículo original.	Análisis de un modelo comparativo del impacto de la vacunación y tamizaje en la eliminación de cáncer cervical.
Disparities in the Diagnosis, Treatment, and Survival Rate of Cervical Cancer among Women with and without Disabilities [16].	Choi JY, Yeob KE, Hong SH, Kim SY, Jeong EH, Shin DW, et al.	2021	Artículo original.	Diagnóstico, tratamiento y tasas de supervivencia en el cáncer cervical.
Survival by cervical cancer stage and factors collected by the Cancer Registry in Mallorca (Spain)[9].	Amengual J, Montaña J, Franch P, Ramos M	2020	Artículo original.	Epidemiología, etapas y factores registrados por el registro de cáncer en Mallorca.
The Fact of Return to Work in Cervical Cancer Survivors and the Impact of Survival Rate: An 11-Year Follow-Up Study [17].	Sun YS, Chen WL, Wu W Te, Wang CC.	2021	Artículo original.	Impacto de supervivencia en mujeres con cáncer cervical.
Carga de enfermedad por cáncer de cuello uterino en Ecuador, periodo 2015-2020 [6].	Alejandro Aguilar Bucheli D, Sebastián Viteri Hinojosa A, Rodrigo Henríquez Trujillo A, Gabriel Dávila Mora P.	2022	Artículo original.	Epidemiología de cáncer cervical en el Ecuador.
Situación Epidemiológica Del Cáncer Cérvicouterino En El Ecuador [7].	García J, Quinde V, Bucaram R, Sánchez G.	2020	Artículo original.	Epidemiología del cáncer cervical en el Ecuador.

Fuente: Elaboración propia.



Tabla 2. Aporte teórico sobre la identificación y validación de nuevos biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico del cáncer cervical

Título	Autores	Año	Documento	Aporte
MicroRNA-466 with tumor markers for cervical cancer screening [18].	Zhou LL, Shen Y, Gong JM, Sun P, Sheng JH.	2017	Artículo original.	Dianas moleculares en el tamizaje de cáncer cervical.
Cervical Cancer Markers: Epigenetics and microRNAs [19].	Laengsri V, Kerdpin U, Plabplueng C, Treeratanapiboon L, Nuchnoi P.	2018	Artículo de revisión.	Dianas moleculares, epigenética y microARNs.
Cervical Carcinoma: Oncobiology and Biomarkers [20].	Volkova L V., Pashov AI, Omelchuk NN.	2021	Artículo de revisión.	Oncobiología y biomarcadores del carcinoma cervical.
Cervical cancer [21].	Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L.	2019	Artículo de revisión.	Estadios tumorales y dianas terapéuticas.
Molecular biomarkers for uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma [22].	Tsuyoshi H, Yoshida Y.	2022	Artículo de revisión.	Dianas moleculares en sarcoma endometrial estromal.
Advances in technologies for cervical cancer detection in low-resource settings [23].	Kundrod KA, Smith CA, Hunt B, Schwarz RA, Schmeler K, Richards-Kortum R.	2019	Artículo de revisión.	Avances tecnológicos en la detección de cáncer cervical.
The profile analysis of circular RNAs in cervical cancer [24].	Huang J, Chen J, Huang Q.	2021	Artículo original.	Análisis de circARN en el cáncer cervical.
Roles of long non-coding RNAs in cervical cancer [25].	Luo F, Wen Y, Zhou H, Li Z.	2020	Artículo de revisión.	Roles de los ARN largos no codificantes en el cáncer cervical.
MicroRNAs: New prognostic, diagnostic, and therapeutic biomarkers in cervical cancer [26].	Nahand JS, Taghizadeh-boroujeni S, Karimzadeh M, Borran S, Pourhanifeh MH, Moghoofei M, et al.	2019	Artículo de revisión.	Nuevas dianas moleculares en el diagnóstico e inmunoterapias en el cáncer cervical.
Molecular landscape of recurrent cervical cancer [27].	Adiga D, Eswaran S, Pandey D, Sharan K, Kabekkodu SP.	2021	Artículo de revisión.	Dianas moleculares del cáncer cervical recurrente.
Identification and validation of potential mRNA- microRNA- long-noncoding RNA (mRNA-miRNA-lncRNA) prognostic signature for cervical cancer [28].	Wang J, Zhang C.	2021	Artículo original.	Identificación y validación de ARNm, microARN y ARN no codificante largo para el cáncer cervical.
Cervical cancer development, chemoresistance, and therapy: a snapshot of involvement of microRNA [29].	Mitra T, Elangovan S.	2021	Artículo de revisión.	Terapia en el cáncer cervical y participación de microARN.
Exosomal microRNAs: novel players in cervical cancer [30].	Nahand JS, Vandchali NR, Darabi H, Doroudian M, Banafshe HR, Moghoofei M, et al.	2020	Artículo de revisión.	MicroARNs exosómicos en el cáncer cervical.
Potential role of microRNAs in the treatment and diagnosis of cervical cancer [31].	Shen S, Zhang S, Liu P, Wang J, Du H.	2020	Artículo de revisión.	Rol potencial de los microARNs en el diagnóstico y tratamiento del cáncer cervical.

Título	Autores	Año	Documento	Aporte
MicroRNA Biomarkers of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Liquid Biopsy [32].	Causin RL, Da Silva LS, Evangelista AF, Leal LF, Souza KCB, Pessôa-Pereira D, et al.	2021	Artículo original.	MicroARNs como biomarcadores de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado en la biopsia líquida.
Long non-coding RNA in cervical cancer: From biology to therapeutic opportunity [33].	He J, Huang B, Zhang K, Liu M, Xu T.	2020	Artículo de revisión.	Biología y oportunidad terapéutica del ARN largo no codificante en el cáncer cervical.
Roles and Mechanisms of the Long Noncoding RNAs in Cervical Cancer [34].	Cáceres-Durán MÁ, Ribeiro-Dos-santos Â, Vidal AF.	2020	Artículo de revisión.	Roles y mecanismos de los ARNs largos no codificantes en el cáncer cervical.
The Biological Significance of Long noncoding RNAs Dysregulation and their Mechanism of Regulating Signaling Pathways in Cervical Cancer [35].	Lamsisi M, Wakrim L, Bouziyane A, Benhessou M, Oudghiri M, Laraqui A, et al.	2021	Artículo de revisión.	Importancia de la disregulación de los ARN largos no codificantes y su mecanismo de regulación de las vías de señalización en el cáncer cervical.
Circular RNA hsa_circ_0000515 acts as a miR-326 sponge to promote cervical cancer progression through up-regulation of ELK1 [36].	Tang Q, Chen Z, Zhao L.	2019	Artículo original.	ARN circular hsa_circ_0000515 actúa como una esponja en el progreso del cáncer cervical mediante la regulación positiva de ELK1.
The Potential of circRNA as a Novel Diagnostic Biomarker in Cervical Cancer [37].	Chen S, Yang X, Yu C, Zhou W, Xia Q, Liu Y, et al.	2021	Artículo original.	El circRNA como un nuevo biomarcador potencial de diagnóstico en el cáncer cervical.
High Expression of Circular RNA-Mitochondrial tRNA Translation Optimization 1 Assists the Diagnosis of High-Risk Human Papillomavirus Infection in Cervical Cancer [38].	Cheng X, Shen C, Liao Z.	2022	Artículo original.	Expresión de ARN circular-ARNt mitocondrial ayuda al diagnóstico de la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo en el cáncer cervical.
Serum Circular FoxO3a Serves as a Novel Prognostic Biomarker in Squamous Cervical Cancer [39].	Tang X, Liu S, Ding Y, Guo C, Guo J, Hua K, et al.	2020	Artículo original.	El ARN circular FoxO3a sirve como un nuevo biomarcador pronóstico en el cáncer cervical escamoso.
Hsa_circ_0101996 combined with hsa_circ_0101119 in peripheral whole blood can serve as the potential biomarkers for human cervical squamous cell carcinoma [40].	Wang Y, Huang L, Li D, Shao J, Xiong S, Wang C, et al.	2017	Artículo original.	Hsa_circ_0101996 combinado con hsa_circ_0101119 en sangre completa periférica podría ser de utilidad como biomarcador potencial para el carcinoma de células escamosas de cérvix.
Circular RNAs: A novel biomarker for cervical cancer [41].	Chaichian S, Shafabakhsh R, Mirhashemi SM, Moazzami B, Asemi Z.	2020	Artículo de revisión.	ARN circulares como biomarcadores actuales en el cáncer cervical.

Título	Autores	Año	Documento	Aporte
Dysregulated expression of circular RNAs serve as diagnostic and prognostic markers in ovarian and cervical cancer: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [42].	Liu F, Wu X, Zhu H, Wang F.	2021	Metaanálisis.	La expresión desregulada de los ARN circulares sirven como marcadores de diagnóstico y pronóstico en el cáncer de ovario y cáncer cervical.
Circular RNAs: Novel biomarkers for cervical, ovarian and endometrial cancer (Review)[43].	Shi Y, He R, Yang Y, He Y, Shao K, Zhan L, et al.	2020	Artículo de revisión.	Los ARN circulares son los nuevos biomarcadores para cáncer cervical, de ovario y de endometrio.
A Novel Circulating MiRNA-Based Signature for the Diagnosis and Prognosis Prediction of Early-Stage Cervical Cancer [44].	Qiu H, Liang D, Liu L, Xiang Q, Yi Z, Ji Y.	2020	Artículo original.	MiARN circulante en la predicción de diagnóstico y pronóstico en el cáncer cervical.
The roles of microRNA in human cervical cancer [45].	Miao J, Regenstein JM, Xu D, Zhou D, Li H, Zhang H, et al.	2020	Artículo de revisión.	Rol de los microARNs en el cáncer cervical.
Circulating plasma microRNA signature for the diagnosis of cervical cancer [46].	Ma G, Song G, Zou X, Shan X, Liu Q, Xia T, et al.	2019	Artículo original.	MicroARN en plasma circulante para el diagnóstico de cáncer cervical.
The clinical value of miRNA-21 in cervical cancer: A comprehensive investigation based on microarray datasets [47].	Deng ZM, Chen GH, Dai FF, Liu SY, Yang DY, Bao AY, et al.	2022	Metaanálisis.	Valor clínico del miRNA-21 en el cáncer cervical.
Urine miRNA signature as a potential non-invasive diagnostic and prognostic biomarker in cervical cancer [48].	Aftab M, Poojary SS, Seshan V, Kumar S, Agarwal P, Tandon S, et al.	2021	Artículo original.	Presencia de miARN en orina como posible biomarcador de diagnóstico y pronóstico no invasivo en el cáncer cervical.
Hypomethylation of the lncRNA SOX21-AS1 has clinical prognostic value in cervical cancer [49].	Wang R, Li Y, Du P, Zhang X, Li X, Cheng G.	2019	Artículo original.	Hipometilación del lncRNA SOX21-AS1 tiene valor pronóstico clínico en el cáncer cervical.
Serum Exosomal lncRNA DLX6-AS1 Is a Promising Biomarker for Prognosis Prediction of Cervical Cancer [50].	Ding XZ, Zhang SQ, Deng XL, Qiang JH.	2021	Artículo original.	El lncRNA exosomal sérico DLX6-AS1 como biomarcador en la predicción del pronóstico del cáncer cervical.
Long noncoding RNA GIHCG functions as an oncogene and serves as a serum diagnostic biomarker for cervical cancer [51].	Zhang X, Mao L, Li L, He Z, Wang N, Song Y.	2019	Artículo original.	El GIHCG de ARN no codificante largo funciona como un oncogén y sirve como biomarcador de diagnóstico sérico en el cáncer cervical.
LncRNA ABHD11-AS1 Participates in the Progression of Cervical Carcinoma by Targeting miR-1254 and Is the Key to the Diagnosis and Treatment of Cervical Carcinoma in the Future [52].	Zhu D, Hao Q, Qian M, Hu Y, Wu F.	2022	Artículo original.	Participación de lncRNA ABHD11-AS1 en el progreso del carcinoma de cáncer cervical al elegir como blanco a miR-1254.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 3. Implementación de terapias dirigidas e inmunoterapia en el tratamiento del cáncer cervical

Título	Autores	Año	Documento	Aporte
Novel Therapeutics for Recurrent Cervical Cancer: Moving Towards Personalized Therapy [53].	Cohen AC, Roane BM, Leath CA.	2020	Artículo original.	Terapias inmunológicas en el cáncer cervical recurrente.
NK Cell Regulation in Cervical Cancer and Strategies for Immunotherapy [54].	Gutiérrez A, Soto I.	2021	Artículo de revisión.	Importancia de la regulación de las células NK en el cáncer cervical y estrategias en la inmunoterapia.
Updates on systemic therapy for cervical cancer [55].	Gopu P, Antony F, Cyriac S, Karakasis K, Oza A.	2021	Artículo de revisión.	Actualizaciones en la terapia sistémica para el cáncer cervical
Immunotherapy for cervical cancer: Can it do another lung cancer? [56].	Ramanathan P, Dhandapani H, Jayakumar H, Seetharaman A, Thangarajan R.	2018	Artículo de revisión.	Inmunoterapia en el cáncer cervical.
Involvement of lncRNA-mediated signaling pathway in the development of cervical cancer [57].	Sun W, Shen NM, Fu SL.	2019	Artículo de revisión.	Vía de señalización mediada por la implicación de lncRNA en el desarrollo del cáncer cervical.
Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review [58].	Liontos M, Kyriazoglou A, Dimitriadis I, Dimopoulos MA, Bamias A	2019	Artículo de revisión.	Terapia sistemática en el cáncer cervical.
The Role of microRNAs, Long Non-coding RNAs, and Circular RNAs in Cervical Cancer [59].	Tornesello ML, Faraonio R, Buonaguro L, Annunziata C, Starita N, Cerasuolo A, et al.	2020	Artículo de revisión.	El rol de micrARNs, ARN largos no codificantes y ARN circulares en el cáncer cervical.
Advances in immunotherapy for cervical cancer [60].	Naumann RW, Leath CA.	2020	Artículo de revisión.	Los avances en la inmunoterapia para el cáncer cervical.
Cervical Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes [61].	Ferrall L, Lin KY, Roden RBS, Hung CF, Wu TC.	2021	Artículo de revisión.	Inmunoterapia: Realidades y esperanzas en el cáncer cervical.
Immunotherapy in Cervical Cancer [62].	Mauricio D, Zeybek B, Tymon-Rosario J, Harold J, Santin AD.	2021	Artículo de revisión.	Inmunoterapia en el cáncer cervical.

Fuente: Elaboración propia.

Biomarcadores en el cáncer cervical

Los biomarcadores tradicionales más utilizados en el cáncer cervical son los siguientes: SCC-Ag, p16, CEA, CYFRA, sCD44, MMP-9, GINS2, HBXIP y Pin1 [63]. Los marcadores CA-125, AFP, LDH, inhibina-B, CEA y β hCG, se consideran marcadores séricos [64], mientras que los biomarcadores genéticos como KRT17 y CRISP2 están presentes en diferentes etapas histológicas del cáncer escamoso

de cérvix. Estos hallazgos brindan novedosas perspectivas en el diagnóstico o terapia adyuvante en el cáncer cervical [63]. La desregulación de los ARN no codificantes, como miARN (micro ARN), lncARN (ARN largo no codificante de proteínas) y circARN (ARN circular) tienen un rol importante en el desarrollo neoplásico de las células cervicales, dado que están incluidas dentro de las alteraciones epigenéticas [27,28,59]. En los mecanismos

de proliferación celular, metástasis, invasión, angiogénesis y resistencia a las quimioterapias forman parte los miARN al adherirse y regularizar de manera inversa los oncogenes o genes supresores de neoplasias [29].

Los micro ARNs (miRNAs) poseen capacidad diagnóstica, pronóstica, y son indispensables en el diagnóstico precoz de cáncer cervical [26,29,30]. Se ha evidenciado que distintos miARNs, como: miR-9, miR-25, miR-16, miR-106a, miR-10a, miR-185, miR-20b, miR-31, miR-92a, miR-155, miR-185, miR-196a, miR-92b, miR-93, miR-146a, miR-378, miR-200a y miR-27a participan en la carcinogénesis cervical [31]. En el cambio de neoplasia cervical intraepitelial 1 (NIC I) a cáncer invasivo, existe un aumento constante de miR-10a, miR-16, miR-17, y miR-196a, mientras que otros miARN como: miR26a, miR-29a, miR-34a, miR-99a, miR-100, miR-143, miR-145, miR-193b, miR-203, miR-218 y miR-424 demostraron bloquear en los estadios NIC I a NIC III [29]. El diagnóstico de lesiones premalignas cervicales, como la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), y lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) se ha logrado a través de la combinación de seis tipos de miARN, los cuales fueron miR-20a, miR-92a, miR-141, miR-183, miR-210, y miR-944. La detección en muestras clínicas indicó resultados mayores al 95% tanto en sensibilidad como especificidad [29].

El estadio del tumor se correlaciona con los niveles aumentados de miR-205 en suero, por lo que disminuye la tasa de supervivencia [19]. Los miR-21, miR-16, miR-214, miR-223, miR-106b, y miR-221 están asociados con las etapas del cáncer cervical [26]. Los miARN; mi-30d-5p y let-7d-3p sirven como exploración no invasiva de neoplasia de cuello uterino, por lo que se les considera biomarcadores de gran valor diagnóstico [65]. Otros biomarcadores como: miR-205-5p, miR-130a-3p, miR-4531 y miR-381-3p pueden utilizarse a través de muestras de citología de base líquida, en la neoplasia cervical intraepitelial 3 [32]. La expresión de miARN en queratinocitos está influenciada por las oncoproteínas del VPH, la presencia de miARNs E6 y E7 aparecen en los exosomas de células K16, por lo que la desregulación de algunos

miARN en las células cancerígenas son estimuladas por la expresión de la oncoproteína E6 y/o E7 del VPH [30]. La extracción de muestras de sangre se considera eficaz debido a un riesgo minoritario en contraer una infección de cuello uterino, a diferencia de las pruebas de Papanicolaou [65].

Los ARN largos no codificantes (LncRNA) cumplen un rol importante en la aparición y desarrollo del cáncer de cuello uterino, siendo indispensable en el pronóstico de los pacientes [25,33]. En el mecanismo de la carcinogénesis se está explorando el rol de los ARN largos no codificantes (LncRNA) vinculado a infección de VPH y carcinoma de cuello uterino [20]. Los niveles de LncRNAs podrían estar asociados con el pronóstico de cáncer cervical, brindando novedosos biomarcadores en el diagnóstico [25]. En el desarrollo de neoplasias cervicales, se han descubierto que seis LncRNA (TMEM220-AS1, TRAM2-AS1, C5orf66-AS1, RASSF8-AS1, AC126474 y AC004908), podrían ejercer funciones relevantes en cuanto al desarrollo tumoral. Dos de estos elementos reguladores aportan hallazgos novedosos sobre el diagnóstico y tratamiento en la neoplasia cervical, debido a la asociación que existe en el pronóstico de neoplasias cervicales [34].

Los resultados identificaron que los LncRNA centrales tienen un rol importante tanto en las vías relacionadas con la queratinización, como en las vías asociadas con el sistema inmune, involucrando a que estas dos vías participen en la regulación del desarrollo neoplásico cervical [34]. Varios LncRNA se encuentran desregulados en células y tejidos positivos para VPH, las oncoproteínas E6 y/o E7 del VPH influyen en esta aberración [35]. Las líneas celulares de neoplasia cervical positivas para VPH se caracterizaron por tener una alteración en los patrones de expresión de LncRNAs, a diferencia de las células negativas para VPH. Se asocia que los LncRNA alterados reaccionan con mRNAs y cumplen roles importantes en los mecanismos celulares como el reparamiento del ADN, apoptosis y la respuesta a estímulos; todos estos procesos están implicados en la oncogénesis relacionada con el VPH. A través de la secuenciación de alto rendimiento de ARN

(RNA-seq) han investigado que la expresión de lncRNA se ha modificado en las células primarias de queratinocitos, después de exponerse al oncogén E6 [35].

Del mismo modo, los ARN circulares (circRNAs) funcionan como mediadores relevantes en una variedad de cánceres y enfermedades [36]. Estas moléculas están siendo investigadas como biomarcadores para el diagnóstico de neoplasias y terapias [20,24]. Al menos 18 000 circRNA se han identificado en muestras de plasma libre de células, mientras que la expresión de 27 000 circRNA fueron distintos después de una extracción quirúrgica de una neoplasia [37]. Otros circRNAs como el circ_0067934 y circRNA-000284 participan en el desarrollo de neoplasias, lo que permite una rápida proliferación, migración e invasión de células cancerígenas [36]. Niveles altos de optimización de la traducción 1 de ARN circular-ARNt mitocondrial (circMT01) fueron encontrados en pacientes con cáncer cervical, lo cual podría beneficiar, dado que han descrito una sensibilidad de 92,8% y una especificidad de 86,84% en la detección de neoplasias cervicales [38].

Por otra parte, al relacionar la infección del VPH con el desarrollo del cáncer cervical, las técnicas moleculares han beneficiado en la detección del virus de papiloma humano. Las pruebas de material genético del VPH proporcionan sensibilidades entre el 90,2% al 96,1%, y especificidades entre el 84,2% al 94,5% [23]. Estos biomarcadores son estudiados en las células epiteliales del cuello uterino, y la expresión inmunohistoquímica de la proteína p16ink4a se relaciona con el riesgo oncogénico del VPH [20]. El biomarcador p16ink4a está asociado en el precáncer de cuello uterino, dado que esta proteína funciona como un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina, que está relacionado con la síntesis de la oncoproteína E7 [23]. Las alteraciones reactivas de NIC I se pueden diferenciar a través de los marcadores p53 y p63, mientras que, en el diagnóstico diferencial de NIC III NIC II y NIC I se identifican mediante tres biomarcadores que son: Ki-67, p53 y p63 con una mayor sensibilidad y especificidad [20]. Así mismo, el mARN del VPH que consiste en evaluar la sobreexpresión del mARN de las oncoproteínas

E6 y E7, brinda una evaluación precisa en el progreso del cáncer, a diferencia de las pruebas de ADN en el VPH [23].

El grupo de Oncología Ginecológica (GOG) indicó que la aparición de estatmina 1 (STMN1) se relaciona proporcionalmente con la supervivencia libre de progresión [22]. Esta biomolécula participa en la regulación del ciclo celular, como proteína desestabilizadora de microtúbulos [22]. Así mismo, está en proceso investigativo novedosos marcadores tumorales, como es el caso de la regulación al alza del factor de crecimiento similar a la insulina II, (IGF-II) que puede brindar una mejor comprensión del diagnóstico de cáncer cervical en etapas iniciales. Además, indican que niveles altos de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-C) en suero, indica metástasis en las pacientes que padecen esta enfermedad [23].

Terapias dirigidas en el manejo del cáncer cervical

Los avances científicos en el campo de la inmunología, ha permitido que las inmunoterapias sean considerados tratamientos novedosos en el cáncer cervical, la cual se focaliza en el reconocimiento y eliminación de células cancerígenas a través del sistema inmune [54]. Las neoplasias tienen la capacidad de sintetizar distintos mecanismos para evadir la respuesta de células NK, por ende, las terapias consisten de inhibidores, anticuerpos y otros medicamentos que favorezcan la eliminación de tumores [54]. El pembrolizumab, por ejemplo, es el encargado en bloquear la proteína de apoptosis 1 del punto de control inmunitario (PD-1); se encuentra respaldada por la FDA de Estados Unidos para el uso del cáncer de cuello uterino avanzado [53]. Bevacizumab, es un anticuerpo monoclonal que se dirige específicamente al factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A). Es conocido como un tratamiento antiangiogénico estudiado y aplicado en pacientes que padecen neoplasias cervicales [53].

El factor de crecimiento del endotelio vascular, es un marcador de peor pronóstico en el cáncer cervical. La terapia antiangiogénica que consiste en bevacizumab y pembrolizu-

mab simbolizan dos terapias que se han añadido al estándar de atención de los pacientes que padecen aquella enfermedad [53]. La inhibición del antígeno CTLA4 eleva la presentación del antígeno al sistema inmune, lo que permite una respuesta favorable de células T asesinas a los antígenos.

La inmunoterapia anti-CTLA4 es prometedora en la neoplasia cervical, debido al control regulatorio de la presentación de antígenos por parte de las oncoproteínas cervicales [60]. La combinación de nivolumab e ipilimumab que consiste en un agente anti-PD-1 y un agente anti-CTLA-4 demostró resultados novedosos en el tratamiento del cáncer cervical metastásico [60]. De la misma manera, la aplicación de la inmunoterapia en la neoplasia maligna cervical está siendo investigada a través del análisis de células NK modificadas con receptores de antígenos quiméricos (CAR).

La utilización de receptores quiméricos en las células NK favorece la adherencia a antígenos específicos de tumores o antígenos relacionados a neoplasias. La modificación de las células NK con receptores de antígenos quiméricos (CAR-NK) mejorará el reconocimiento de las células cancerígenas [54]. Un estudio que consistió en utilizar la línea celular NK-92 y la modificación con un CAR adherido contra el antígeno de células madre prostáticas (PSCA) mostró que la dirección de CAR hacia PSCA fue producto a la evidencia de poseer este antígeno en las líneas de cáncer de cuello uterino HPV18+ HeLa y MS751 [54].

La terapia de receptores de células T (TCR) es otra peculiar inmunoterapia que consiste en la síntesis de cadenas α y β del receptor de células T que identifica antígenos tumorales, y expresión de moléculas TCR originadas en células T autólogas [61]. El reconocimiento de células tumorales es a través de las células TCR, pero dependerá de la cantidad de heterómero alfa/beta en la superficie celular y de su afinidad por el receptor del antígeno diana [61]. Un estudio de Fase I/II permitió conocer que la manipulación de células T (TCR) modificadas con E6 en cánceres VPH16+ junto con la reducción de linfocitos e IL2, disminuye los cánceres epite-

liales asociados con el VPH, y no causó efectos adversos en las participantes [61].

El bloqueo de enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa PARP podría favorecer en el tratamiento del cáncer. La inhibición de PARP podría beneficiar en el tratamiento de neoplasias de cuello uterino [62]. Un estudio demostró que la actividad preclínica de olaparib en nueve líneas celulares de cáncer de cuello uterino, incluidas escamosas y adenocarcinomas resultó ser muy sensible a tres de estas líneas, representando en un 33%. Olaparib eliminó el desarrollo de células malignas a través del bloqueo del ciclo celular en la etapa G2/M ocasionando la muerte celular programada [62].

De la misma manera, las células madre cancerosas (CSC) cumplen un rol importante dentro de las terapias antitumorales, dado que pueden protegerse del daño y permitir que el cáncer progrese. Investigadores indican que las CSC cuando se encuentran inactivas, no ocasionan peligro alguno que el cáncer progrese, mientras que la activación permite el avance del cáncer y la resistencia terapéutica [27].

El restaurar las funciones de los tsmiR o en el silenciamiento de los oncomiR a través de la simulación de miARN e inhibidores de miARN son las propuestas de las terapias basadas en miARNs. El bloqueo de micro ARN (miRNA) consiste en inhibir la sobreexpresión de oncomiR en la neoplasia cervical, recuperando la expresión y actividad del gen supresor de tumores diana [29]. En este contexto, los miR-195 y miR378 brindaron un potencial terapéutico en el cáncer de cuello uterino, al bloquear la proliferación, invasión y migración celular [29].

Para finalizar, las “vacunas” también forman parte de las inmunoterapias en el cáncer de cuello uterino, dado que las oncoproteínas E6 y E7 del VPH son antígenos perfectos para la síntesis de una vacuna terapéutica. Los fragmentos celulares como células cancerígenas muertas, bacterias, vectores virales péptidos, ADN o ARN pueden ser utilizados como vectores en el desarrollo de aquellas vacunas [55]. Un ensayo aleatorio conducido por la

FDA determinó que una vacuna tiene eficacia del 97% frente a cepas de alto peligro [4].

Además, se ha demostrado que las vacunas activan una respuesta inmunitaria relevante contra neoplasias que expresan E6/E7 basado en un vector bacteriano de *Listeria* que contenía el antígeno E7. En pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente ha mostrado ser alentador la vacuna ADXS11-001, dado que codifica HPV16 E7, y en la actualidad este estudio permanece en ensayo clínico de fase III [61].

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El cáncer cervical es considerado un problema de salud a nivel mundial, con cifras elevadas de incidencia y prevalencia en todas las latitudes. En la revisión sistemática efectuada se evidencian avances en la identificación de biomarcadores y terapias que proporcionan un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de esta enfermedad oncológica, todo lo cual beneficia el control y/o curación. Los resultados de este estudio coinciden en que los biomarcadores con fines diagnósticos han incrementado la capacidad de detección de esta neoplasia maligna.

Los biomarcadores potenciales en la detección de las etapas de metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con carcinoma cervical, han sido miARN-20a, miR-1246, miR-2392, miR-3147, miR-3162-5p y miR-4484. La diferencia entre pacientes con neoplasia cervical y los controles sanos, demostraron a través del suero, donde fueron más notables los siguientes miR que son: miR-21, miR-29a, miR-25, miR200a y miR-486-5p [44].

Los miRNAs indican una gran esperanza en el diagnóstico de la detección y predicción del pronóstico de cáncer cervical (CC) en estadios iniciales [44]. El miRNA196a influye en diversos mecanismos biológicos, que incluye migración, invasión y proliferación celular, lo cual puede ser de utilidad como biomarcador; no solo de diagnóstico, sino también de pronóstico y terapia en neoplasias cervicales [45].

El miR-21-5p posee significancia relevante en el diagnóstico diferencial de la neoplasia cervical [46]. De la misma manera, concuer-

da Deng et al. [47] donde indican que el miR-21 tiene la capacidad de ser un marcador no invasivo con gran sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de cáncer cervical. Sin embargo, se necesita más investigaciones para valorar el criterio diagnóstico.

Algunos miARNs están involucrados con la infección de VPH de alto riesgo en el cáncer de cuello uterino, dado que han encontrado la expresión de 6 miARN urinarios modificados. Los regulados al alza fueron miR-21-5p, miR-199a-5p y miR-155-5p, mientras que los regulados a la baja fueron miR-145-5p, miR-34a-5p y miR218-5p en pacientes con cáncer y precáncer de cuello uterino [48].

El biomarcador lncRNA SOX21-AS1 tiene un gran pronóstico en el cáncer de cuello uterino, dado que es supresor de neoplasias, y la expresión elevada es consecuencia a la hipometilación de la región promotora [51]. El lncRNA SOX21-AS1 tiene un rol importante en los mecanismos biológicos, participando en la adhesión de ADN específico de la secuencia del factor de ARN polimerasa II en el cáncer cervical [51]. Otros autores indican que la precisión en el resultado clínico de cáncer cervical, se obtiene al combinar el lncRNA DLX6-AS1 exosomal sérico junto a otros biomarcadores tradicionales, y el respectivo análisis clinicopatológico. El lncRNA exosomal sérico DLX6-AS1 podría ser de utilidad como un marcador en el diagnóstico e indicador de progresión [50].

Según Zhang et al. [51] el lncRNA GIHCG permite conocer la regulación al alza de GIHCG sérico en pacientes con neoplasias cervicales, por lo que sugieren que puede ser un biomarcador útil de diagnóstico no invasivo, dado a una sensibilidad del 88,75 % y una especificidad del 87,50 %. La proliferación, migración de células de cáncer cervical e inhibición de apoptosis, son procesos que se generan a través de la sobreexpresión de GIHCG. El desarrollo del carcinoma de cérvix podría estar influenciada por lncRNA ABHD11-AS1 y miR-1254 [52].

La expresión disminuida de circFoxO3a en suero se vincula con el comportamiento agresivo del cáncer cervical escamoso (SCC),



por lo tanto, circFoxO3a en suero puede ser considerado un factor pronóstico independiente para SCC [39]. Un estudio muestra que hsa_circ_0101996, hsa_circ_0104649, hsa_circ_0104443 y hsa_circ_0101119 en torrente sanguíneo de pacientes con SCC están elevados, por lo tanto, los biomarcadores hsa_circ_0101996 y hsa_circ_0101119 pueden ser utilizados en la práctica clínica diaria [40].

Del mismo modo, el ARN circular 8924 (CircRNA8924) genera proliferación, migración e invasión de células tumorales cervicales. Esta molécula larga podría ser un biomarcador de diagnóstico, y también puede ser considerado un objetivo terapéutico en el carcinoma de cuello uterino [41]. La expresión elevada de circARN está asociada a un lapso corto de supervivencia [42]. Según el estudio de Shi et al. [43], los circARN son biomarcadores potenciales en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma cervical.

Los investigadores descubrieron que 352 circARN estaban regulados al alza y 174 estaban regulados a la baja. La expresión de los circARNs ha sido identificada mediante la secuenciación de ARN en casos de cáncer cervical positivo para HPV16. Los científicos mencionaron que 99 circARN se encontraron desregulados, de los cuales 58 circRNA estaban sobreexpresados y 41 subexpresados [59].

Por otra parte, las inmunoterapias han tenido avances significativos. En este caso, pembrolizumab ha mostrado resultados prometedores como terapia de segunda línea en las neoplasias cervicales positivas para PD-L1 [62]. La expresión de PD-L1 permite que la neoplasia maligna evite la eliminación celular a través de las células T asesinas CD8+, y frecuente ser común en el cáncer escamoso [60]. La inhibición de PD-1/PD-L a través de anticuerpos monoclonales antagonistas de PD-1 o PD-L1 completamente humanizados, incrementa la cifra y funcionalidad de las células T dirigidas a neoplasias [56].

Cisplatino y paclitaxel mejoró la supervivencia de las pacientes con adenocarcinoma cervical, con una toxicidad mínima, e indican que la histología tiene un rol relevante en los tipos de neoplasias cervicales [55]. Otros

anticuerpos monoclonales como Nivolumab e Ipilimumab se adhieren a distintos receptores que están encargados en la regulación de células T activando el sistema inmune en la eliminación de tumores malignos [27].

La administración del anticuerpo anti-VEGF bevacizumab brindó resultados favorables en el 11 % de los pacientes, lo que permitió comparar con datos obtenidos en ensayos de fase II que exploraron distintos regímenes de quimioterapia [58]. La combinación de bevacizumab y quimioterapia sin platino en el tratamiento de cáncer cervical avanzado, mostró el incremento de supervivencia global con elevadas tasas de respuesta [56].

Otra estrategia terapéutica útil en el mejoramiento de la respuesta de las células NK (asesinas naturales) hacia las células tumorales cervicales, es el bloqueo de la enzima indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO). Ensayos en fase I encontraron que el uso de un inhibidor de la enzima al combinarse con nivolumab en 22 pacientes con tumores cervicales, presentó una tasa de respuesta favorable del 14% y una respuesta permanente del 64%. Además, enfatizaron que la combinación no produce toxicidad, por lo cual puede ser considerada como una novedosa inmunoterapia [54].

De la misma manera, estudios afirman que la enzima hemooxigenasa 1 está involucrada en la evasión de la respuesta de las células NK, y se expresa en las células cancerígenas cervicales. Estudios demostraron que la importancia de HO-1 influye en la regulación de las células NK. El bloqueo de esta enzima ayuda en la respuesta citotóxica de las células NK [54].

Se ha demostrado que las enzimas poli ADP ribosa polimerasa (PARP) tienen resistencia al platino en neoplasias cervicales, por lo que señalan que el bloqueo de enzimas PARP podrían ser una opción terapéutica. La expresión elevada de poli ADP ribosa polimerasa 1 (PARP-1) está vinculado con la resistencia al cisplatino, lo que indica una dependencia de células malignas a PARP-1 [62]. Investigaciones siguen en curso, en lo que respecta los inhibidores de enzimas poli ADP ribosa polimerasa (PARPi) dado que se utiliza como monoterapia, o en combinación con terapias tradicionales como:

inhibidores de PD-1, bevacizumab, radioterapia y quimioterapia citotóxica [62].

Del mismo modo, las “vacunas” terapéuticas forman parte de las nuevas alternativas terapéuticas en la actualidad. Una de estas terapias se basa en un antígeno inmunogénico encargado en desarrollar una respuesta de células T [55]. Otras vacunas están enfocadas en células dendríticas, la cual es una alternativa basada en células completas. Aquellas células dendríticas trabajan como células presentadoras de antígenos cumpliendo un rol importante entre la inmunidad innata y adaptativa. La ventaja de estas vacunas es que pueden potenciar a distintas vacunas terapéuticas específicas de antígeno, dado que proporciona al paciente células blancas que dan inicio a respuestas inmunes adaptativas, que con frecuencia son precarias en el cáncer terminal [61].

Las vacunas desarrolladas en base a péptidos se consideran estables y fáciles de sintetizar, para lo cual, la vacuna prominente contra la neoplasia intraepitelial cervical de antígeno tisular (TA-CIN) está sintetizada a partir de una única proteína de fusión que libera toxicidad celular frente a los antígenos HPV16, E6, E7 y L2. El fármaco ha sido seguro e inmunogénico en distintos ensayos clínicos de fase inicial [61].

La vacuna denominada ADN VB10.16 se dirige a los antígenos de VPH codificados hacia células presentadoras de antígenos permitiendo generar respuestas inmunes a los antígenos E6 y E7 de VPH16. Los resultados encontrados en un ensayo clínico de fase I/II muestran que la vacuna es segura y bien tolerada en las participantes. Aquella terapia generó una respuesta inmune de linfocitos T CD8+ hacia el antígeno HPV16 en pacientes con NIC 2/3 [61].

Gopu et al.[55] indica que la combinación de vacunas junto a terapias similares, o con distinto procedimiento están en curso actualmente. Una estrategia es la utilización de la vacuna con quimioterapia o radioterapia. Estudios preclínicos han mostrado ser esperanzadores a lo que se refiere al uso de vacunas con un péptido largo sintético HPV16 junto a

paclitaxel y carboplatino en mujeres con neoplasias cervicales [55]. Dentro del tratamiento persuasivo en tumores malignos también se encuentran las terapias adoptivas de células T, a través del uso de linfocitos de la sangre conocido como células CAR-T o mediante la terapia de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL). Estudios demostraron una óptima respuesta en pacientes que padecen neoplasias cervicales, al ser tratadas con TIL elegidos por la antigenicidad E6 y E7 del VPH [55].

Otras innovadoras terapias para el cáncer cervical son las moléculas lncRNA loc55420, circRNA y miRNA-196a. El primer biomarcador tiene un rol relevante en disminuir la expresión de Bcl-2 y elevar la expresión de Bax, lo cual es un objetivo indispensable en el cáncer cervical [57]. La utilización del circRNA hacia el gen p53 regulado funciona como terapia dirigida en el tratamiento de neoplasias de ovario y de cuello uterino [42]. Así mismo, el bloqueo en la expresión de miRNA-196a tiene un enfoque terapéutico potencial en la curación de tumores malignos cervicales [45].

En conclusión, se destaca la importancia de los biomarcadores: miARNs, lncRNAs y circRNAs con fines diagnósticos y pronósticos en el cáncer cervical. La utilización de estos biomarcadores ha permitido conocer la evolución clínica de la enfermedad; de esta manera, permite a los profesionales de la salud aplicar tratamientos personalizados, y a la vez permite realizar un monitoreo de la respuesta terapéutica.

La aplicación de novedosas inmunoterapias y terapias dirigidas, como los anticuerpos monoclonales, inhibidores de PARP, inhibidores de puntos de control inmunológico (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4) y vacunas, han alcanzado resultados prominentes en tumores con estadios avanzados, neoplasias resistentes o recurrentes; por lo que, apertura nuevas brechas para el diseño de tratamientos más eficaces que proporcionen efectos secundarios mínimos.

La investigación aporta de manera significativa la consolidación de un enfoque oncológico de precisión en el cáncer cervical, por lo

que, en el futuro sería fundamental estandarizar métodos diagnósticos en poblaciones de gran número con la finalidad de unificar y demostrar la importancia de los biomarcadores moleculares en el diagnóstico del cáncer. Así mismo, se espera el avance de las fases de experimentación en las terapias dirigidas al cáncer cervical, para así, obtener resultados favorables en las pacientes que necesitan un tratamiento oportuno.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No existió fuentes de financiamiento.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran la no existencia de conflicto de interés alguno.

APORTE DEL ARTÍCULO EN LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Esta investigación aporta novedades sobre los nuevos avances en biomarcadores y terapias dirigidas para el cáncer cervical dentro del campo de la oncología molecular.

DECLARACIÓN DE CONTRIBUCIÓN DE CADA AUTOR

Anthony Fernando González Asqui y Lizette Elena Leiva Suero, realizaron la investigación en conjunto. La recopilación de artículos científicos en las bases de datos fue llevada a cabo por Anthony Fernando González Asqui, mientras que la selección de las investigaciones, la interpretación de los resultados y la redacción del artículo fue realizado por los dos autores.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Técnica de Ambato, a la Facultad de Ciencias de la Salud, a la Dirección de Investigación y Desarrollo, al GRUPO DE INVESTIGACIÓN ACADÉMICA Y CIENTÍFICA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON PROYECCIÓN SOCIAL KUSKIYKUY YACHAY SUNTUR y al Proyecto de Investigación PFCS42 Caracterización de marcadores genéticos e inmunológicos con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico en cáncer de mama y cuello uterino.

REFERENCIAS

- [1] M. Arbyn, E. Weiderpass, L. Bruni, S. De Sanjosé, M. Saraiya y J. Ferlay, Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Revista de The Lancet Global health, vol. 8, núm 2, pp. 191-203, 2020.
- [2] Globocan. Cervix uteri. 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/23-cervix-uteri-fact-sheet.pdf>. Consultada el 17/05/2022.
- [3] A. Shrestha, D. Neupane, P. Vedsted y P. Kallestrup, Cervical Cancer Prevalence, Incidence and Mortality in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review. Revista de Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP, vol. 19, núm 2, pp. 319-324, 2018.
- [4] A. Buskwofie, G. David-West y C. Clare, A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. Revista de Journal of the National Medical Association, vol. 112, núm 2, pp. 229-232, 2020.
- [5] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Siegel, L. Torre y A. Jemal, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Revista de CA: a cancer journal for clinicians, vol. 68, núm 6, pp. 394-424, 2018.
- [6] A. Aguilar, D. Viteri, A. Henríquez y P. Dávila, Carga de enfermedad por cáncer de cuello uterino en Ecuador, periodo 2015-2020. Revista de Metro Ciencia, vol. 30, núm 2, pp. 10-17, 2022.
- [7] J. García, V. Quinde, R. Bucaram y G. Sánchez, Situación Epidemiológica Del Cáncer Cérvicouterino En El Ecuador. 2020. Revista de Venezolana de Oncología, vol. 55, núm 2, pp. 13, 2021.
- [8] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Siegel, L. Torre y A. Jemal, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Revista de CA: A Cancer Journal for Clinicians, vol. 68, núm 6, pp. 394-424, 2018.

- [9] J. Amengual, J. Montaña, P. Franch y M. Ramos, Survival by cervical cancer stage and factors collected by the Cancer Registry in Mallorca (Spain). *Revista de Gaceta sanitaria*, vol. 34, núm 6, pp. 589-594, 2020.
- [10] S. Lin, K. Gao, S. Gu, L. You, S. Qian y M. Tang, Worldwide trends in cervical cancer incidence and mortality, with predictions for the next 15 years. *Revista de Cancer*, vol. 127, núm 21, pp. 4030-4039, 2021.
- [11] D. Stelzle, L. Tanaka, K. Lee, A. Ibrahim, I. Baussano y A. Shah, Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Revista de The Lancet Global health*, vol. 9, núm 2, pp. 161-169, 2021.
- [12] S. Boni, B. Tchounga, K. Comoe, P. Guie, M. Adié y A. Horo, Assessment of the scale-up of cervical cancer screening in Abidjan stratified by HIV status. *Revista de International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, vol. 147, núm 2, pp. 246-251, 2019.
- [13] P. Castle, M. Einstein y V. Sahasrabudhe, Cervical cancer prevention and control in women living with human immunodeficiency virus. *Revista de CA: a cancer journal for clinicians*, vol. 71, núm 6, pp. 505-526, 2021.
- [14] G. Liu, M. Sharma, N. Tan y R. Barnabas, HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *Revista de AIDS (London, England)*, vol. 32, núm 6, pp. 795-808, 2018.
- [15] M. Brisson, J. Kim, K. Canfell, M. Drolet, G. Gingras y E. Burger, Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Revista de Lancet (London, England)*, vol. 395, núm 10224, pp. 575-90, 2020.
- [16] J. Choi, K. Yeob, S. Hong, S. Kim, E. Jeong y D. Shin, Disparities in the Diagnosis, Treatment, and Survival Rate of Cervical Cancer among Women with and without Disabilities. *Revista de Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*, vol. 28, 2021.
- [17] Y. Sun, W. Chen, W. Wu y C. Wang, The Fact of Return to Work in Cervical Cancer Survivors and the Impact of Survival Rate: An 11-Year Follow-Up Study. *Revista de International journal of environmental research and public health*, vol. 18, núm 20, 2021.
- [18] L. Zhou, Y. Shen, J. Gong, P. Sun y J. Sheng, MicroRNA-466 with tumor markers for cervical cancer screening. *Revista de Oncotarget*, vol. 8, núm 41, pp. 70821-70827, 2017.
- [19] V. Laengsri, U. Kerdpin, C. Plabplueng, L. Treeratanapiboon y P. Nuchnoi, Cervical Cancer Markers: Epigenetics and microRNAs. *Revista de Laboratory medicine*, vol. 49, núm 2, pp. 97-111, 2018.
- [20] L. Volkova, A. Pashov y N. Omelchuk, Cervical Carcinoma: Oncobiology and Biomarkers. *Revista de International journal of molecular sciences*, vol. 22, núm 22, 2021.
- [21] P. Cohen, A. Jhingran, A. Oaknin y L. Denny, Cervical cancer. *Revista de Lancet (London, England)*, vol. 393, núm 10167, pp. 169-182, 2019.
- [22] H. Tsuyoshi y Y. Yoshida, Molecular biomarkers for uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma. *Revista de Cancer science*, vol. 109, núm 6, pp. 1743-1752, 2018.
- [23] K. Kundrod, C. Smith, B. Hunt, R. Schwarz, K. Schmeler y R. Richards. Advances in technologies for cervical cancer detection in low-resource settings. *Revista de Expert review of molecular diagnostics*, vol. 19, núm 8, pp. 695-714, 2019.
- [24] J. Huang, J. Chen y Q. Huang, The profile analysis of circular RNAs in cervical cancer. *Revista de Medicine*, vol. 100, núm 39, pp. 27-40, 2021.

- [25] F. Luo, Y. Wen, H. Zhou y Z. Li, Roles of long non-coding RNAs in cervical cancer. *Revista de Life sciences*, vol. 256, 2020.
- [26] J. Nahand, S. Taghizadeh-boroujeni, M. Karimzadeh, S. Borran, M. Pourhanifeh y M. Moghoofei, microRNAs: New prognostic, diagnostic, and therapeutic biomarkers in cervical cancer. *Revista de Journal of cellular physiology*, vol. 234, núm 10, pp. 1764-1799, 2019.
- [27] D. Adiga, S. Eswaran, D. Pandey, K. Sharan y S. Kabekkodu, Molecular landscape of recurrent cervical cancer. *Revista de Critical reviews in oncology/hematology*, vol. 157, 2021.
- [28] J. Wang y C. Zhang. Identification and validation of potential mRNA- microRNA-long-noncoding RNA (mRNA-miRNA-lncRNA) prognostic signature for cervical cancer. *Revista de Bioengineered*, vol. 12, núm 1, pp. 898-913, 2021.
- [29] Mitra T, Elangovan S. Cervical cancer development, chemoresistance, and therapy: a snapshot of involvement of microRNA. *Revista de Molecular and cellular biochemistry*, vol. 476, núm 12, pp. 4363-85, 2021.
- [30] J. Nahand, N. Vandchali, H. Darabi, M. Doroudian, H. Banafshe y M. Moghoofei, Exosomal microRNAs: novel players in cervical cancer. *Revista de Epigenomics*, vol. 12, núm 18, pp. 1651-60, 2020.
- [31] S. Shen, S. Zhang, P. Liu, J. Wang, H. Du, Potential role of microRNAs in the treatment and diagnosis of cervical cancer. *Revista de Cancer genetics*, vol. 248-249, pp. 25-30, 2020.
- [32] R. Causin, L. Da Silva, A. Evangelista, L. Leal, K. Souza, D. Pessôa, MicroRNA Biomarkers of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Liquid Biopsy. *Revista de BioMed research international*, vol. 2021, 2021.
- [33] J. He, B. Huang, K. Zhang, M. Liu y T. Xu, Long non-coding RNA in cervical cancer: From biology to therapeutic opportunity. *Revista de Biomedicine & pharmacotherapy* = *Biomedecine & pharmacotherapie*, vol. 127, pp. 110-109, 2020.
- [34] M. Cáceres, Â. Ribeiro y F. Vidal, Roles and Mechanisms of the Long Noncoding RNAs in Cervical Cancer. *Revista de International journal of molecular sciences*, vol. 21, núm 24, pp. 1-20, 2020.
- [35] M. Lamsisi, L. Wakrim, A. Bouziyane, M. Benhessou, M. Oudghiri y A. Laraqui, The Biological Significance of Long noncoding RNAs Dysregulation and their Mechanism of Regulating Signaling Pathways in Cervical Cancer. *Revista de International journal of molecular and cellular medicine*, vol. 10, núm 2, pp. 75-100, 2021.
- [36] Q. Tang, Z. Chen y L. Zhao. Circular RNA hsa_circ_0000515 acts as a miR-326 sponge to promote cervical cancer progression through up-regulation of ELK1. *Revista de Aging*, vol. 11, núm 22, pp. 982-999, 2019.
- [37] S. Chen, X. Yang, C. Yu, W. Zhou, Q. Xia y Y. Liu, The Potential of circRNA as a Novel Diagnostic Biomarker in Cervical Cancer. *Revista de Journal of oncology*, vol. 2021, 2021.
- [38] X. Cheng, C. Shen y Z. Liao, High Expression of Circular RNA-Mitochondrial tRNA Translation Optimization 1 Assists the Diagnosis of High-Risk Human Papillomavirus Infection in Cervical Cancer. *Revista de Journal of lower genital tract disease*, vol. 26, núm 3, pp. 212-218, 2022.
- [39] X. Tang, S. Liu, Y. Ding, C. Guo, J. Guo y K. Hua, Serum Circular FoxO3a Serves as a Novel Prognostic Biomarker in Squamous Cervical Cancer. *Revista de Cancer management and research*, vol. 12, pp. 2531-2540, 2020.
- [40] Y. Wang, L. Huang, D. Li, J. Shao, S. Xiong y C. Wang, Hsa_circ_0101996 combined with hsa_circ_0101119 in peripheral whole blood can serve as the potential biomarkers for human cervical squamous cell carcinoma. *Revista de International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, vol. 10, núm 12, pp. 11924-11931,

- 2017.
- [41] S. Chaichian, R. Shafabakhsh, S. Mirhashemi, B. Moazzami y Asemi Z. Circular RNAs: A novel biomarker for cervical cancer. *Revista de Journal of cellular physiology*, vol. 235, núm 2, pp. 718-724, 2020.
- [42] F. Liu, X. Wu, H. Zhu y F. Wang, Dysregulated expression of circular RNAs serve as diagnostic and prognostic markers in ovarian and cervical cancer: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Revista de Medicine*, vol. 100, núm 39, pp. 27-35, 2021.
- [43] Y. Shi, R. He, Y. Yang, Y. He, K. Shao y L. Zhan, Circular RNAs: Novel biomarkers for cervical, ovarian and endometrial cancer (Review). *Revista de Oncology reports*, vol. 44, núm 5, pp. 1787-1798, 2020.
- [44] H. Qiu, D. Liang, L. Liu, Q. Xiang, Z. Yi y Y. Ji, A Novel Circulating MiRNA-Based Signature for the Diagnosis and Prognosis Prediction of Early-Stage Cervical Cancer. *Revista de Technology in cancer research & treatment*, vol. 19, 2020.
- [45] J. Miao, J. Regenstein, D. Xu, D. Zhou, H. Li y H. Zhang, The roles of microRNA in human cervical cancer. *Revista de Archives of biochemistry and biophysics*, vol. 690, 2020.
- [46] G. Ma, G. Song, X. Zou, X. Shan, Q. Liu y T. Xia, Circulating plasma microRNA signature for the diagnosis of cervical cancer. *Revista de Cancer biomarkers: section A of Disease markers*, vol. 26, núm 4, pp. 491-500, 2019.
- [47] Z. Deng, G. Chen, F. Dai, S. Liu, D. Yang, y A. Bao, The clinical value of miRNA-21 in cervical cancer: A comprehensive investigation based on microarray datasets. *Revista de PloS one*, vol. 17, núm 4, 2022.
- [48] M. Aftab, S. Poojary, V. Seshan, S. Kumar, P. Agarwal, y Tandon S, Urine miRNA signature as a potential non-invasive diagnostic and prognostic biomarker in cervical cancer. *Revista de Scientific reports*, vol. 11, núm 1, 2021.
- [49] R. Wang, Y. Li, P. Du, X. Zhang, X. Li y G. Cheng, Hypomethylation of the lncRNA SOX21-AS1 has clinical prognostic value in cervical cancer. *Revista de Life sciences*, vol. 233, 2019.
- [50] X. Ding, S. Zhang, X. Deng y J. Qiang, Serum Exosomal lncRNA DLX6-AS1 Is a Promising Biomarker for Prognosis Prediction of Cervical Cancer. *Revista de Technology in cancer research & treatment*, vol. 20, 2021.
- [51] X. Zhang, L. Mao, L. Li, Z. He, N. Wang y Y. Song, Long noncoding RNA GIHCG functions as an oncogene and serves as a serum diagnostic biomarker for cervical cancer. *Revista de Journal of Cancer*, vol. 10, núm 3, pp. 672-681, 2019.
- [52] D. Zhu, Q. Hao, M. Qian, Y. Hu y F. Wu, LncRNA ABHD11-AS1 Participates in the Progression of Cervical Carcinoma by Targeting miR-1254 and Is the Key to the Diagnosis and Treatment of Cervical Carcinoma in the Future. *Revista de Journal of healthcare engineering*, vol. 2022, 2022.
- [53] A. Cohen, B. Roane y C. Leath, Novel Therapeutics for Recurrent Cervical Cancer: Moving Towards Personalized Therapy. *Revista de Drugs*, vol. 80, núm 3, pp. 217-227, 2020.
- [54] A. Gutiérrez y I. Soto, NK Cell Regulation in Cervical Cancer and Strategies for Immunotherapy. *Revista de Cells*, vol. 10, núm 11, 2021.
- [55] P. Gopu, F. Antony, S. Cyriac, K. Karakasis y A. Oza, Updates on systemic therapy for cervical cancer. *Revista de The Indian journal of medical research*, vol. 154, núm 2, pp. 293-302, 2021.
- [56] P. Ramanathan, H. Dhandapani, H. Jayakumar, A. Seetharaman y R. Thangarajan, Immunotherapy for cervical cancer: Can it do another lung cancer? *Revista de Current problems in cancer*, vol. 42, núm 2, pp. 148-160, 2018.
- [57] W. Sun, N. Shen y L. Fu, Involvement of lncRNA-mediated signaling pathway in

- the development of cervical cancer. *Revista de European review for medical and pharmacological sciences*, vol. 23, núm 9, pp. 3672–3687, 2019.
- [58] M. Lontos, A. Kyriazoglou, I. Dimitriadis, M. Dimopoulos y A. Bamias, Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review. *Revista de Critical reviews in oncology/hematology*, vol. 137, pp. 9–17, 2019.
- [59] M. Tornesello, R. Faraonio, L. Buonaguro, C. Annunziata, N. Starita y A. Cerasuolo, The Role of microRNAs, Long Non-coding RNAs, and Circular RNAs in Cervical Cancer. *Revista de Frontiers in oncology*, vol. 10, 2020.
- [60] R. Naumann y C. Leath, Advances in immunotherapy for cervical cancer. *Revista de Current opinion in oncology*, vol. 32, núm 5, pp. 481–487, 2020.
- [61] L. Ferrall, K. Lin, R. Roden, C. Hung y T. Wu, Cervical Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Revista de Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, vol. 27, núm 18, pp. 4953–4973, 2021.
- [62] D. Mauricio, B. Zeybek, J. Tymon, J. Harold y A. Santin, Immunotherapy in Cervical Cancer. *Revista de Current oncology reports*, vol. 23, núm 6, 2021.
- [63] Z. Li, J. Chen, S. Zhao, Y. Li, J. Zhou y J. Liang, Discovery and validation of novel biomarkers for detection of cervical cancer. *Revista de Cancer medicine*, vol. 10, núm 6, pp. 2063–2074, 2021.
- [64] T. Korenaga y K. Tewari, Gynecologic cancer in pregnancy. *Revista de Gynecologic oncology*, vol. 157, núm 3, pp. 799–809, 2020.
- [65] M. Zheng, L. Hou, Y. Ma, L. Zhou, F. Wang y B. Cheng, Exosomal let-7d-3p and miR-30d-5p as diagnostic biomarkers for non-invasive screening of cervical cancer and its precursors. *Revista de Molecular cancer*, vol. 18, núm 1, 2019.

LIZETTE LEIVA-SUERO

Nota biográfica del autor

<https://orcid.org/0000-0001-9899-029X>

Médica de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Médica con especialidad en Medicina Interna de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. PhD en Ciencias médicas de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Su línea de investigación se basa en marcadores genéticos e inmunológicos en el cáncer y educación superior. Actualmente es investigadora/docente en la Universidad Técnica de Ambato en Ecuador.

ANTHONY GONZÁLEZ-ASQUI

Nota biográfica del autor

<https://orcid.org/0000-0001-5363-8428>

Licenciando en Laboratorio Clínico y Magíster en Ciencias Biomédicas de la Universidad Técnica de Ambato. Actualmente ejerce investigación de manera independiente.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

