REVISTA ECUATORIANA DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN EN SALUD PÚBLICA

CÓDIGO ISSN 2588-0551

DOI: https://doi.org/10.31790/inspilip.v9i27.718

Artículo de revisión:

Diagnóstico y tratamiento avanzado del cáncer de cérvix

Advanced cervical cancer diagnosis and treatment

Acceso abierto

Citación

Mora M., De La Cuadra B., Boconzaca E., Montesdeoca M., Rodríguez C., Villamar G., Calderón M. Diagnóstico y tratamiento avanzado del cáncer de cérvix**. INSPILIP 2025, Número 28.**

URL: https://www.inspilip.gob.ec/index.php/inspi/article/view/718

Mariela Isabel Mora Balladares [a], marielamoraballadares@gmail.com

Blanca Elena De La Cuadra Arguello [b], blankitakpa@hotmail.com

Edwin Oswaldo Boconzaca Quichimbo [d], edwin.boconzaca1981@gmail.com

Maritza Janneth Montesdeoca Samaniego [d], maritzams.md@gmail.com

Cynthia Elizabeth Rodríguez Espinoza [d], Zbethrodriguez@gmail.com

Genesis Cecilia Villamar Flores [c], sashagenesis_88@hotmail.com

María Fernanda Calderón León [d], * dracalderonleon@hotmail.es

a. Centro de Salud Urbano Daule. Ecuador.

b. Universidad de Guayaquil. Ecuador.

c. Hospital IESS del Norte de Guayaquil Los Ceibos. Ecuador

d. Hospital Universitario de Guayaquil. Ecuador

***Correspondencia:** María Fernanda Calderón León; **Email:** dracalderonleon@hotmail.es

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido en la idea original (MC), diseño del estudio (MC, MM, BD, EB, MMS), recolección de datos (CE, GV, MC), análisis de datos (MC, MM, BD), redacción del borrador y redacción del artículo (MC, BD, EB, MMS, CR, GV).

Fecha de ingreso: 28/04/2024
Fecha de aprobación: 24/12/2024
Fecha de publicación: 05/01/2025

Revista científica INSPILIP. Volumen 9, Número 28.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello INSPILIP no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el INSPI como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores.

Patricio Vega Luzuriaga
EDITOR EN JEFE

Resumen

Introducción: El cáncer de cuello uterino es considerado un problema de salud pública, la infección por el virus del papiloma humano (VPH) se destaca como el principal factor de riesgo. Las estrategias para aumentar la vacunación contra el VPH son de gran importancia, pero insuficientes en la prevención de los cánceres de cuello uterino principalmente en los países subdesarrollados, teniendo un gran impacto colectivo debido a los subtipos de VPH de alto riesgo, que se asocian a lesiones premalignas e invasivas. Los biomarcadores, genes, oncoproteínas E6 y E7, actúan como las principales líneas de investigación, implicadas en la transformación oncogénica y la respuesta al tratamiento. La infección por VPH necesita un tratamiento objetivo mediante la eliminación del virus y la regresión de la lesión cervical, haciendo uso de campañas de detección y prevención a gran escala. **Objetivo:** Determinar el diagnóstico y tratamiento avanzado del Cáncer de cérvix. **Método:** Se realizó una revisión sistemática de los avances actuales sobre el diagnóstico y tratamiento avanzado del Cáncer de cérvix, para lo cual se obtuvieron artículos científicos publicados en los últimos 5 años, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de cohortes no aleatorizados, ensayos aleatorizados y estudios retrospectivos de bases de datos como Pubmed, Mendely, ScienceDirect. **Resultados:** Los resultados muestran un ejemplo de los múltiples factores responsables de la carcinogénesis, estos mecanismos están relacionados con el cáncer de cuello uterino y la infección por VPH, muchos de los cuales sirven como dianas terapéuticas y predicen la agresividad de ciertas lesiones. Las nuevas opciones de tratamiento para el cáncer con biopsia de ganglio linfático centinela en estadio temprano permiten una acción rápida con resultados alentadores que lo identifican como una buena opción. **Conclusiones:** En cuanto al diagnóstico del cáncer de cérvix, han destacado pruebas moleculares con determinación genética, uso de biomarcadores y pruebas inmunológicas. Además se han establecido estrategias terapéuticas avanzadas, demostrando seguridad y actividad antitumoral alentadora en el cáncer de cuello uterino asociado al VPH, como es el uso del pembrolizumab, utilizado como adyuvante en la quimioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico o irresecable PD-L1 positivo otorgando mayor supervivencia.

Palabras claves: Cáncer cervicouterino. Lesiones escamosas intraepiteliales del cuello uterino. Cribado de cáncer. Virus del papiloma humano VPH. Tratamiento.

Abstract

Introduction: *Cervical cancer is considered a public health problem, human papillomavirus (HPV) infection stands out as the main risk factor. Strategies to increase HPV vaccination are of great importance, but insufficient in the prevention of cervical cancers mainly in underdeveloped countries, having a large collective impact due to high-risk HPV subtypes, which are associated with premalignant and invasive lesions. Biomarkers, genes, oncoproteins E6 and E7 act as the main lines of research involved in oncogenic transformation and response to treatment. HPV infection needs objective treatment by eliminating the virus and regressing the cervical lesion, making use of large-scale detection and prevention campaigns.* ***Objective:*** *To determine the diagnosis and advanced treatment of cervical cancer.* ***Methodology:*** *A systematic review of current advances in the diagnosis and advanced treatment of cervical cancer was carried out, for which scientific articles published in the last 5 years, systematic reviews, meta-analyses, non-randomized cohort studies, randomized trials and retrospective studies were obtained from databases such as Pubmed, Mendely, ScienceDirect.* ***Results:*** *The results show an example of the multiple factors responsible for carcinogenesis, these mechanisms are related to cervical cancer and HPV infection, many of which serve as therapeutic targets and predict the aggressiveness of certain lesions. New treatment options for early-stage sentinel lymph node biopsy cancer allow for rapid action with encouraging results that identify it as a good option.* ***Conclusions:*** *Regarding the diagnosis of cervical cancer, they have highlighted molecular tests with genetic determination, use of biomarkers and immunological tests. Advanced therapeutic strategies have also been established, demonstrating safety and encouraging antitumor activity in cervical cancer associated with HPV, such as the use of pembrolizumab, used as an adjuvant in chemotherapy in patients with PD-L1 positive or unresectable cervical cancer, giving higher survival.*

Key words: *Cervical cancer. Squamous intraepithelial lesions of the cervix. Cancer screening. Human papillomavirus HPV. Treatment.*

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) produce infecciones persistentes, que causan lesiones oncogénicas en el cuello uterino, generando carcinogénesis en el 70 % de los casos "Tabla 1", la cual está mediada por las oncoproteínas E6 y E7 del VPH, asociadas con mayor frecuencia a los tipos 16, 18, 6 y 11, por lo tanto, se apoyan, las estrategias de vacunación, que cubren estos genotipos para prevenir las verrugas genitales y el cáncer de cuello uterino (1-3).

El cáncer de cuello uterino se puede detectar en una etapa temprana y tiene una tasa de supervivencia del 92.5 % al 93.1 %, por lo que, es de vital importancia tamizarlo, detectarlo y tratarlo de manera oportuna por cuanto, en una etapa localmente avanzada, la mediana de supervivencia es de 15.5 meses (4, 5).

Los avances genéticos y moleculares consisten en nuevas estrategias de detección, como la metilación del ADN, para localizar lesiones epiteliales de alto grado en mujeres con VPH positivo. Detección de ARN largo no codificante (lncRNA), que funciona como biomarcador tumoral para el diagnóstico y pronóstico del paciente, desempeñando un papel importante en la regulación de la expresión génica a varios niveles. La cuproptosis desempeña un papel en la génesis del tumor y la progresión del cáncer, además del desarrollo de otros biomarcadores como el ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1), que predice los resultados del cáncer de cuello uterino, el riesgo de recurrencia y la evaluación de la respuesta a la inmunoterapia "Tabla 2" (6-8).

Por otro lado, la incorporación de la Inteligencia Artificial (IA) en la colposcopia para la detección temprana del cáncer de cuello uterino ha dado buenos resultados, superando a la citología convencional, utilizando cerca de 60000 imágenes de cáncer de cuello uterino y a través de un algoritmo de aprendizaje automático, puede realizar un diagnóstico precoz (9), teniendo el potencial de convertirse en una herramienta clave. Para respaldar la detección del cáncer, el uso de modelos de aprendizaje automático, que son un subconjunto, permite el análisis a las computadoras y les da la capacidad de aprender sin ser programadas y mejorar el diagnóstico al exponerlas a datos de entrenamiento sin procesar. Los modelos computacionales de aprendizaje profundo están programados para procesar las imágenes obtenidas a través de la colposcopia, apoyando el diagnóstico de microscopía digital

avanzada, apoyada en el uso de IA en la detección del cáncer de cuello uterino (10-14).

Una revisión sistemática evaluó la utilidad de las imágenes del cuello uterino tomadas por teléfonos inteligentes, en el momento de la colposcopia, con una sensibilidad del 74,56 % para el diagnóstico de NIC 2, la especificidad fue del 61,75 %, el valor predictivo negativo fue del 93,71 % y el valor predictivo positivo fue del 26,97 % (15).

La capacidad de predecir la supervivencia global de las pacientes con cáncer de cuello uterino se basa en la determinación de los ocho genes pronósticos más importantes: CD46, LGALS9, PGM1, SPRY4, CACNB3, PLIN2, MSMO1 y DAGLB, que son impulsados por el antígeno leucocitario humano (16).

La biopsia del ganglio centinela, una alternativa eficaz a la linfadenectomía pélvica para la estadificación del carcinoma cervical en estadio temprano (17), es una cirugía molecular guiada por imagen, que consiste en un mapeo del ganglio centinela, localizado en las zonas paraaórticas, parametriales o de la arteria ilíaca común y entre el 12 y el 14 % se encuentran en localizaciones inusuales "Tabla 3" (18).

Terapias no quirúrgicas, como la quimioterapia, la radioterapia de haz externo, la braquiterapia y la terapia fotodinámica, la última de las cuales permite tanto la eliminación del VPH-h como la regresión de la citología anormal y puede beneficiar a las mujeres que tuvieron infección cervical por VPH-r con o sin citología anormal (19).

La terapia fotodinámica en mujeres en edad reproductiva con lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado (HSIL/CIN2) muestra un perfil favorable de eficacia y seguridad y representa una alternativa prometedora a la observación y los procedimientos quirúrgicos en pacientes con HSIL/CIN2, que tienen deseos reproductivos, aunque la tasa de remisión en los tipos de VPH 16/18 es baja, por lo tanto, solo en estos casos no se recomienda esta estrategia terapéutica (20).

La quimioinmunoterapia neoadyuvante en el tratamiento no quirúrgico, está orientada a la inmunoterapia y a los bloqueos de puntos de control inmunitarios, lo que representa un avance eficaz, la inmunoterapia restaura el sistema inmunitario y ha demostrado una actividad antitumoral prometedora con un perfil de eventos adversos manejable en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado (21). Así, un conjugado anticuerpo-fármaco, tisotumab vedotina, se utiliza para el tratamiento de pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico "Tabla 4" (22).

Objetivos

Determinar el diagnóstico y tratamiento avanzado del Cáncer de cérvix.

Método

Se realizó una revisión sistemática de los avances actuales sobre el diagnóstico y tratamiento avanzado del Cáncer de cérvix, para lo cual se obtuvieron artículos científicos publicados en los últimos 5 años, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de cohortes no aleatorizados, ensayos aleatorizados y estudios retrospectivos de bases de datos como Pubmed, Mendely, ScienceDirect.

Resultados

Los resultados muestran un ejemplo de los múltiples factores responsables de la carcinogénesis, estos mecanismos están relacionados con el cáncer de cuello uterino y la infección por VPH, muchos de los cuales sirven como dianas terapéuticas y predicen la agresividad de ciertas lesiones (23-27).

AUTOR	INVESTIGACIÓN / TIPO DE ESTUDIO	AVANCES / RESULTADOS
Fu H, et al 2023	Expresión del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1) en una muestra de tejido tumoral y su importancia pronóstica en el cáncer de cuello uterino / Revisión sistemática y metaanálisis	Prevalencia y función pronóstica de PD-L1 en pacientes con cánceres ginecológicos/La prevalencia combinada de positividad de PD-L1 fue del 58,1%. La positividad de PD-L1 se asoció con una peor supervivencia en pacientes con cáncer de cuello uterino
Salta S, et al 2023	La metilación del ADN como marcador de clasificación para la derivación de la colposcopia en la detección del cáncer de cuello uterino basado en el VPH/ Revisión sistemática y metaanálisis	Biomarcadores basados en la metilación del ADN para detectar lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) en mujeres con VPH positivo/ CADM1, FAM19A4, MAL y miR124-2 fueron los genes más estudiados. Sensibilidad 0,68 (IC del 95%: 0,63-0,72) y especificidad 0,75 (IC del 95%: 0,71-0,80) para la detección de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 2. En CIN3+, sensibilidad 0,78 (IC del 95%: 0,74-0,82) y especificidad 0,74 (IC del 95%: 0,69-0,78)
Wang H, et al 2023	Valor de la detección del subconjunto de linfocitos T en la neoplasia intraepitelial cervical/Estudio retrospectivo	Subgrupos de linfocitos T asociados a la gravedad en la neoplasia intraepitelial cervical /Un mayor grado de NIC se asoció con niveles más bajos de CD3+, CD4+ y CD4+/CD8+, así como niveles más altos de CD8+. Los niveles de subgrupos de células T están estrechamente relacionados con la gravedad de la NIC

Meenan RT, et al 2024	Evaluación económica de los kits de automuestreo del virus del papiloma humano enviados por correo en el hogar para la detección del cáncer de cuello uterino/ Ensayo clínico aleatorizado	La automuestra del VPH se envía por correo a mujeres inscritas en un sistema integrado de atención médica de EE. UU./El envío por correo de kits de auto toma de muestras del VPH a las mujeres que debían someterse a pruebas de detección del cáncer de cuello uterino fue eficaz en función de los costos para aumentar la aceptación de las pruebas de detección en relación con la atención habitual y evitar demoras en las pruebas de detección
Zhuang Y, et al 2023	Un total de 10.424 mujeres con infección cervical por el VPH-r y 1966 mujeres con citología anormal leve relacionada con el VPH-AR-/Revisión sistemática y metaanálisis	Terapias no quirúrgicas para la infección por el virus del papiloma cervical humano de alto riesgo/Tanto el aclaramiento del VPH-r (OR: 3,83, I2 = 99%, p < 0,00001) como la regresión de la citología anormal leve relacionada con el VPH-h (OR: 3,12, I2 = 63%, p < 0,00001) fueron significativamente mayores que en el grupo control

Tabla 2. Diagnóstico, predicción y manejo de lesiones intraepiteliales y virus del papiloma humano.

El cribado sigue siendo una de las medidas más utilizadas en todo el mundo que permite una mayor detección precoz y prevención (28).

AUTOR	INVESTIGACIÓN / TIPO DE ESTUDIO	AVANCES / RESULTADOS
Parpinel G, et al 2023	Supervivencia después de la biopsia de ganglio linfático centinela para los cánceres de cuello uterino en estadio temprano/Revisión sistemática y metaanálisis	Efecto de la biopsia de ganglio linfático centinela sola versus linfadenectomía pélvica en la supervivencia de pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio temprano/La tasa de supervivencia general después de la biopsia de ganglio linfático centinela sola es superior al 90 % y no difiere de los datos de supervivencia para la linfadenectomía pélvica.
Mauro J, et al 2023	Supervivencia después de la biopsia de ganglio linfático centinela sola en el cáncer de cuello uterino en estadio temprano/Revisión sistemática	Mapeo del ganglio centinela comparado con linfadenectomía pélvica completa. La supervivencia sin recidiva a tres años fue del 93,1 % para los pacientes que se sometieron a biopsia de ganglio centinela sola y del 92,5 % para los pacientes sometidos a biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía
Smits A, et al 2023	Encontrar el ganglio linfático centinela en el cáncer de cuello uterino temprano/Estudio de cohorte retrospectivo	Las mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio temprano se sometieron a un mapeo de ganglios linfáticos centinela entre 2015 y 2019. El 38 % tenía otros ganglios centinela ubicados en lugares inusuales y el 10 % solo tenía ganglios centinela ubicados en lugares inusuales

Tabla 3: Avances en el tratamiento del cáncer cervicouterino en estadio temprano con biopsia de ganglio linfático centinela.

Las nuevas opciones de tratamiento para el cáncer con biopsia de ganglio linfático centinela en estadio temprano permiten una acción rápida con resultados alentadores que lo identifican como una buena opción (29, 30).

Autor	Intervención/ Tipo de estudio	Avance /Resultados
Li K, et al 2023	Tratamiento no quirúrgico en el cáncer de cuello uterino localmente avanzado /Ensayo de fase 2	Quimioterapia neoadyuvante más camrelizumab para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado (estudio NACI). Se observó una respuesta objetiva en el 98 % de los pacientes, el 19 % de los pacientes tuvieron una respuesta completa y el 79 % tuvieron una respuesta parcial
Vergote I, et al 2023	Tisotumab vedotina en combinación con carboplatino, pembrolizumab o bevacizumab en el cáncer de cuello uterino recidivante o metastásico/Estudio de fase Ib/II	Medicamentos en fase de investigación para el cáncer de cuello uterino metastásico avanzado recidivante o primario. La combinación con bevacizumab, carboplatino o pembrolizumab demostró una seguridad manejable y una actividad antitumoral alentadora en el cáncer de cuello uterino metastásico sin tratamiento previo y previamente tratado.
An J, et al 2023	Nuevo anticuerpo humanizado anti-muerte-1 en cáncer de cuello uterino avanzado/Estudio de fase II, abierto, de un solo brazo	Serplulimab 4,5 mg/kg durante un máximo de 2 años (35 ciclos de dosificación) más nab-paclitaxel 260 mg/m2 durante un máximo de seis ciclos una vez cada 3 semanas. En pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado positivo para PD-L1 previamente tratadas, serplulimab más nab-paclitaxel proporcionaron una actividad clínica duradera y un perfil de seguridad manejable.
Xia L, et al 2023	Zimberelimab intravenoso (240 mg cada 2 semanas) durante 2 años/Estudio abierto, de un solo brazo, de fase II	Mujeres de 18 a 75 años con cáncer de cuello uterino metastásico o recidivante con resultado positivo para la muerte programada con ligando 1 que había progresado después de la quimioterapia de primera línea o posterior/La mediana de supervivencia global fue de 16,8 meses

Tabla 4. Estrategias de tratamiento farmacológico en cáncer de cuello uterino.

Entre los nuevos tratamientos no quirúrgicos que se están desarrollando se encuentra la quimioinmunoterapia adyuvante en el cáncer de cuello uterino metastásico, ya que tiene una alta tasa de mortalidad y se necesitan nuevas terapias (31, 32).

Discusión

Los recientes descubrimientos han llevado al desarrollo de nuevas ideas y técnicas que han ayudado a aclarar la correlación entre la epigenética y la biología tumoral, por cuanto un número cada vez mayor de estudios ha demostrado la importancia de la metilación y la hidroximetilación del ADN en genes específicos en la progresión del cáncer de cuello uterino (33).

La implementación de perfiles de metilación e hidroximetilación de estos genes en el control ginecológico, ayudará en la prevención y el diagnóstico tempranos, así como también beneficiará el seguimiento de la recurrencia, el pronóstico y el tratamiento de pacientes con cáncer de cuello uterino. Se han realizado revisiones sobre la importancias de la metilación y la hidroximetilación aberrantes del ADN en el cáncer de cuello uterino y su relación con la epigenética (33).

En un ensayo realizado sobre metilación de los genes EPB41L3 y JAM3 del huésped en la citología cervical tuvo una precisión diagnóstica favorable para CIN2+, siendo altamente específico para las lesiones residuales de CIN2+. La prueba de metilación en la citología cervical también podría servir como un biomarcador pronóstico, pero aún se requieren mayores estudios para determinar su uso (34).

Múltiples estudios han encontrado que cuando se trata de la progresión de las lesiones cervicales, la función inmune celular anormal y la supresión resultante del sistema inmunológico pueden reducir significativamente el reconocimiento y la capacidad de eliminación de células epiteliales mutantes, promoviendo así el crecimiento y la metástasis de células malignas. Siendo los subconjuntos de linfocitos T factores importantes que median la respuesta inmune celular para mantener la homeostasis del cuerpo y aniquilar las células tumorales. Las células T reguladoras inhiben la activación de varias células inmunes al participar en la regulación inmune negativa (35).

Un estudio comparó los subconjuntos de linfocitos T en la sangre venosa de pacientes con diferentes grados de CIN y encontró diferencias significativas en los subconjuntos de linfocitos T entre pacientes con diferentes grados de CIN. Se encontró que un grado de CIN más alto estaba asociado con niveles más bajos de CD3 + , CD4 + y CD4 + /CD8 + , y un nivel más alto de CD8 +. Estos resultados indicaron que las lesiones de CIN son inversamente proporcional a la función inmunológica entre los pacientes (35).

Esta expresión anormal de subconjuntos de linfocitos T en sangre venosa, intensificó gradualmente el desarrollo de la enfermedad. Esto puede deberse a que CIN daña la función inmunológica del cuerpo y causa el desequilibrio de expresión de subconjuntos de linfocitos T, lo que es consistente con los resultados de estudios relacionados (35).

En condiciones fisiológicas normales, los subconjuntos de linfocitos T en sangre venosa permanecen relativamente estables. Sin embargo, cuando el cuerpo produce lesiones CIN, la función inmune se altera, lo que lleva a la expresión anormal de grupos de linfocitos T en sangre venosa. CD4 + y CD8 + son actores importantes en la respuesta inmune antitumoral mediada por células T. CD4 +. CD8 + pertenece a las células T inhibidoras y a las células T citotóxicas y puede desempeñar un papel inmunosupresor en la respuesta inmune. Las células CD4 + y CD8 + pueden inducirse y restringirse entre sí para regular la función inmune y mantener la estabilidad del entorno inmunológico local, por lo tanto, la evaluación de linfocitos T en sangre venosa debería formar parte del control y pronóstico de las pacientes con CIN (35).

Respecto a la biopsia de ganglio centinela, en un estudio con un total de 2226 pacientes. Entre ellos, 354 (15,9 %) se sometieron únicamente a biopsia de ganglio centinela. Un total de 2210 (99,2 %) pacientes tenían enfermedad en estadio I FIGO 2009 y 1514 (68 %) pacientes tenían carcinoma de células escamosas. El índice de masa corporal medio fue de 25,5 kg/m2 promedio, la invasión del espacio vascular linfático estuvo presente en 633 pacientes (34 %) que se sometieron a linfadenectomía completa y en 78 pacientes (22 %) que se sometieron únicamente a biopsia de ganglio centinela (36).

Los resultados del análisis de supervivencia mostraron que no hubo diferencia significativa en las tasas de supervivencia libre de progresión a 3 años de los pacientes que se sometieron a biopsia centinela sola o a linfadenectomía. La supervivencia libre de recurrencia a tres años fue del 93,1 %, para los pacientes que se sometieron solo a una biopsia del ganglio centinela y del 92,5 % para los pacientes que se sometieron a una biopsia del ganglio centinela

y linfadenectomía (36).

Por lo tanto, en los pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa temprana, la realización de una biopsia del ganglio linfático centinela sola tiene el mismo resultado que hacer una linfadenectomía pélvica (36).

EL PDL1 es una proteína, que se encuentra en las células T y el PD-L2 actúa únicamente como regulador negativo de la actividad de las células T, inhibiendo la proliferación, la producción de IL-2 y la producción de IFN-gamma. La expresión de PD-L1/PD-L2 en el cáncer de cuello uterino se relaciona con la inducción de interferón y no con la amplificación génica (37).

El pembrolizumab es eficaz en el cáncer de cuello uterino metastásico o irresecable con PD-L1 positivo que ha progresado durante la quimioterapia, por lo cual muchos estudios han evaluado el beneficio relativo de agregar pembrolizumab a la quimioterapia con o sin bevacizumab y observaron que en 548 pacientes con una puntuación positiva combinada de PD-L1 de 1 o más, la supervivencia libre de progresión media fue de 10,4 meses en el grupo de pembrolizumab y de 8,2 meses en el grupo de placebo. En 617 pacientes de la población, la supervivencia libre de progresión fue de 10,4 meses y 8,2 meses, respectivamente. En 317 pacientes con una puntuación positiva combinada de PD-L1 de 10 o más, la supervivencia libre de progresión fue de 10,4 meses y 8,1 meses, respectivamente. La supervivencia global a los 24 meses fue del 53,0 % en el grupo de pembrolizumab y del 41,7 % en el grupo placebo, evidenciándose mayor supervivencia en el grupo que utilizó pembrolizumab como adyuvante en quimioterapia para pacientes con cáncer de cuello uterino en etapas avanzadas (38).

Los eventos adversos más frecuentes fueron anemia 30,3 % en el grupo de pembrolizumab y 26,9 % en el grupo placebo y neutropenia 12,4 % en el grupo de pembrolizumab y 9,7 % en el grupo placebo (38).

En general la supervivencia fue significativamente más prolongada con pembrolizumab que con placebo en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico que también recibían quimioterapia con o sin bevacizumab (38).

La quimioterapia neoadyuvante (NACT) es un abordaje emergente para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado (LACC). Los inhibidores de PD-1 han demostrado un papel prometedor en el cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico, y existe evidencia preclínica de la activación y los efectos sinérgicos de la NACT sobre los inhibidores de PD-1 (39).

La Administración de Alimentos y Medicamentos ha aprobado el pembrolizumab, un anticuerpo inhibidor de PD-1 para el cáncer de cuello uterino, tras el resultado del ensayo clínico KEYNOTE-158.10 (39).

La inmunoterapia se recomienda como terapia inicial para varios tumores sólidos, además del tratamiento de segunda línea en casos recurrentes/metastásicos (39).

Dos a tres ciclos de NACT podrían resultar en una reducción del tumor en el 69,4 %–79,3 % de los pacientes con LACC (39).

Los pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico o recurrente tienen un mal pronóstico y opciones de tratamiento limitadas, los tratamientos de primera línea actuales proporcionan una supervivencia <1 año, y la mayoría de los pacientes pronto necesitarían un tratamiento de segunda línea (32).

El virus del papiloma humano es el principal agente causal del cáncer de cuello uterino, aumentando la expresión de PD-L1 y, por lo tanto, induce la evasión inmunitaria en esta enfermedad. En segunda línea o posterior, el pembrolizumab o nivolumab mostró actividad clínica en pacientes con cáncer de cuello uterino positivo para PD-L1, por lo tanto, se han incluido en las recomendaciones de tratamiento, cabe recalcar que también se obtuvieron resultados similares con balstilimab cuando se administró como monoterapia. Más recientemente, cemiplimab, un anticuerpo PD-1, mejoró la supervivencia en el cáncer de cuello uterino recurrente en comparación con la quimioterapia en un estudio de fase III, lo que confirma aún más el beneficio de los inhibidores de puntos de control en el entorno de segunda línea y más allá. Sin embargo, las respuestas tumorales con estos inhibidores de puntos de control inmunitario fueron <30 % (32).

El paclitaxel unido a albúmina en nanopartículas (nab) es una de esas opciones quimioterapéuticas, cuando se administra como agente único contra el cáncer de

cuello uterino resistente a fármacos en comparación con otras quimioterapias. El nab-paclitaxel también tiene propiedades anti angiogénicas similares a las del bevacizumab y una toxicidad moderada en el cáncer de cuello uterino recurrente (32).

Serplulimab (anteriormente HLX10) es un nuevo anticuerpo monoclonal anti–PD-1 de inmunoglobulina G4 humanizada que ha demostrado actividad antitumoral y un perfil de seguridad manejable en una variedad de cánceres 16–18 (32).

En un ensayo de fase II para evaluar la eficacia y seguridad de serplulimab en combinación con nab-paclitaxel en pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado que habían progresado o no podían tolerar la quimioterapia estándar de primera línea, evidenciaron que la adición de bevacizumab a la quimioterapia de primera línea, extendió la mediana de supervivencia a 16,8 meses en el grupo de quimioterapia con bevacizumab en comparación con 13,3 meses en el grupo de quimioterapia sola; sin embargo, hubo tasas más altas de efectos adversos como fístulas genitourinarias, eventos tromboembólicos e hipertensión en comparación con la quimioterapia sola (32).

Un gran avance en el cáncer de cuello uterino avanzado se produjo en 2021 cuando pembrolizumab combinado con quimioterapia con o sin bevacizumab mostró una mejor supervivencia en el entorno metastásico recurrente de primera línea en comparación con la quimioterapia con o sin bevacizumab. Esto condujo a la aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. como tratamiento de primera línea para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico PD-L1 positivo (32).

Con el fin de reducir la incidencia y la mortalidad del cáncer de cuello uterino en Francia, organizaron en el año 2018 un programa nacional de detección del cáncer de cuello uterino y promulgaron como alternativa a la prueba de Papanicolaou, la automuestra vaginal, destinada a identificar la portación del virus de papiloma humano de alto riesgo y conocer el impacto presupuestario de la estrategia y obtuvieron como resultado eficacia en función de los costos para aumentar la aceptación de las pruebas de detección en relación con la atención habitual y evitar demoras en las pruebas de detección, las mujeres tomaban sus propias muestras y hubo un mejor tamizaje. Esto debería estudiarse y planificar aplicarse en países de bajos recursos donde el acceso a la salud es limitado como por ejemplo en las zonas rurales de Ecuador previamente una explicación de la toma de muestra (40).

Conclusiones

En cuanto al diagnóstico del cáncer de cérvix, han destacado pruebas moleculares con determinación genética, tales como la implementación de perfiles de metilación e hidroximetilación en el control ginecológico, ayudará en la prevención y el diagnóstico tempranos, así como también beneficiará el seguimiento de la recurrencia, el pronóstico y el tratamiento de pacientes con cáncer de cuello uterino.

La realización de una biopsia del ganglio linfático centinela sola tiene el mismo resultado que hacer una linfadenectomía pélvica.

La evaluación de linfocitos T en sangre venosa debería formar parte del control y pronóstico de las pacientes con CIN debido a que linfocitos T son factores importantes que median la respuesta inmune celular, y es así que un grado de CIN más alto está asociado con niveles más bajos de CD3 + , CD4 + ,CD4 + /CD8 + , y un nivel más alto de CD8 +.

Además se han establecido estrategias terapéuticas avanzadas, demostrando seguridad y actividad antitumoral alentadora en el cáncer de cuello uterino asociado al VPH, como es el uso del pembrolizumab, utilizado como adyuvante en la quimioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino metastásico o irresecable PD-L1 positivo otorgando mayor supervivencia.

Según la evidencia disponible, agregar al agente quimioterapéutico un inhibidor de puntos de control inmunitario presenta una estrategia atractiva para mejorar la respuesta tumoral.

Revisión por pares

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista INSPILIP.

Disponibilidad de datos y materiales

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor

correspondiente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Las distintas fases de la investigación fueron realizadas por los autores, que contribuyeron de igual forma en todo el proceso.

Referencias Bibliográficas

1.- Ye J, Zheng L, He Y, Qi X. Lesión cervical asociada al virus del papiloma humano: patogenia e intervenciones terapéuticas. MedComm (2020). 14 de septiembre de 2023; 4(5):E368. DOI: 10.1002/MCO2.368.

2.- Downham L, Jaafar I, Rol ML, Nyawira Nyaga V, Valls J, Baena A, Zhang L, Gunter MJ, Arbyn M, Almonte M. Precisión de las pruebas de oncoproteína E6/E7 del VPH para la detección de lesiones cervicales de alto grado: una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis. Hno. J Cáncer. 16 de noviembre de 2023. DOI: 10.1038/s41416-023-02490-W.

3.- Silva LLD, Teles AM, Santos JMO, Souza de Andrade M, Medeiros R, Faustino-Rocha AI, Oliveira PA, Dos Santos APA, Ferreira Lopes F, Braz G, Brito HO, Costa RMGD. VPH de bajo riesgo y neoplasia maligna asociada al VPH11: una revisión sistemática e implicaciones para la prevención del cáncer. Cánceres (Basilea). 11 de agosto de 2023; 15(16):4068. doi: 10.3390/cancers15164068.

4.- Sousa LG, Rajapakshe K, Rodriguez Canales J, Chin RL, Feng L, Wang Q, Barrese TZ, Massarelli E, William W, Johnson FM, Ferrarotto R, Wistuba I, Coarfa C, Lee J, Wang J, Melief CJM, Curran MA, Glisson BS. ISA101 y nivolumab para el cáncer VPH-16+: correlaciones actualizadas de eficacia clínica y respuesta inmunológica. J Immunother Cáncer. febrero de 2022; 10(2):E004232. doi: 10.1136/JITC-2021-004232.

5.- Li K, Chen J, Hu Y, Wang YZ, Shen Y, Chen G, Peng W, Fang Z, Xia B, Chen X, Song K, Wang Y, Zou D, Wang YC, Han Y, Feng X, Yuan J, Guo S, Meng X, Feng C, Chen Y, Yang J, Fan J, Wang J, Ai J, Ma D, Sun C. Quimioterapia neoadyuvante más camrelizumab para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado (estudio NACI): Ensayo de fase 2 multicéntrico de un solo grupo. Lancet Oncol. enero de 2024; 25(1):76-85. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00531-4.

6.- Pisano G, Wendler T, Valdés Olmos RA, Garganese G, Rietbergen DDD, Giammarile F, Vidal-Sicart S, Oonk MHM, Frumovitz M, Abu-Rustum NR, Scambia G, Rufini V, Collarino A. Cirugía guiada por imagen molecular en cáncer ginecológico: ¿dónde estamos? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 18 de enero de 2024. DOI: 10.1007/S00259-024-06604-1.

7.- Salta S, Lobo J, Magalhães B, Henrique R, Jerónimo C. Metilación del ADN como marcador de triaje para la derivación por colposcopia en el cribado de cáncer cervicouterino basado en el VPH: una revisión sistemática y metaanálisis. La epigenética de Clin. 2 de agosto de 2023; 15(1):125. doi: 10.1186/s13148-023-01537-2.

8.- Fu H, Fu Z, Mao M, Si L, Bai J, Wang Q, Guo R. Prevalencia y papel pronóstico de PD-L1 en pacientes con cánceres ginecológicos: una revisión sistemática y metaanálisis. Crit Rev Oncol Hematol. Septiembre de 2023;189:104084. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104084.

9.- Hu L, Schiffman M, et al. Un estudio observacional de aprendizaje profundo y evaluación automatizada de imágenes cervicales para la detección del cáncer. Revista del Instituto Nacional del Cáncer. 10 de enero de 2019. DOI: 10.1093/jnci/djy225

10.- Viñals R, Jonnalagedda M, Petignat P, Thiran JP, Vassilakos P. Cribado de cáncer de cuello uterino basado en inteligencia artificial en imágenes tomadas durante la inspección visual con ácido acético: una revisión sistemática. Diagnóstico (Basilea). 22 de febrero de 2023; 13(5):836. doi: 10.3390/diagnostics13050836.

11.- Willows K, Selk A, Auclair MH, Jim B, Jumah N, Nation J, Proctor L, Iazzi M, Bentley J. Guía canadiense de colposcopia de 2023: un enfoque basado en el riesgo para el manejo y la vigilancia de la displasia cervical. Curr Oncol. 13 de junio de 2023; 30(6):5738-5768. doi: 10.3390/curroncol30060431.

12.- Zhang K, Sun K, Zhang C, Ren K, Li C, Shen L, Jing D. Uso del aprendizaje profundo para predecir el resultado de supervivencia en pacientes con cáncer de cuello uterino no quirúrgico a partir de imágenes patológicas. J Cáncer Res Clin Oncol. agosto de 2023; 149(9):6075-6083. doi: 10.1007/s00432-022-

04446-8.

13.- Fiste O, Liontos M, Zagouri F, Stamatakos G, Dimopoulos MA. Aplicaciones del aprendizaje automático en el cáncer ginecológico: una revisión crítica. Crit Rev Oncol Hematol. Noviembre de 2022;179:103808. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103808.

14.- Holmström O, Linder N, Kaingu H, Mbuuko N, Mbete J, Kinyua F, Törnquist S, Muinde M, Krogerus L, Lundin M, Diwan V, Lundin J. Citología digital en el punto de atención con inteligencia artificial para el cribado del cáncer de cuello uterino en un entorno de recursos limitados. JAMA Netw Open. 2021; 4(3):E211740. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1740.

15.- Allanson ER, Phoolcharoen N, Salcedo MP, Fellman B, Schmeler KM. Precisión de las imágenes del cuello uterino con teléfonos inteligentes después de la aplicación de ácido acético para el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o superior en mujeres con cribado cervical positivo: una revisión sistemática y metaanálisis. JCO Glob Oncol. Diciembre de 2021;7:1711-1721. doi: 10.1200/GO.21.00168.

16.- Xu HH, Wang HL, Xing TJ, Wang XQ. Un nuevo modelo de riesgo pronóstico para el cáncer de cuello uterino basado en genes HLA-G expresados diferencialmente en puntos de control inmunitario. Frente Inmunológico. 18 de julio de 2022; 13:851622 doi: 10.3389/fimmu.2022.851622.

17.- Parpinel G, Laas-Faron E, Balaya V, Guani B, Zola P, Mathevet P, Paoletti X, Lecuru FR. Supervivencia después de la biopsia de ganglio linfático centinela para cánceres de cuello uterino tempranos: una revisión sistemática y metaanálisis. Int J Ginecología Cáncer. 4 de diciembre de 2023; 33(12):1853-1860. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004726.

18.- Smits A, Ten Eikelder M, Dhanis J, Moore W, Blake D, Zusterzeel P, Kucukmetin A, Ratnavelu N, Rundle S. Encontrar el ganglio linfático centinela en el cáncer de cuello uterino temprano: ¿Cuándo es inusual y no infrecuente? Gynecol Oncol. Marzo de 2023;170:84-92. doi: 10.1016/j.ygyno.2022.12.013.

19.- Zhuang Y, Yang H. La importancia de las terapias no quirúrgicas para la infección por el virus del papiloma cervical humano de alto riesgo: una revisión sistemática y metanálisis. J Obstet Gynaecol Res. 2023 Sep; 49(9):2213-2231. doi: 10.1111/jog.15726.

20.- Wu A, Li Q, Ling J, Gu L, Hong Z, Di W, Qiu L. Efectividad de la terapia fotodinámica en mujeres en edad reproductiva con lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado (HSIL/CIN2). Fotodiagnóstico de Ther. Diciembre de 2021;36:102517. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102517.

21.- Xing Y, Yasinjan F, Du Y, Geng H, Zhang Y, He M, Guo R, Yang L, Cui J, Mu D, Liu Z, Wang H. Inmunoterapia en el cáncer de cuello uterino: desde el punto de vista del análisis cienciométrico y los ensayos clínicos. Frente Inmunológico. 3 de febrero de 2023; 14:1094437 doi: 10.3389/fimmu.2023.1094437.

22.- Bogani G, Coleman RL, Vergote I, Raspagliesi F, Lorusso D, Monk BJ. Tisotumab vedotina en el cáncer de cuello uterino recidivante o metastásico. Curr Probl Cáncer. junio de 2023; 47(3):100952. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2023.100952

23.- Downham L, Jaafar I, Rol ML, Nyawira Nyaga V, Valls J, Baena A, Zhang L, Gunter MJ, Arbyn M, Almonte M. Precisión de las pruebas de oncoproteína E6/E7 del VPH para la detección de lesiones cervicales de alto grado: una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis. Hno. J Cáncer. 16 de noviembre de 2023. DOI: 10.1038/s41416-023-02490-W.

24.- Kong X, Xiong Y, Xue M, He J, Lu Q, Chen M, Li L. Identificación del lncRNA relacionado con la cuproposis para predecir el pronóstico y la respuesta inmunoterapéutica en el cáncer de cuello uterino. Sci Rep. 3 de julio de 2023; 13(1):10697. doi: 10.1038/s41598-023-37898-0.

25.- Modabber N, Mahboub SS, Khoshravesh S, Karimpour F, Karimi A, Goodarzi V. Evaluación del ARN largo no codificante (LncRNA) en la patogénesis de la resistencia a la quimioterapia en el cáncer de cuello uterino: enfoque diagnóstico y pronóstico. Mol Biotechnol. 7 de octubre de 2023. doi: 10.1007/S12033-023-00909-6.

26.- Xia L, Wang J, Wang C, Zhang Q, Zhu J, Rao Q, Cheng H, Liu Z, Yin Y, Ai X, Gulina K, Zheng H, Luo X, Chang B, Li L, Liu H, Li Y, Lou G, Zhou Q, Zhu Y, Xiao Z, Tong J, Wang K, Chen J, Wang X, Song L, Wei Z, Ye Y, Zhu J, Wu X. Eficacia y seguridad de la monoterapia con zimberelimab (GLS-010) en pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico: un estudio multicéntrico,

de un solo brazo, de fase II. Int J Ginecología Cáncer. 4 de diciembre de 2023; 33(12):1861-1868. doi: 10.1136/ijgc-2023-004705.

27.- Chen J, Pang L, He L, Li T, Cheng X. Si una característica genética específica predijo la eficacia de la inmunoterapia: informe de un caso. Medicina (Baltimore). 12 de enero de 2024; 103(2):E36922. doi: 10.1097/MD.0000000000000000036922.

28.- Meenan RT, Troja C, Buist DSM, Tiro JA, Lin J, Anderson ML, Gao H, Green BB, Winer RL. Evaluación económica de los kits de automuestreo de VPH enviados por correo para la detección del cáncer de cuello uterino. JAMA Netw Open. 1 de marzo de 2023; 6(3):E234052. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.4052.

29.- Pache B, Tantari M, Guani B, Mathevet P, Magaud L, Lecuru F, Balaya V; Grupo SENTICOL. Predictores de metástasis en ganglios linfáticos no centinela en pacientes con ganglios linfáticos centinela positivos en cáncer de cuello uterino en estadio temprano: un estudio del Grupo SENTICOL. Cánceres (Basilea). 26 de septiembre de 2023; 15(19):4737. doi: 10.3390/cancers15194737.

30.- Mauro J, Viveros-Carreño D, Vizzielli G, De Ponti E, Fanfani F, Ramírez PT, Buda A. Supervivencia después de la biopsia de ganglio linfático centinela sola en el cáncer de cuello uterino en estadio temprano: una revisión sistemática. Int J Ginecología Cáncer. 4 de septiembre de 2023; 33(9):1370-1375. doi: 10.1136/ijgc-2023-004692.

31.- Vergote I, Van Nieuwenhuysen E, O'Cearbhaill RE, Westermann A, Lorusso D, Ghamande S, Collins DC, Banerjee S, Mathews CA, Gennigens C, Cibula D, Tewari KS, Madsen K, Köse F, Jackson AL, Boere IA, Scambia G, Randall LM, Sadozye A, Baurain JF, Gort E, Zikán M, Denys HG, Ottevanger N, Forget F, Mondrup Andreassen C, Eaton L, Chisamore MJ, Viana Nicacio L, Soumaoro I, Monk BJ. Tisotumab vedotina en combinación con carboplatino, pembrolizumab o bevacizumab en el cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico: resultados del estudio innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8. J Clin Oncol. 20 de diciembre de 2023; 41(36):5536-5549. doi: 10.1200/JCO.23.00720.

32.- An J, Li X, Wang J, Zhu L, An R, Jiang K, Huang Y, Wang K, Li G, Wang C, Yuan J, Hou X, Yang G, Li J, Wang Q, Zhu J, Wu L. Eficacia y seguridad de serplulimab más nab-paclitaxel en pacientes previamente tratadas con cáncer de cuello uterino avanzado PD-L1 positivo: un estudio de fase II, de un solo brazo. Frente Immunol. 21 de abril de 2023;14:1142256. doi: 10.3389/fimmu.2023.1142256.

33.-Zhu H, Zhu H, Tian M, Wang D, He J, Xu T. DNA Methylation and Hydroxymethylation in Cervical Cancer: Diagnosis, Prognosis and Treatment. Front Genet. 2020 Apr 9;11:347. doi: 10.3389/fgene.2020.00347. PMID: 32328088; PMCID: PMC7160865.

34.-Kong L, Wang L, Wang Z, Xiao X, You Y, Wu H, Wu M, Liu P, Li L. Cytological DNA methylation for cervical cancer screening: a validation set. Front Oncol. 2023 Aug 21;13:1181982. doi: 10.3389/fonc.2023.1181982. PMID: 37671063; PMCID: PMC10475939.

35.-Wang H, Qiu D, Su X, Chen L, Qin Y, Li L, Li Z. Value of T lymphocyte subset detection in cervical intraepithelial neoplasia. Am J Transl Res. 2023 Aug 15;15(8):5323-5330. PMID: 37692971; PMCID: PMC10492069.

36.-Mauro J, Viveros-Carreño D, Vizzielli G, De Ponti E, Fanfani F, Ramirez PT, Buda A. Survival after sentinel node biopsy alone in early-stage cervical cancer: a systematic review. Int J Gynecol Cancer. 2023 Sep 4;33(9):1370-1375. doi: 10.1136/ijgc-2023-004692. PMID: 37586759.

37.-Rotman J, den Otter LAS, Bleeker MCG, Samuels SS, Heeren AM, Roemer MGM, Kenter GG, Zijlmans HJMAA, van Trommel NE, de Gruijl TD, Jordanova ES. PD-L1 and PD-L2 Expression in Cervical Cancer: Regulation and Biomarker Potential. Front Immunol. 2020 Dec 17;11:596825. doi: 10.3389/fimmu.2020.596825. PMID: 33424844; PMCID: PMC7793653.

38.-Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, Tewari KS, Salman P, Hoyos Usta E, Yañez E, Gümüş M, Olivera Hurtado de Mendoza M, Samouëlian V, Castonguay V, Arkhipov A, Toker S, Li K, Keefe SM, Monk BJ; KEYNOTE-826 Investigators. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med. 2021 Nov 11;385(20):1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa2112435. Epub 2021 Sep 18. PMID: 34534429.

39.-Chen J, Han Y, Hu Y, Feng X, Meng X, Guo S, Sun C, Chen G, Li K. Neoadjuvant camrelizumab

plus chemotherapy for locally advanced cervical cancer (NACI Study): a study protocol of a prospective, single-arm, phase II trial. BMJ Open. 2023 May 30;13(5):e067767. doi: 10.1136/bmjopen-2022-067767. PMID: 37253491; PMCID: PMC10254908.

40.-Marchadier A, Leleu H, Barré S. Impact budgétaire de l'utilisation de l'autotest dans le cadre du programme national de dépistage du cancer du col de l'utérus [Budget impact of self-testing in the national cervical cancer screening program]. Rev Epidemiol Sante Publique. 2023 Jun;71(3):101838. French. doi: 10.1016/j.respe.2023.101838. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37062157.