


Perfil genómico del cáncer de cuello uterino en el diagnóstico de VPH

Genomic Profile of Cervical Cancer in HPV Diagnosis.

Andrea Nathalia Ortega Becerra. ¹, Gabriela Paola Valenzuela Sánchez. ^{1,2*}

1 Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Laboratorio Clínico, Ambato - Ecuador; aortegal386@uta.edu.ec.

2 Grupo de Investigación NUTRIGENX, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ambato – Ecuador.

* Correspondencia: gp.valenzuela@uta.edu.ec.



RESUMEN

El cáncer de cuello uterino se presenta por anormalidad celular, generalmente ocasionada por la presencia del virus del papiloma humano (VPH), específicamente por genotipos de alto riesgo como VPH-16 y VPH-18. Sin embargo, existen subtipos de cáncer que no están asociados al virus y su desarrollo se origina por factores externos. La mayoría de genes y proteínas en el cáncer de cuello uterino están mutados o sobreexpresados por las oncoproteínas E6 y E7 del virus. No obstante, en cáncer de cuello uterino no asociados a VPH, estos marcadores se alteran como resultado de mutaciones o pérdidas de función de otros genes que actúan o influyen sobre los mismos o sobre las vías de señalización en las que participan. La implementación de estos biomarcadores podría facilitar el diagnóstico temprano y el tratamiento personalizado de los diferentes subtipos de cáncer de cuello uterino, centrándose en aquellos que no están asociados al virus del papiloma humano.

Palabras clave: cáncer de cuello uterino; HPV; genes; marcadores tumorales.

ABSTRACT

Cervical cancer arises from cellular abnormalities, usually caused by the presence of the human papillomavirus (HPV), specifically high-risk genotypes such as HPV-16 and HPV-18. However, some types of cancer are not associated with the virus, and their development originates from external factors.

Most genes and proteins in cervical cancer are mutated or overexpressed by the viral oncoproteins E6 and E7. However, in cervical cancers not associated with HPV, these markers are altered due to mutations or loss of function of other genes that act on or influence them or the signaling pathways in which they participate.

The implementation of these biomarkers could facilitate early diagnosis and personalized treatment of different subtypes of cervical cancer, focusing on those that are not associated with the human papillomavirus.

Keywords: cervical cancer; HPV; genes; tumor markers.

INTRODUCTION

El cáncer de cuello uterino (CCU) neoplasia maligna que afecta a mujeres en edad fértil, está caracterizada por la presencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (H-SIL) y neoplasias intraepiteliales grado 2+ o mayores (NIC 2 y NIC 3)¹. Una de las principales causas asociados al CCU es el virus del papiloma humano (VPH) el cual es una infección de transmisión sexual², clasificado en genotipos de bajo riesgo los

cuales ocasionan lesiones benignas como verrugas o condilomas y se asocia principalmente a los serotipos VPH 6 y 11, y genotipos de alto riesgo u oncogénicos, siendo los más prevalentes VPH 16 y 18 que ocasionan tumores malignos, asociados directamente con el desarrollo de cáncer ³.

Además del virus, el desarrollo de CCU puede estar asociado a otro tipo de factores, por lo que, en el 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS), clasificó al cáncer en dependiente e independiente del virus. El carcinoma de células escamosas, con la presencia del virus, tiene un mejor pronóstico y mejor respuesta al tratamiento, en tanto que, el adenocarcinoma que puede o no ser ocasionado por el virus, presenta pronóstico desfavorable, debido a que su detección suele darse en estadios avanzados de la enfermedad ⁴.

El diagnóstico temprano de cáncer de cuello uterino sigue siendo deficiente, debido a que la gran mayoría de países, principalmente aquellos en vías de desarrollo, no cuentan con programas de prevención y control para esta patología, por lo que, cada vez las cifras de incidencia y mortalidad aumentan ⁵. El objetivo de este estudio es aportar, con una revisión bibliográfica, que describa el perfil genómico del cáncer y sus marcadores moleculares asociados al diagnóstico ⁶.

DESARROLLO

Epidemiología

El Cáncer de Cuello Uterino (CCU) reconocido como la cuarta neoplasia maligna de tipo ginecológica, presentando incidencia anual de 662 301 (6.9%) nuevos casos y 348 874 (8.1%) muertes a nivel mundial ⁷, siendo los países asiáticos y africanos los de mayor porcentaje, con incidencia de 397 082 (60%) y 125 699 (19%), así mismo, cifras de mortalidad de 119 795 (57.3%) y 80 614 (23.1%) respectivamente, según datos obtenidos de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) en el 2022 ⁸. Mientras que según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el cáncer de cuello uterino presenta incidencia de 78 706 (3.9%) y mortalidad de 40 135 (5.8%), en países como Brasil, México, Perú, Argentina y Colombia ⁷. En el Ecuador, en el año 2020 reportaron 1 534 nuevos casos y alrededor de 813 muertes a causa del cáncer de cuello uterino ⁹, por lo que, esta enfermedad es considerada como el tercer cáncer con mayor incidencia y el segundo con mayor mortalidad en el país ¹⁰.

Formas de cáncer de cuello uterino

Una de las causas principales del desarrollo de cáncer de cuello uterino es la infección generada por el virus del papiloma humano (VPH) ¹¹, agente etiológico común de transmisión sexual que ocasiona además neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC). Sin embargo, no todos los subtipos de VPH pueden causar cáncer.

Dentro de la clasificación genotípica del VPH, están los genotipos de bajo riesgo y los de alto riesgo, siendo los serotipos VPH 16 y 18 los predisponentes para el desarrollo ¹², de aproximadamente el 70% de las neoplasias malignas cervicales ¹³, es por ello, que, al tratarse de una infección por VPH, el CCU puede prevenirse, o a su vez tratarse en etapas tempranas de la enfermedad ¹⁴.

El CCU se clasifica a partir de la dependencia con el VPH; el carcinoma de células escamosas, se asocia específicamente con la presencia de VPH, por lo que se considera como el más frecuente y el de mejor pronóstico siendo aproximadamente el 80% de casos, mientras que los adenocarcinomas, subtipo con menor frecuencia, están entre el 10 al 20% de todos los subtipos de cáncer de cuello uterino ¹⁵, el cual puede o no

estar relacionadas con la infección del virus, y sus factores de riesgo pueden provenir de otras causas o patologías ¹⁶.

El genotipo VPH 18 es el principal factor que ocasiona los adenocarcinomas de cuello uterino ¹⁴, y se clasifican en: adenocarcinoma de tipo habitual, de tipo mucinoso intestinal y de células de anillo de sello, de tipo villoglandular y carcinoma estratificado invasivo productor de mucina, mientras que los adenocarcinomas no dependientes de VPH se clasifican en: adenocarcinoma de tipo gástrico (GEA), mesonéfrico, seroso, de células claras y endometroide ¹⁶.

El adenocarcinoma mucinoso de tipo gástrico (GEA), subtipo histológico poco común, que comprende el 10% de todos los adenocarcinomas ¹⁷, el mismo, presenta mayor complicación, por su comportamiento agresivo, mal pronóstico y características histológicas similares a glándulas no neoplásicas gástricas o al adenocarcinoma pancreatobiliar, por lo que su detección se da en estadios avanzados en el diagnóstico inicial ¹⁸.

Para la detección y diagnóstico temprano de estos tipos de cánceres, se usan técnicas como la evaluación de lesiones a partir de Papanicolau y el descarte del virus del papiloma humano (VPH), sin embargo, técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con sus variantes, presentan mayor sensibilidad y especificidad, por lo que permite facilitar la búsqueda de genes mutados o sobreexpresión genética, para obtener marcadores moleculares que permitan identificar células tumorales en etapas tempranas ¹⁹.

Marcadores tumorales

p16: Proteína supresora p16INK4a inhibidora de la quinasa 4 y 6 dependiente de ciclina D1, es la encargada de regular a la proteína retinoblastoma (Rb), cuando existe una deficiencia de p16 se inactiva Rb y genera proliferación celular anormal. En inmunohistoquímica, la tinción positiva de p16 se ha visto presente en biopsias cervicales con diagnóstico VPH positivo, debido a la sobreexpresión de p16 en células infectadas por el virus ²⁰.

Ki67: Niveles elevados de esta proteína se generan a partir de una anomalía en el ciclo celular ocasionada por los oncogenes E6 y E7 de VPH ²¹, además, se considera como un biomarcador sensible y específico para diferenciar las neoplasias intraepiteliales cervicales de las lesiones intraepiteliales cervicales, por lo que se usa como apoyo en el diagnóstico histológico ²¹.

Al unificar la medición de p16 y Ki-67 por medio de doble tinción inmunohistoquímica, permite un mejor grado de exactitud y precisión en el momento del diagnóstico, sin embargo, para que los resultados sean confiables bajo esta técnica, se requiere de extendidos frescos bajo protocolos adecuados ²¹.

TP53: Gen encargado de la regulación del crecimiento celular, apoptosis y de la progresión en la reparación del ADN ²². En cánceres no asociados a VPH, por medio de PCR y secuenciación, se puede identificar mutaciones somáticas del gen ²³, por lo que se puede considerar marcador útil para la diferenciación tumoral, pero no es específico, ya que se sobreexpresa en otras neoplasias ²².

STK11: Gen supresor de tumores, que codifica a serina/treonina quinasa 11, para la regulación de la remodelación de la cromatina, supresión del desarrollo del ciclo celular, apoptosis dependiente de p53 y el metabolismo energético. Generalmente las mutaciones asociadas a este gen se producen en la línea germinal del mismo, es decir, se tratan de mutaciones hereditarias, las cuales se identifican por técnicas moleculares como PCR cuantitativa. Esta mutación genética se ha identificado en el síndrome de Peutz-Jeghers trastorno autosómico dominante²⁴ y en el 10% de los adenocarcinomas de tipo gástrico¹⁸.

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano implicado en estimular la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células²⁵. La sobreexpresión de HER2 detectada por medio de inmunohistoquímica o FISH²⁶ en adenocarcinomas de cuello uterino sin asociación a VPH, el cual, se encuentra generalmente en estadios III/IV de la enfermedad²⁶, por lo que se relaciona con fenotipos tumorales de carácter agresivo, con mal pronóstico, mayor riesgo de recurrencia y limitaciones en tratamientos de quimioterapia²⁵.

KRAS: Proteína encargada de regular la diferenciación, proliferación y supervivencia celular, el cual se reporta mutado (mutación somática) en alrededor del 30% de cánceres humanos²⁷. En cánceres con tumores negativos a VPH, se ha observado predominancia en la mutación de esta proteína. Su detección se realiza mediante PCR, por lo que se considera un marcador útil para el pronóstico, ya que identifica el estado, recurrencia y respuesta al tratamiento de la enfermedad²⁷.

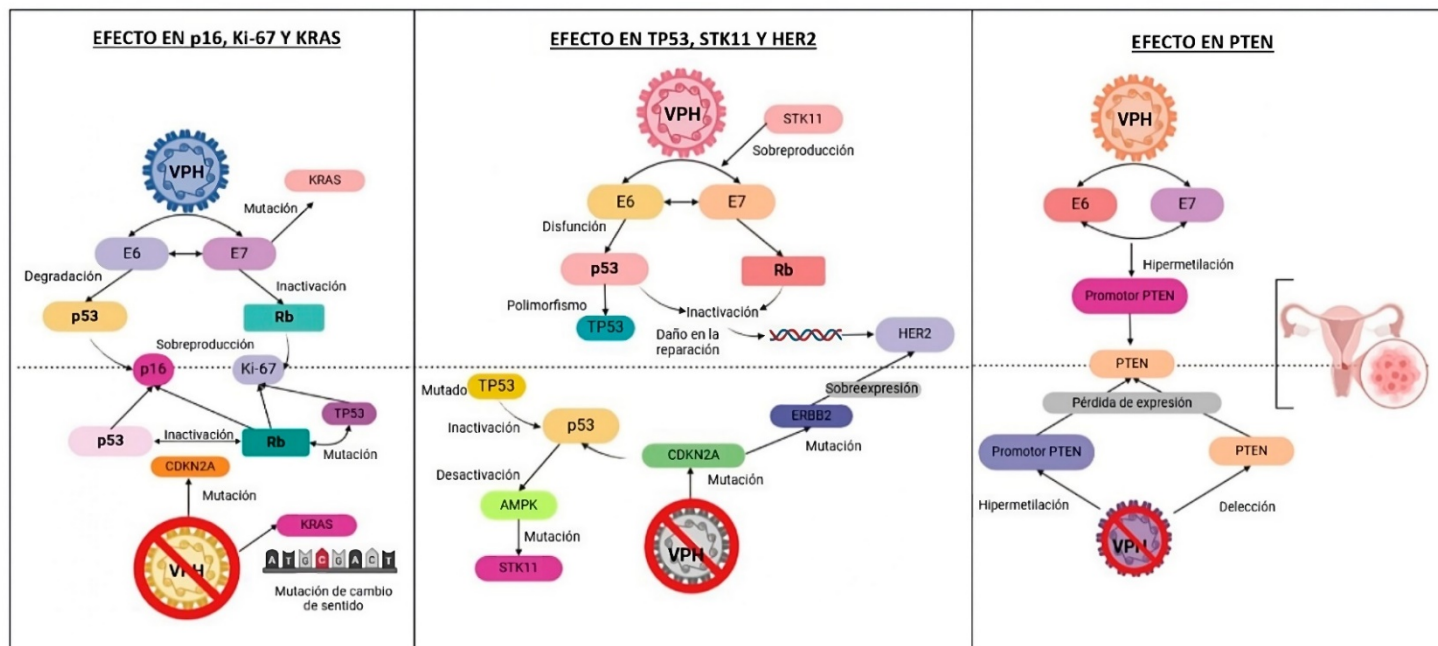
PTEN: Supresor tumoral o regulador negativo, que inhibe la actividad de la vía PI3K/AKT, la cual está encargada de la regulación de procesos como la proliferación, supervivencia y crecimiento celular²⁸. La mutación o disminución de la actividad de este gen, mejora el proceso de carcinogénesis y disminuye el rendimiento de los tratamientos en varios tipos de cáncer²⁹. Para la identificación del gen se realiza mediante técnicas moleculares como PCR cuantitativa y Western blot²⁸.

PERFIL GENÓMICO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO		
Marcadores tumorales	Cáncer de cuello uterino dependiente de VPH	Cáncer de cuello uterino independiente de VPH
P16	Proteína sobreexpresada a causa de las oncoproteínas E6 las cuales se unen a p53, promoviendo su degradación lo que facilita la división celular descontrolada y E7 la cual se unen a la proteína retinoblastoma (Rb) y la inactiva, esto provoca, la liberación de E2F permitiendo la transición de G1 a S, estos dos sucesos provocan que p16 se sobreproduzca en forma de compensatoria ³⁰ .	Proteína usualmente no sobreexpresada, ya que puede estar reducida, por mutaciones o deleciones en el gen CDKN2A, debido a que su disfunción no está asociada con el VPH ¹⁸ .
Ki-67	Proteína sobreexpresada por oncoproteínas virales E6 y E7 del virus que provocan la inactivación de Rb y p53 ³⁰ .	Sobreexpresión proteica no relacionada con la presencia del virus, si no influenciada por alteraciones en genes como TP53 y Rb ³⁰ .
TP53	La presencia de las oncoproteínas produce un polimorfismo de un solo nucleótido en el codón 72 del gen, el cual se produce el intercambio de	Mutación no sinónima que provoca inactivación de la proteína p53, lo que promueve la replicación celular descontrolada y la oncogénesis en ausencia de VPH ¹⁸ .

	una arginina a prolina, afectando la funcionalidad de la proteína p53 ²² .	
STK11	Mutación o pérdida de función que contribuye a mejorar la actividad de las oncoproteínas E6/E7 de HPV16 ³¹ .	Mutación somática o inactivación del gen que puede estar provocado por una delección, inactivación epigenética o por inestabilidad protéica de p53 que afecta la vía de señalización AMPK sin relación con las oncoproteínas de VPH ³² .
HER2	Sobreexpresión genética provocada por cambios en los factores de transcripción o en promotores del gen, generando más ARNm, dando como resultado mayor cantidad de copias de HER2; este tipo de sobreexpresión se da exclusivamente en adenocarcinomas relacionados con VPH ²⁶ .	Sobreexpresión proteica (amplificación) en estadios tumorales altos, provocado por factores independientes de VPH como mutaciones somáticas recurrentes, encontradas principalmente en el adenocarcinoma de tipo gástrico ²⁶ .
KRAS	Mutación genética debido a cambios en regiones no codificantes del cromosoma 12 en la ocasionadas por proteínas oncogénicas específicamente asociadas a VPH18 ²⁷ , en las que se genera un cambio de bases en la que una guanina es reemplazada por una adenina ³³ .	Mutación de cambio de sentido en la que una adenina es reemplazada por una citocina ³³ en tumores VPH negativos en adenocarcinomas, principalmente de tipo gástrico ¹⁸
PTEN	Pérdida de la función del gen a causa de hipermetilación del promotor de PTEN ocasionado por oncoproteínas de VPH de alto riesgo 16 y 18, inhibiendo su transcripción y activando de manera descontrolada a la vía PI3K/AKT ³⁴ .	Pérdida de expresión del gen (regulación negativa) por delecciones parciales o completas del gen, lo que provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis ²⁹ .

Tabla 1. Perfil genómico del cáncer de cuello uterino en relación con la dependencia de VPH.

EN PRESENCIA DE VPH



EN AUSENCIA DE VPH

Figura 1. Biomarcadores genómicos en el diagnóstico de VPH. La siguiente ilustración presenta en la parte superior, alteraciones en los genes y proteínas asociados a las oncoproteínas E6 y E7 de VPH, mientras en la parte inferior se puede diferenciar la mutación ocasionada por causas externas como daños en las vías de señalización o en las proteínas adyacentes a estos sin asociación a VPH.

El cáncer de cuello uterino (CCU) es una enfermedad con alta tasa de mortalidad en mujeres a nivel mundial, por lo que se busca constantemente, al igual que con el resto de tipos de cáncer, técnicas de diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad para la detección temprana, la mejora en tratamientos y tasa de supervivencia de las pacientes ⁶. En este estudio, se analizó la epidemiología, los diferentes tipos y subtipos de CCU, la asociación con el VPH, y los diferentes marcadores tumorales que se han visto alterados, tanto en ausencia como en presencia del virus.

Existen diferentes tipos de cancer de cuello uterino, los mismos varían de acuerdo a su relación con el VPH; el subtipo del virus más común es VPH-16, Giannella et al., menciona que este suele estar presente en la mayoría de CCU, con mayor frecuencia en carcinomas de células escamosas ¹⁵.

En tanto, en adenocarcinomas VPH positivos, Liu et al., señala que el serotipo más prevalente fue VPH-18 ¹⁴, sin embargo, Giannella et al., menciona a VPH-18, VPH-16 y VPH-45 en este mismo tipo de cáncer, debido a esto, la presencia de serotipos de alto riesgo, aumentan la agresividad de la enfermedad. Además, en el mismo estudio los autores indican que, la presencia de VPH, no incide en la recurrencia y supervivencia de la enfermedad, exceptuando a VPH-45, que a diferencia de VPH-16 y 18, presenta, alta recurrencia y baja tasa de supervivencia, por ende, se describe que existe una gran variabilidad de los serotipos de VPH, que intervienen de manera distinta en cada uno de los tipos de CCU ¹⁵.

En la mayor parte de cánceres asociados a VPH, las alteraciones genéticas y proteicas, son influenciadas de manera directa por las oncoproteínas E6 y E7 del virus ²¹, uno de los biomarcadores que presenta mayor

sensibilidad es p16, es por ello que, Muhammad et al., explica que la tinción IHC de p16 resulta más eficaz que las tinciones con hematoxilina y eosina, para la identificación de VPH en biopsias cervicales²⁰, así mismo, la tinción dual de p16 con Ki-67 ha presentado buenos resultados en la detección de lesiones premalignas y malignas, sin embargo, para garantizar su utilidad, se necesita de citologías adecuadas²¹.

Por otro lado, en cuanto a cáncer no asociado a VPH, su diagnóstico resulta confuso, debido a que, la mayoría de estos, se detectan en etapas tardías, cuando los síntomas son evidentes y presentan mal respuesta al tratamiento¹⁶; Park et al., menciona que dentro de los genes analizados en su estudio, el que presentó mayor frecuencia de mutación fue TP53¹⁸, sin embargo, al ser un gen encargado de la supresión tumoral y apoptosis, las mutaciones del mismo, se relacionan con diferentes tipos de cáncer, por lo que no se puede considerar como un marcador específico, a pesar de ello, Mohd et al., argumenta que el estudio de los polimorfismos del gen, especialmente del codón 12, atribuyen a un mayor riesgo de desarrollar CCU²².

Otro de los genes frecuentemente mutado es STK11¹⁸, la mutación del mismo, se encuentra asociado al síndrome de Peutz-Jeghers y a los adenocarcinoma mucinoso de tipo gástrico; Clorinda et al., menciona que que alrededor del 20% de los canceres cervicales albergaban mutaciones somáticas de STK11, y las mismas, no tienen relación con el estado del VPH²⁴.

Por otra parte, las mutaciones de los genes como HER2, KRAS y PTEN, encargados de procesos como la transducción de señales, reparación de daños de ADN y el control celular¹⁸, resultan perjudiciales y de progreso agresivo, en la mayoría de canceres; no obstante, el estudio de estos, en CCU, sigue siendo deficiente, por tanto que, Ying-Chun et al., en su estudio encontró pacientes con adenocarcinoma, que presentaron mutaciones en PTEN y en KRAS⁶. La mayor parte de alteraciones genéticas en canceres no asociados a VPH, suele ser indeterminadas, un claro ejemplo es el marcador tumoral HER2, el cual, Shi et al, manifiesta que su detección suele encontrarse cuando el cáncer está en estadios tumorales III/IV, especialmente en adenocarcinomas, los cuales presentan carácter agresivo, recurrencia y mal respuesta al tratamiento²⁶.

A pesar de ello, no se consideran mutaciones específicas para este tipo de cáncer, por lo que, el uso de pruebas para la identificación de VPH y la implementación de la inmunotinción de p16, en la identificación y diferenciación de tumores en relación con el virus es indispensable, debido a que la ausencia de p16 y la presencia de mutaciones en los genes mencionados, ayudarían a identificar el tipo de CCU presente en los pacientes. Así mismo, el uso de biomarcadores tumorales, favorece en la práctica clínica, debido a que al conocer más a fondo cada uno de ellos, su función y las diferentes formas de aplicación, ayuda en la prevención y detección temprana, de igual forma, el diagnóstico y clasificación, implementando ciertos biomarcadores permite discernir entre lesiones benignas-malignas y por último, el uso de los mismo, permite identificar el pronóstico de la enfermedad, ya que, la presencia de algunos biomarcadores, indica baja tasa de supervivencia, recurrencia y deficiencia en respuesta a los tratamientos.

CONCLUSIONES

Las mutaciones en genes o proteínas en el cáncer de cuello uterino, tanto en los casos dependientes de VPH como en los no asociados al virus, se relacionan con alteraciones en el ciclo celular, la reparación del ADN, cambios en las vías de señalización y en la apoptosis, por lo que esto contribuye al desarrollo y agresividad de la enfermedad. Dentro de las principales alteraciones están las proteínas p16 y Ki-67, y los genes supresores

TP53, STK11, HER2, KRAS y PTEN, de estos, las alteraciones frecuentes encontradas han sido en TP53 y p16 los cuales pueden presentar sobreexpresión, pérdida de la función o mutación por acción de las oncoproteínas del virus o por factores independientes al mismo.

La sobreexpresión o mutación de genes o proteínas, nos permite establecer el desarrollo y curso de los diferentes tipos de cáncer. En el cáncer de cuello uterino se han implementado biomarcadores, como p16, Ki-67, TP53, STK11, HER2, KRAS y PTEN. En cáncer dependiente de VPH, p16 y Ki-67, asociados a serotipos de alto riesgo 16 y 18 se alteran por acción específica de las proteínas E6 y E7 del virus, y funcionan como marcadores útiles en el diagnóstico de lesiones cervicales; en tanto que, los genes TP53, STK11, HER2, KRAS y PTEN, genes supresores de tumores, se han encontrado mutados principalmente en cáncer asociado a VPH negativo, como son los adenocarcinomas.

La importancia de los biomarcadores tumorales radica en el diagnóstico temprano y clasificación de los diferentes tipos de cáncer de cuello uterino, en función de su relación con el VPH, ya que, gracias a la identificación de los mismos, representa oportunidades esenciales para la mejora y avance de resultados en el tratamiento y a su vez, permitiendo la detección de los cánceres VPH negativos en fases iniciales.

Materiales suplementarios: No aplica

Contribuciones de los autores: Recolección de información, NO; Redacción, NO y GV; Corrección del manuscrito, GV; Preparación del manuscrito, NO y GV; Revisión final, NO y GV.

Financiación: Esta investigación no recibió financiación externa.

Declaración del Comité de Revisión Institucional: No aplica.

Declaración de consentimiento informado: No aplica.

Declaración de disponibilidad de datos: No aplica.

Agradecimientos: No aplica.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la investigación.

REFERENCIAS

1. Rodríguez G, García L, Beracochea A, Alonso R, Caserta B, Pérez N, et al. Tamizaje del cáncer de cuello uterino con test de HVP. Primeros resultados en el sistema público de Uruguay. *Revista Médica del Uruguay* [Internet]. 2019 Nov 11 [cited 2024 Oct 13];35(4):52–90. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902019000400052&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Villagra-Carrón V, Bobadilla ML, Olmedo GB, Pratt-Santacruz P, Ortiz RV, Lopez-Ibarra G, et al. Distribución de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico y otras infecciones de transmisión sexual en mujeres paraguayas con y sin virus de la inmunodeficiencia humana. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud* [Internet]. 2022 Dec 10 [cited 2024 Oct 13];20(3):134–41.

- Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282022000300134&lng=en&nrm=iso&tlng=es
3. Santacruz Vázquez LM, Kovacs Lohse VR, Vega O. A, Ocampos S, Mereles Aranda EF, Santacruz Vázquez LM, et al. Lesiones preneoplásicas del cáncer de cuello uterino en muestras del Laboratorio de Anatomía Patológica del Centro de Investigaciones Médicas, 2013-2019. *Revista de salud publica del Paraguay* [Internet]. 2023 Aug 30 [cited 2024 Oct 13];13(2):18–21. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-33492023000200018&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 4. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2021 October 1 [cited 2024 July 2];81(10):1145. Available from: </pmc/articles/PMC8494521/>
 5. Wu B, Xi S. Bioinformatics analysis of differentially expressed genes and pathways in the development of cervical cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2021 December 1 [cited 2024 July 2];21(1). Available from: </pmc/articles/PMC8236200/>
 6. Lin YC, Chen YC, Chen RY, Huang YX, Tu SJ, Liang JA, et al. Genomic Biomarkers of Survival in Patients with Adenocarcinoma of the Uterine Cervix Receiving Chemoradiotherapy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 June 1 [cited 2024 July 2];21(11):1–12. Available from: </pmc/articles/PMC7312424/>
 7. Global Observatory of Cancer-GLOBOCAN. *Cancer Today* [Internet]. International Agency for Research on Cancer . 2018 [cited 2024 October 13]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=cancer&group_populations=1&cancers=23&sexes=2&types=0&populations=992
 8. International Agency for Research on Cancer-IARC. Incidence and mortality. World Health Organization . 2020.
 9. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado J, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases Report ECUADOR [Internet]. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). 2023 [cited 2024 October 13]. Available from: www.hpvcentre.net
 10. De R, Bayas-Rea Á, Ponce K, Guenther A, Mosquera JD, Armijos C, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes in women of different ethnicity from rural northwestern Ecuador. *BMC Global and Public Health* 2024 2:1 [Internet]. 2024 July 10 [cited 2024 October 13];2(1):1–12. Available from: <https://bmcglobalpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s44263-024-00078-x>
 11. Ortiz Segarra J, Vega Crespo B, Campoverde Cisneros A, Salazar Torres K, Delgado López D, Ortiz S. Human Papillomavirus Prevalence and Associated Factors in Indigenous Women in Ecuador: A Cross-Sectional Analytical Study. *Infect Dis Rep* [Internet]. 2023 June 1 [cited 2024 October 13];15(3):267. Available from: </pmc/articles/PMC10204565/>
 12. Qulu W, Mtshali A, Osman F, Ndlela N, Ntuli L, Mzobe G, et al. High-risk human papillomavirus prevalence among South African women diagnosed with other STIs and BV. *PLoS One* [Internet]. 2023 November 1 [cited 2024 April 14];18(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38032961/>
 13. Casciato D, Territo M. *Manual de oncología clínica* [Internet]. 7th ed. Barcelona : Wolters Kluwer Health; 2013 [cited 2024 Oct 13]. 320–329 p. Available from: <https://elibro-net.uta.lookproxy.com/es/ereader/uta/125327?page=331>
 14. Liu Y, Ang Q, Wu H, Xu J, Chen D, Zhao H, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in Beijing, China: analysis of results from

- China's top 3 hospital, 2009–2019. *Viol J* [Internet]. 2020 July 13 [cited 2024 October 13];17(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7359485/](#)
15. Giannella L, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Bogani G, Sopracordevole F, Clemente N, et al. In Situ/Microinvasive Adenocarcinoma of the Uterine Cervix and HPV-Type Impact: Pathologic Features, Treatment Options, and Follow-Up Outcomes—Cervical Adenocarcinoma Study Group (CAS-Group). *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 June 1 [cited 2024 July 2];15(11). Available from: [/pmc/articles/PMC10252050/](#)
 16. Jung H, Bae GEUN, Kim HMIN, Kim HS. Clinicopathological and Molecular Differences Between Gastric-type Mucinous Carcinoma and Usual-type Endocervical Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *Cancer Genomics Proteomics* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jul 2];17(5):627. Available from: [/pmc/articles/PMC7472441/](#)
 17. Ehmann S, Sassine D, Straubhar AM, Praiss AM, Aghajanian C, Alektiar KM, et al. Gastric-type adenocarcinoma of the cervix: Clinical outcomes and genomic drivers. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jul 2];167(3):458–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36253302/>
 18. Park E, Kim SW, Kim S, Kim HS, Lee JY, Kim YT, et al. Genetic characteristics of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix. *Mod Pathol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Jul 2];34(3):637–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641744/>
 19. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 December 1 [cited 2024 October 13];12(12):1–29. Available from: [/pmc/articles/PMC7763876/](#)
 20. Shafique M, Shoaib I, Aslam B, Khalid R, Tanvir I, Muhammad ·, et al. Detection of high-risk human papillomavirus infected cervical biopsies samples by immunohistochemical expression of the p16 tumor marker · Cervical cancer · p16 tumor marker · Immunohistochemistry. *Arch Microbiol* [Internet]. 2024 [cited 2024 October 13];206:17. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00203-023-03736-0>
 21. Barrios-García L, María L, Bact AB. Expresión simultánea de los marcadores p16INK4a y Ki-67 en extendidos de citología cérvico-vaginal anormales de archivo Simultaneous expression of markers in smears of abnormal cervical cytology previously stored.
 22. Apu MNH, Rashed AZM, Bashar T, Rahman MM, Mostaid MS. TP53 genetic polymorphisms and susceptibility to cervical cancer in Bangladeshi women: a case–control study. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Oct 14];47(6):4357–64. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-020-05523-2>
 23. Selenica P, Alemar B, Matrai C, Talia KL, Veras E, Hussein Y, et al. Massively Parallel Sequencing Analysis of 68 Gastric-Type Cervical Adenocarcinomas Reveals Mutations in Cell Cycle-Related Genes and Potentially Targetable Mutations. *Mod Pathol* [Internet]. 2021 June 1 [cited 2024 October 14];34(6):1213. Available from: [/pmc/articles/PMC8154628/](#)
 24. Rodríguez Lagos FA, Sorlí Guerola J V., Romero Martínez IM, Codoñer Franch P. Registro y seguimiento clínico de pacientes con síndrome de Peutz Jeghers en Valencia. *Rev Gastroenterol Mex*. 2020 Apr 1;85(2):123–39.
 25. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Oct 14];42(1):47. Available from: [/pmc/articles/PMC10730032/](#)
 26. Shi H, Shao Y, Lu W, Lu B. An analysis of HER2 amplification in cervical adenocarcinoma: correlation with clinical outcomes and the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification.

- J Pathol Clin Res [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Jul 2];7(1):86. Available from: [/pmc/articles/PMC7737776/](#)
27. Jiang W, Xiang L, Pei X, He T, Shen X, Wu X, et al. Mutational analysis of KRAS and its clinical implications in cervical cancer patients. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2018 January 1 [cited 2024 October 14];29(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5709530/](#)
 28. Wang W, Liu L, Tian Y. miR-19-3p Targets PTEN to Regulate Cervical Cancer Cell Proliferation, Invasion, and Autophagy. *Genet Res (Camb)* [Internet]. 2023 [cited 2024 October 14];2023. Available from: [/pmc/articles/PMC10005872/](#)
 29. Shin JW, Kim SH, Yoon JY. PTEN downregulation induces apoptosis and cell cycle arrest in uterine cervical cancer cells. *Exp Ther Med* [Internet]. 2021 August 2 [cited 2024 October 14];22(4). Available from: [/pmc/articles/PMC8383748/](#)
 30. Rossi PG, Carozzi FM, Ronco G, Allia E, Bisanzi S, Gillio-Tos A, et al. p16/ki67 and E6/E7 mRNA Accuracy and Prognostic Value in Triaging HPV DNA-Positive Women. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2020 March 1 [cited 2024 November 6];113(3):292. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7936054/>
 31. Zeng Q, Chen J, Li Y, Werle KD, Zhao RX, Quan CS, et al. LKB1 Inhibits HPV-Associated Cancer Progression by Targeting Cellular Metabolism. *Oncogene* [Internet]. 2016 March 2 [cited 2024 November 6];36(9):1245. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5322260/>
 32. Zhang X, Chen H, Wang X, Zhao W, Chen JJ. Expression and transcriptional profiling of the LKB1 tumor suppressor in cervical cancer cells. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 6];134(2):372. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4712024/>
 33. Sharmin S, Zohura FT, Islam MS, Shimonty A, Khan MA, Parveen R, et al. Mutational profiles of marker genes of cervical carcinoma in Bangladeshi patients. *BMC Cancer* [Internet]. 2021;21(1):289. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33736612/>
 34. Kadian LK, Yadav R, Nanda S, Gulshan G, Sharma S, Yadav C. High-risk HPV infection modulates the promoter hypermethylation of APC, SFRP1, and PTEN in cervical cancer patients of North India. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Nov 6];47(12):9725–32. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-020-05960-z>

Received: August 3, 2024 / **Accepted:** December 15, 2025 / **Published:** March 15, 2025

Citation: Ortega Becerra A N, Valenzuela Sánchez G P. Perfil genómico del cáncer de cuello uterino en el diagnóstico de VPH. *Bionatura Journal*. 2025;2 (1):8. doi: 10.70099/BJ/2025.02.01.8

Additional information Correspondence should be addressed to gp.valenzuela@uta.edu.ec

Peer review information. Bionatura thanks anonymous reviewer(s) for their contribution to the peer review of this work using <https://reviewerlocator.webofscience.com/>

ISSN.3020-7886

All articles published by Bionatura Journal are made freely and permanently accessible online immediately upon publication, without subscription charges or registration barriers.

Publisher's Note: Bionatura Journal stays neutral concerning jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2024 by the authors. They were submitted for possible open-access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).