



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

---

---

Facultad de ciencias biológicas

EVALUACIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL GEN *PIGX* EN CÁNCER  
CERVICOUTERINO EN RELACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS  
CLÍNICO-PATOLÓGICAS DEL TUMOR ASOCIADAS AL PRONÓSTICO

Tesis que para obtener el título de  
LICENCIADO (A) EN BIOLOGÍA

PRESENTA:  
NOMBRE DEL ALUMNO (A)

Mariana Caballero Bahena

DIRECTOR (A): NOMBRE DEL TUTOR (A)

D. en C. Laura Patricia Martínez Morales

Agosto 2023



## Agradecimientos:

Al Centro de Investigación Biomédica de Oriente, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social en Metepec, Atlixco, Puebla por proporcionar la infraestructura adecuada y equipo necesario para la realización de este proyecto para continuar en la ardua lucha contra el cáncer.

A la Dra. Laura Patricia Martínez Morales por guiar, supervisar a través de su experiencia y dominio del tema para la finalización de este proyecto

## Dedicatoria

*A mi mamá mi papá y hermana que siempre han estado para apoyarme y lograr conseguir todo con lo que sueño*

*A mi tutora, por sus invaluable aportaciones y la paciencia que me otorgo a lo largo de la realización de este proyecto para poder ser concretado.*

*A Manolo por acompañarme en mi camino profesional y por su amor incondicional*

*A todas las pacientes con cáncer cervicouterino que se unen en la ardua lucha contra el cáncer*

## ÍNDICE

RESUMEN .....	7
INTRODUCCIÓN .....	8
Localización del cáncer cervicouterino.....	8
Panorama mundial del CaCu .....	9
Panorama nacional de CaCu .....	10
Regiones del cérvix.....	11
Desarrollo del CaCu e influencia del VPH.....	13
Tipos histológicos del CaCu.....	17
Estadificación del CaCu .....	19
Pronóstico de las pacientes .....	21
Caracterización molecular del CaCu.....	25
ANTECEDENTES .....	29
Expresión de <i>PIGX</i> en CaCu .....	29
El gen y proteína <i>PIGX</i> .....	29
<i>PIGX</i> en cáncer.....	31
HIPOTESIS .....	32
OBJETIVO GENERAL .....	33
Objetivos particulares.....	33
MATERIAL Y MÉTODOS.....	34
Análisis de expresión del ARNm de <i>PIGX</i> en CaCu .....	34
Análisis de expresión del ARNm de <i>PIGX</i> con respecto a los perfiles moleculares .....	34
Análisis estadísticos para el ARNm de <i>PIGX</i> en CaCu.....	35
Biopsias de pacientes con CaCu .....	36
Inmunohistoquímica.....	36
Análisis estadísticos para análisis de expresión de la proteína de <i>PIGX</i> en CaCu .....	37
RESULTADOS .....	38
Análisis de expresión del ARNm de <i>PIGX</i> en CaCu.....	38
Análisis de supervivencia de acuerdo con la expresión del ARNm de <i>PIGX</i> .....	38
Evaluación de los niveles de expresión del ARNm de <i>PIGX</i> por tipo histológico	39
Niveles de expresión del ARNm de <i>PIGX</i> en relación con las características clínico-patológicas en carcinoma escamoso.....	40
Evaluación de los niveles de expresión del ARNm de <i>PIGX</i> entre carcinoma escamoso queratinizante y no queratinizante .....	41

Análisis de supervivencia en pacientes con carcinoma escamoso queratinizante y carcinoma escamoso no queratinizante con respecto a las características clínico-patológicas.....	42
Análisis de supervivencia en pacientes con carcinoma escamoso queratinizante y no queratinizante.....	43
Análisis de la expresión de <i>PIGX</i> con respecto a los perfiles moleculares Hormona, PI3K/AKT y EMT .....	46
Análisis de la expresión de la proteína <i>PIGX</i> en CaCu .....	47
Características de la población de pacientes y de los tumores de las biopsias analizadas.....	47
Evaluación de la expresión de la proteína <i>PIGX</i> en biopsias de pacientes con CaCu.....	48
DISCUSIÓN .....	51
CONCLUSIONES.....	55
REFERENCIAS.....	56

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Localización del cérvix o cuello uterino en el aparato reproductor femenino. ....	8
<i>Figura 2. Incidencia y muertes por CaCu en mujeres de 0 a 64 años en el mundo. El porcentaje de incidencia y mortalidad del CaCu .....</i>	<i>9</i>
Figura 3. Incidencia y muerte por cáncer en la mujer en México edades de 0 a 64 años. ....	11
Figura 4. Ectocérvix.....	12
<i>Figura 5. Unión escamocolumnar.....</i>	<i>13</i>
Figura 6. Lesiones intraepiteliales de cérvix.....	14
<i>Figura 7. Transformación del epitelio de cérvix en lesiones intraepiteliales por efecto del VPH de alto riesgo .....</i>	<i>16</i>
Figura 8. Carcinoma escamoso y adenocarcinoma de cérvix .....	18
Figura 9. Descripción general del manejo y tratamiento del cáncer de CaCu según el estadio de la enfermedad. ....	24
<i>Figura 10. Supervivencia de pacientes con CaCu acuerdo con el perfil molecular de CaCu .....</i>	<i>28</i>
Figura 11. Estructura del glicosilfosfatidilinositol como ancla a proteínas de superficie celular .....	30
Figura 12. Kaplan Meier de pacientes con CaCu. A) Gráfica de supervivencia de acuerdo con expresión baja, intermedia y alta de <i>PIGX</i> .....	38

Figura 13. Expresión del ARNm de PIGX de acuerdo con los tipos histológicos de CaCu.....	39
<i>Figura 14. Expresión del ARNm de PIGX de acuerdo con el estadio, tamaño de tumor y grado de diferenciación en carcinoma escamoso. ....</i>	<i>40</i>
Figura 15. Expresión del ARNm de PIGX entre carcinoma escamoso queratinizante y no queratinizante.....	41
<i>Figura 16. Expresión del ARNm de PIGX en carcinoma escamoso queratinizante de acuerdo con características clínicas asociadas a pronóstico .....</i>	<i>42</i>
<i>Figura 17. Expresión del ARNm de PIGX en carcinoma escamoso no queratinizante de acuerdo con características clínicas asociadas a pronóstico....</i>	<i>43</i>
Figura 18. Supervivencia de las pacientes con carcinoma escamoso no queratinizante de acuerdo con los niveles de expresión de PIGX.....	44
<i>Figura 19. Análisis de supervivencia en pacientes con carcinoma escamoso queratinizante de acuerdo con la expresión de PIGX .....</i>	<i>45</i>
<i>Figura 20. Supervivencia de las pacientes con carcinoma escamoso queratinizante en estadio I de acuerdo con el nivel de expresión de PIGX.....</i>	<i>46</i>
Figura 21. Expresión de PIGX de acuerdo con los perfiles moleculares EMT, Hormona y PI3K/AKT. ....	47
<i>Figura 22. Expresión de la proteína PIGX en biopsias de pacientes con carcinoma escamoso y adenocarcinoma. ....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 23. Expresión de la proteína PIGX en pacientes alta clínica y que fallecieron o tienen mal pronóstico .....</i>	<i>50</i>

## **INDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Clasificación de adenocarcinoma endocervical por la Organización Mundial de la Salud 2014 en comparación con los Criterios y Clasificación Internacional Endocervical (IECC) (Tabla modificada de Park, 2020).....	18
Tabla 2. Estadificación del CaCu de acuerdo con la actualización del 2018 de FIGO .....	20
Tabla 3. Características de las muestras de pacientes analizadas y nivel de expresión de la proteína PIGX .....	48

## **RESUMEN**

El pronóstico de las pacientes con cáncer cervicouterino (CaCu) se determina a partir de características clínico-patológicas del tumor que incluyen, edad de la paciente, el estadio al momento del diagnóstico, tipo histológico, tamaño del tumor, invasión a ganglios linfáticos, entre otros. En la población mexicana se estima que pacientes con CaCu tienen una tasa de supervivencia del 60% a 10 años independientemente de la edad al momento del diagnóstico. Estudios de firmas génicas en CaCu realizados por el consorcio *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) indican que este tipo de cáncer es diverso a nivel molecular; además estos estudios han permitido identificar posibles biomarcadores para CaCu. En este trabajo se evaluó la expresión del gen y la proteína PIGX en cáncer cervicouterino en relación con las características clínico-patológicas del tumor que están asociadas al pronóstico de las pacientes. En la primera parte de este trabajo se determinó los niveles de expresión de ARNm de *PIGX* con respecto a la supervivencia de pacientes con CaCu utilizando la bases de datos del TCGA que contiene los datos clínicos y de expresión del ARNm de *PIGX* de 311 pacientes. Para la segunda parte de este trabajo se evaluó los niveles de expresión de la proteína de *PIGX* en 18 biopsias de pacientes en una cohorte de pacientes de la cual se tienen datos clínico-patológicos de cada paciente. Los resultados de este estudio mostraron que los altos niveles de expresión del ARNm de *PIGX* en carcinoma escamoso de cérvix están asociados a alta probabilidad de supervivencia; incluso, la alta expresión del ARNm de *PIGX* en pacientes diagnosticadas con estadio I y con carcinoma escamoso queratinizante de cérvix están asociadas a alta probabilidad de sobrevivida. Además, los resultados revelan que las pacientes dadas de alta clínicamente presentan mayor expresión de la proteína *PIGX* con respecto a las pacientes que fallecieron o que presentaron metástasis o recurrencia. Estos datos sugieren que *PIGX* podría ser usado como potencial biomarcador pronóstico.

**Palabras clave:** *Cáncer cervicouterino, PIGX, pacientes, supervivencia, pronóstico.*

## **INTRODUCCIÓN**

## Localización del cáncer cervicouterino

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por la proliferación anormal y desenfrenada de las células, que son capaces de invadir tejidos circundantes y de migrar hacia tejidos distantes (Roy et al., 2016; Papadakis 2022). El cáncer cervicouterino (CaCu) es un tipo de cáncer que ocurre en las células del cuello uterino o cérvix, que se localiza entre la parte inferior del útero y la vagina (Hoffman et al., 2020) (Figura 1). El CaCu es de evolución lenta y se caracteriza por la aparición de lesiones precancerosas denominada lesiones intraepiteliales de cérvix o neoplasias intraepiteliales de cérvix, las cuales pueden ser tratadas para evitar su progresión a CaCu (Sanabria Negrín et al., 2011; Fowler et al., 2023).

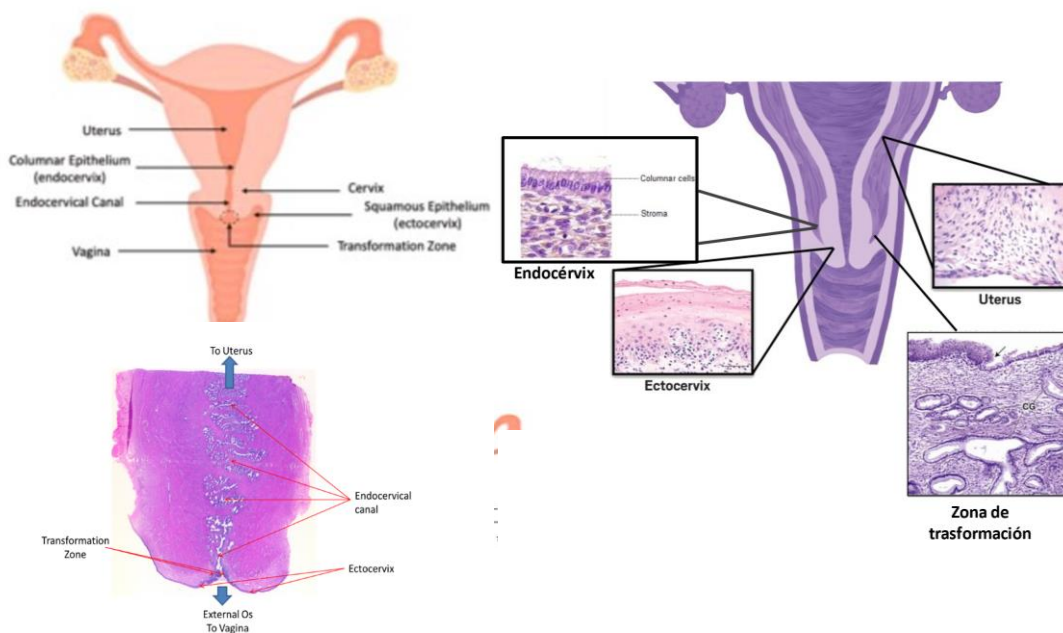


Figura 1. Localización del cérvix o cuello uterino en el aparato reproductor femenino. A) Tejido ectocérvix, endocérvix y zona de transformación del cuello uterino. B) Corte histológico sagital mostrando el canal endocervical próximo al útero, la zona de transformación y el ectocérvix, el cual se encuentra proximal a la vagina. (Imágenes modificadas y adquiridas de Valencia Mayoral et al., 2015; Burmeister, et al., 2022).

## Panorama mundial del CaCu

A nivel mundial, el CaCu es el cuarto tipo de cáncer diagnosticado con más frecuencia en la mujer y ocupa el puesto número cuatro en muertes por cáncer en la mujer (GLOBOCAN 2020; Sung et al., 2021; Mayadev et al., 2022) (Figura 2). En 2016 el CaCu representaba el tercer lugar en incidencia de cáncer en todo el mundo y el cáncer ginecológico más frecuente en los países en desarrollo (Tsikouras et al., 2016) y en el 2020, se observó una disminución general de la incidencia en la mayoría de los países del mundo a excepción de algunos países de África y Europa oriental (Singh et al., 2023). En comparación con otras enfermedades neoplásicas ginecológicas, el CaCu se desarrolla en una población relativamente joven esto quiere decir que más del 42% de los pacientes afectados por CaCu son menores de 45 años, y el 40 % de los tumores se diagnostican en mujeres en edad reproductiva (Torres Lobatón et al., 2013; Pérez-Ponce et al., 2016; Hoffman et al., 2020; Secretaría de Salud).

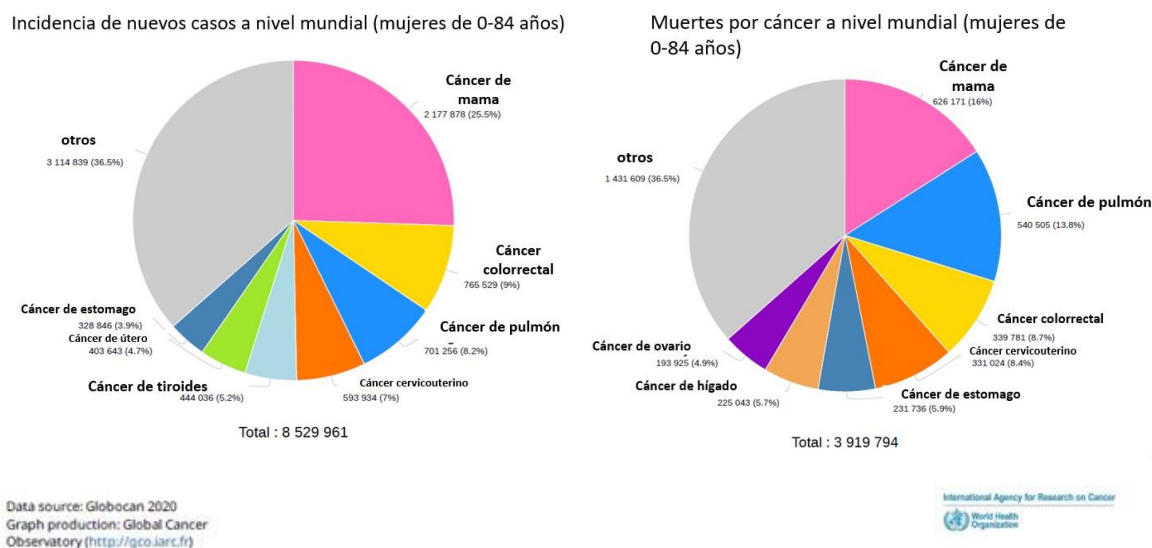


Figura 2. Incidencia y muertes por CaCu en mujeres de 0 a 64 años en el mundo. El porcentaje de incidencia y mortalidad del CaCu se muestra en color naranja (GLOBOCAN 2020. Consultado Enero, 2023)

El principal factor de riesgo para el desarrollo del CaCu es la infección y persistencia

de virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo, dentro de los cuales se encuentran el VPH16 y VPH18 (Adams et al., 2014). La aplicación de vacunas que contienen antígenos de los VPH16 y VPH18 protegen con alta eficacia contra la infección y el desarrollo de lesiones precancerosas cervicales, siendo por lo tanto un tipo de cáncer es prevenible (Boscha et al., 2017; Lei et al., 2020; Arbyn et al., 2020). A pesar de ello, en países de ingresos bajos y medianos sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en mujeres y representa una parte significativa en incidencia y mortalidad por CaCu (Fernandez-Deaza 2022; Bruni et al., 2022; Mayadev et al., 2022). Los países con menos recursos monetarios, educativos y de atención médica tienen las tasas más altas de incidencia y mortalidad por CaCu en comparación con países con un alto nivel de recursos (Shrestha et al., 2018). Sin programas efectivos de detección del CaCu, a muchas mujeres en países de bajos recursos se les diagnostica en etapas de cáncer invasivo (Shrestha et al., 2018). Además, el redireccionamiento de los servicios médicos a la atención de la pandemia de COVID-19 pudo haber provocado el incremento de poblaciones de mujeres con CaCu debido a la desatención en la cobertura de revisiones o la interrupción de los programas de prevención o de la implementación de la prueba del VPH (Mayadev et al., 2022; Bruni et al., 2022).

### **Panorama nacional de CaCu**

En México, el CaCu es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer (Sung et al., 2021; GLOBOCAN 2020) (Figura 3). En el año 2020, se estimaron 9439 casos nuevos y 4335 defunciones de CaCu en México, el cual es uno de los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) que presenta mayor mortalidad por esta neoplasia maligna (Torreglosa-Hernández et al., 2022). Además, en el país fue el segundo tipo más diagnosticado y tiene una tasa de incidencia de 12.6 y de mortalidad de 5.7 por 100 mil (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2022), destacando el estado de Chiapas con la tasa de mortalidad de 11.91, siendo la más alta del país (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2022). Para el

estado de Puebla, datos del 2013 de la Secretaría de Salud, revelan que, de los casi 4000 fallecimientos de ese año en el país, el 3% corresponde al estado de Puebla y para el 2015, se reportan 210 defunciones de mujeres de 25 años (Torres Lobatón et al., 2013; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2022). Las diferencias en la mortalidad por CaCu realizado en México durante el periodo 1979- 2006 reportó disparidades a nivel regional y encontró que en las entidades federativas con nivel de marginación más alta presentaron las mayores tasas de mortalidad por CaCu (Torreglosa-Hernández et al., 2022).

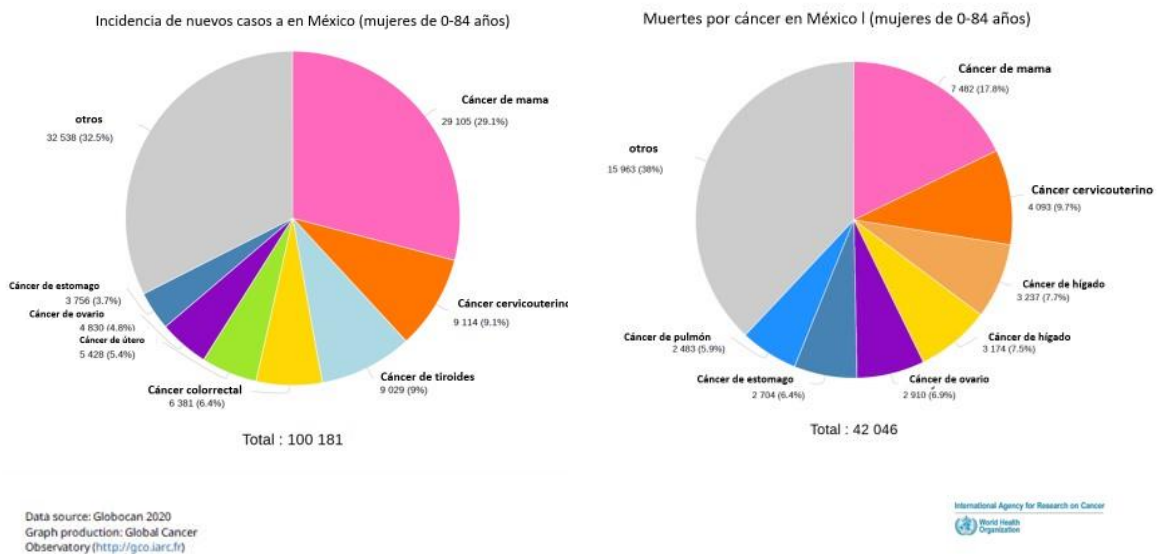
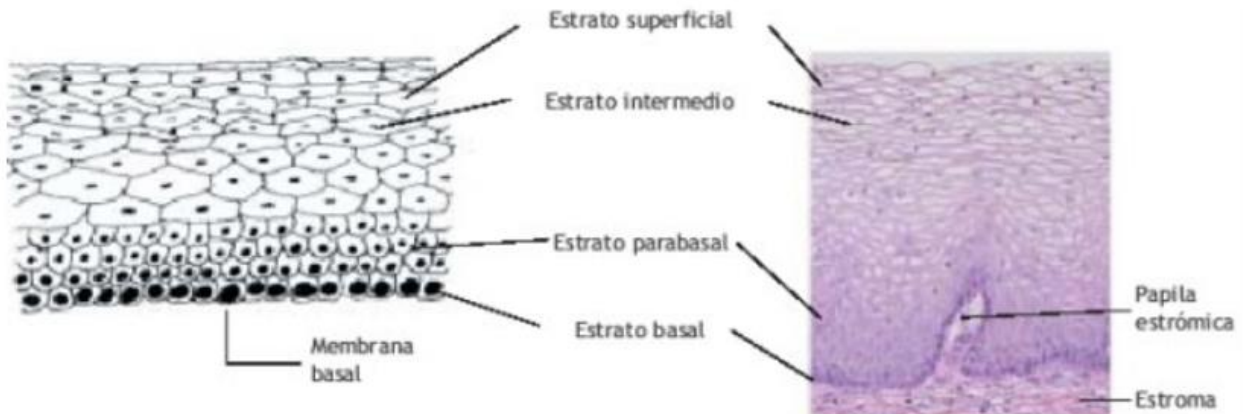


Figura 3. Incidencia y muerte por cáncer en la mujer en México edades de 0 a 64 años. El porcentaje de incidencia y mortalidad del CaCu se muestra en color naranja (GLOBOCAN 2020. consultado enero, 2023)

## Regiones del cérvix

El cuello uterino o cérvix es una parte del órgano reproductor femenino que se encuentra en la porción fibromuscular inferior del útero y mide aproximadamente 2.5 cm de largo (Habtemariam, 2022) (Figura 1). El cérvix comunica el útero y la vagina

y consiste en una región denominada endocérnix y una región denominada ectocérnix (Habtemariam, 2022) (Figura 1). El endocérnix se encuentra revestido por un epitelio columnar y se encuentra localizado entre un orificio interno y externo, o abertura y es la región proximal al útero (Habtemariam, 2022) (Figura 1). El ectocérnix se localiza proximal a la vagina y está cubierto por un epitelio escamoso estratificado (Habtemariam, 2022) (Figura 1 y 4).



*Figura 4. Ectocérnix.* El ectocérnix está conformado por varios estratos, donde la parte más interna, que está en contacto con el estroma, se denomina estrato basal y son las células que renuevan el epitelio ectocervical. Por encima de la lámina basal se localiza la lámina parabasal, seguida de la lámina intermedia y finalmente la lámina superficial que se encuentra en el lumen del canal cervical. (Imagen modificada Sellors & Sankaranarayanan 2003).

La región donde convergen el endocérnix y el ectocérnix se denomina unión escamocolumnar, la cual se desplaza con respecto a su posición en la pubertad según las diferentes etapas de la vida de la mujer (Figura 5) y está influenciada por la estimulación estrogénica (Habtemariam, 2022). Esta unión escamocolumnar se desplaza a medida que este epitelio columnar se reemplaza por un epitelio escamoso, mediante metaplasia a lo largo de la vida de la mujer (Habtemariam, 2022) (Figura 5). El primer signo reconocido de metaplasia escamosa es la aparición de células cuboidales debajo del epitelio columnar endocervical junto a la zona de transición (Chumduri et al., 2021). La región donde ocurre este remplazo celular se denomina zona de transformación y está constituida por células del endocérnix y ectocérnix (Habtemariam, 2022) (Figura 1 y 5). Esta zona de transformación es vulnerable a la infección por el VPH (Herfs et al., 2012; Gustafson et al., 2022).

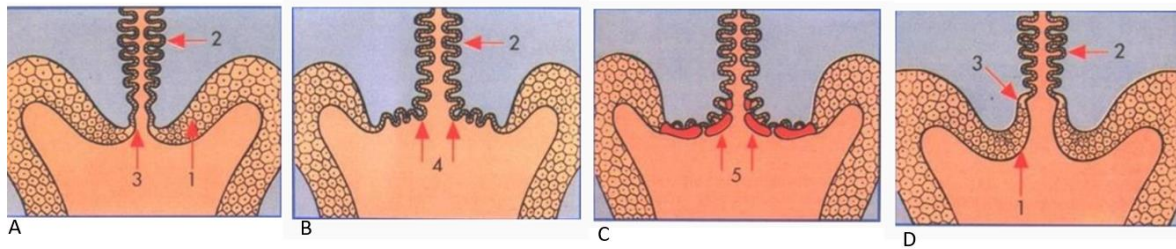


Figura 5. Unión escamocolumnar en las diferentes etapas de la mujer. A) Unión escamocolumnar en la pubertad. B) Eversión de epitelio endocervical en la pubertad y primer embarazo. C) Cambio metaplásico del epitelio endocervical en la zona de transformación. D) Reubicación de la unión escamocolumnar en el canal endocervical después de la menopausia. 1= epitelio plano nativo; 2= epitelio cilíndrico del endocérvix; 3= unión escamocolumnar; 4= eversión del epitelio endocervical; 5=cambio metaplásico de la zona de transformación (Anatomía, fisiología e histología del cérvix. (Imagen tomada de Eurocytology.Eu. Retrieved January 13, 2023, from <https://www.eurocytology.eu/es/course/461>)

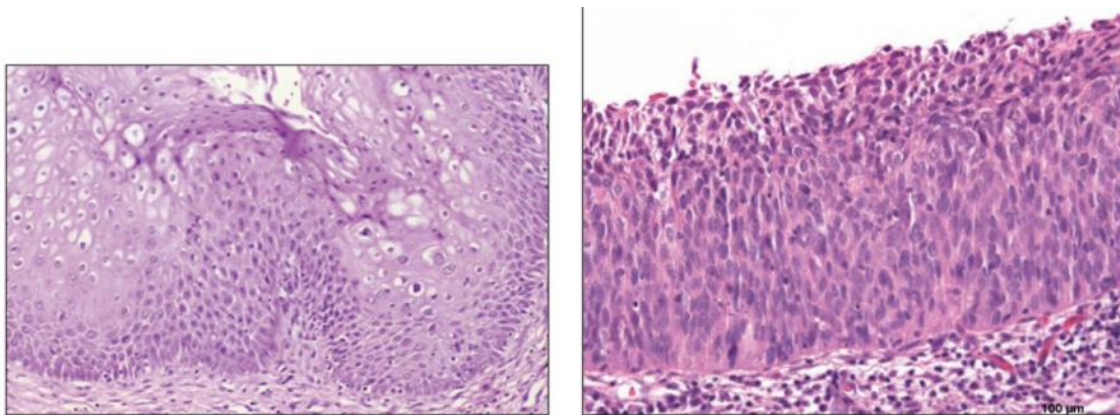
## Desarrollo del CaCu e influencia del VPH

Aunque existen factores de riesgo asociados con el desarrollo de CaCu como la edad y el uso de anticonceptivos orales, el principal factor de riesgo es la infección y persistencia del VPH (Olusola et al., 2019). De acuerdo con el potencial oncogénico, los VPH se clasifican en alto y bajo riesgo, donde los de alto riesgo están asociados con la transformación del epitelio del cérvix a lesiones intraepiteliales de cérvix (LI) o neoplasias intraepiteliales de cérvix (NIC) (Sanabria Negrín et al., 2011). Las LI o NIC son un estado premaligno, es decir, cambios del epitelio del cuello uterino que, si no se tratan ni controlan, pueden progresar a CaCu. Las LI o NIC se clasifican en base a su morfología (Sanabria Negrín et al. 2011; Unanyan et al., 2021) (Figura 6).

Las LI se dividen en bajo y alto grado, de las cuales las de bajo grado (LIBG) corresponden a las NIC1, mientras que las lesiones de alto grado (LIAG) corresponden a las NIC2 y NIC3 (Medina-Villaseñora et al., 2014; IARC, 2017) (Figura 6) y que están relacionadas con el grado de proliferación de las células del cérvix. En las LIBG o NIC1 la región proliferativa solo cubre las células basales

del epitelio, mientras que, en las LIAG, NIC2 solo cubre el tercio medio, y si se extiende hasta el tercio superficial corresponde a NIC3 (IARC, 2017) (Figura 6).

La clasificación en LIBG y LIAG corresponde al sistema Bethesda (IARC, 2017) siendo la de alto grado una etapa precancerosa más peligrosa (IARC, 2017). En las LIAG existen cambios morfológicos en casi todas las capas de tejido y hay células basales atípicas de tamaño pequeño que se extienden en todo el epitelio y son capaces de dividirse conduciendo a cambios morfológicos en todo el epitelio. y mutación de ADN anormal mientras que LSIL se asocia a células. Si las características morfológicas de Bethesda se comparan con la clasificación de la OMS NIC1 se relaciona con LIBG mientras que NIC2 y NIC3 están relacionadas con las LIAG (IARC, 2017).



*Figura 6. Lesiones intraepiteliales de cérvix. A) En las LIBG o NIC1 los cambios epiteliales se caracterizan por una atipia nuclear en la mitad superficial debido a una extensa coliocitosis y proliferación de células basales y parabasales y donde el índice mitótico es bajo. B) En las LIAG o NIC3 el epitelio carece de maduración y está formado por pequeñas células muy atípicas con núcleos hiper cromáticos (Valencia Mayoral et al 2015).*

Las LIBG incluyen lesiones con displasia leve o NIC1 y representan la expresión de una infección productiva por VPH. El riesgo de progresión a carcinoma de cérvix es bajo y la mayoría remiten espontáneamente (IARC, 2017). En contraste, las LIAG incluye lesiones con displasia moderada y severa, NIC2 y NIC3, respectivamente, donde las LIAG/NIC3 se consideran de elevado riesgo de progresión a cáncer y se

consideran la lesión precursora necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix (IARC, 2017). Se ha descrito que la transformación de las células del cérvix a LIBG ocurre principalmente en la unión escamocolumnar y está asociada con la infección de genotipos de VPH de alto riesgo predominantemente VPH16 y VPH18 (Balasubramaniam et al., 2019). El virus puede ingresar a las células de la lámina basal del epitelio del ectocérvix a través de micro lesiones del epitelio cervical e infectar a las células de la lámina basal del ectocérvix (Aksoy et al., 2017) (Figura 7). Aunque todos los VPH infectan las células epiteliales del cérvix, bajo y alto riesgo (Aksoy et al., 2017), cuando ocurre una infección, el sistema inmunitario es capaz de eliminar la mayoría de las infecciones por VPH en cuestión de meses, sobre todo si son VPH de bajo riesgo; sin embargo, los subtipos como el VPH16 y el VPH18 pueden persistir (Casajuana-Pérez et al., 2022).

Las infecciones persistentes por VPH de alto riesgo están fuertemente asociadas con el desarrollo de LIAG y progresivamente al desarrollo de CaCu (Casajuana-Pérez et al., 2022). Esto es debido a que cuando estos virus inician su ciclo viral expresan los oncogenes virales E6 y E7, que conducen a la alteración del ciclo celular, acumulación de mutaciones somáticas e integración del genoma viral al genoma del huésped, resultando en la transformación de epitelio del cérvix y desarrollo de CaCu (Revathidevi et al., 2021) (Figura 7).

Para la prevención del CaCu, existen tres de vacunas disponibles: Cervarix (GlaxoSmithKline), Gardasil (Merck Inc.) y Gardasil 9 (Merck Inc.), que pueden atacar 2, 4 o 9 genotipos diferentes de VPH, incluyendo los genotipos 16 y 18, sin embargo, las tasas de mortalidad no reflejan el éxito clínico esperado de dicho proceso de vacunación y una explicación posible es la falta de disponibilidad de estas vacunas en países subdesarrollados, que son los que más aumentan el porcentaje de mortalidad (Pal & Kundu, 2020). Además, las mujeres del sector de la población con problemas económicos no están expuestas a suficientes procedimientos de detección y diagnóstico, debido a muchas cargas socioculturales y financieras (Pal & Kundu, 2020)

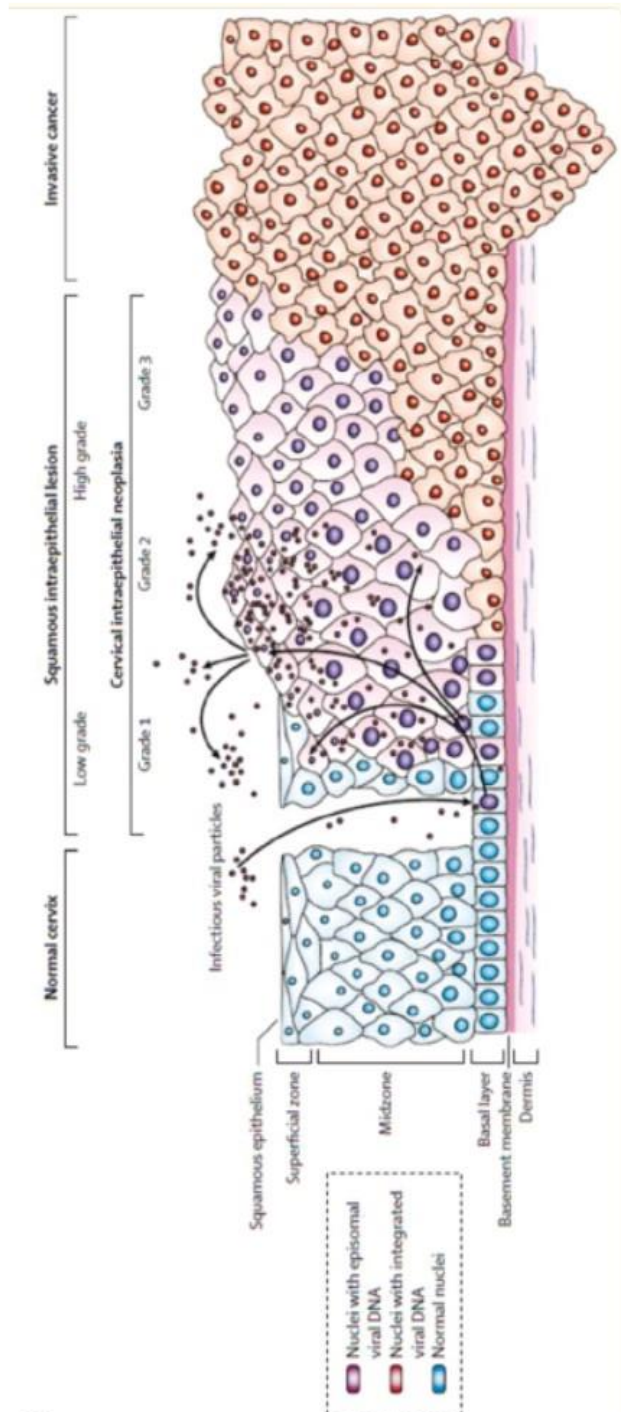


Figura 7. Transformación del epitelio de cérvix en lesiones intraepiteliales por efecto del VPH de alto riesgo. El virus puede ingresar e infectar a las células de la lámina basal a través de microlesiones del epitelio cervical. Cuando se inicia el ciclo viral en hay una fase productiva del virus en las LIBG o NIC1, si la infección persiste y el genoma viral se integra al genoma del huésped, el epitelio se transforma en LIAG y cáncer invasivo (Imagen modificada de Woodman et al., 2007).

## Tipos histológicos del CaCu

La clasificación y diagnóstico en CaCu son extremadamente importantes, ya que influyen en el tratamiento óptimo y la supervivencia (Saleh et al., 2020; Bhatla et al. 2021; Jain & Limaiem, 2022). La OMS divide al CaCu en diez subtipos histopatológicos principales: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, adenocarcinoma de células claras, carcinoma adenoescamoso, carcinoma seroso, carcinoma de células vítreas, carcinoma adenoide basal, carcinoma adenoide quístico, carcinoma indiferenciado y carcinoma de células pequeñas (Bhatla et al., 2021). El subtipo más común es el carcinoma de células escamosas, que comprende el 75 % de los casos, seguido del adenocarcinoma, en el 10-25 % de los casos. Los otros subtipos histológicos comprenden menos del 5% de los casos (Saleh et al 2020). El carcinoma escamoso se puede clasificar en queratinizante, no queratinizante (Figura 8), basaloide, verrugoso, papilar, verrugoso, escamoso transicional y similar al linfopitelioma (Jain & Limaiem, 2022). La clasificación queratinizante y no queratinizante consiste en la presencia de perlas de queratina (Figura 8), que son abundantes gránulos de queratohialina y puentes intercelulares, núcleos grandes hipercromáticos con cromatina gruesa y nucleolos discretos. El carcinoma escamoso no queratinizante (Figura 8) se caracteriza por la presencia de células poligonales formando láminas o nidos, puentes intercelulares, y ausencia de perlas de queratina, núcleos grandes con cromatina granular gruesa distribuida irregularmente y uno o múltiples nucléolos y numerosas mitosis (Jain & Limaiem, 2022; Turashvili et al., 2023).

Respecto al adenocarcinoma de cérvix, este tipo histológico comprende el 15-25 % de casos de CaCu (Chavarro et al., 2009) y se caracteriza porque histológicamente se parecen a las células del endocérvix (Figura 8). La clasificación de tumores de cuello uterino de la OMS de 2014 clasifica los adenocarcinomas según sus características morfológicas, predominantemente citoplásmicas, distingue los tumores según la histomorfología tradicional, como el adenocarcinoma mucinoso:

es una categoría, subdividida en tipo mucinoso endocervical/intestinal (VPH-positivo) y mucinoso de tipo gástrico (VPH-negativo). Por el contrario, el sistema de Criterios y Clasificación Internacional Endocervical (IECC) propuesto en 2018 intenta categorizar a los adenocarcinomas por etiología o asociación a VPH y morfología con evidencia molecular y de resultados para respaldar aún más la clasificación como más relevante clínicamente (Park 2020) (Tabla 1). Respecto a algunas de las diferencias clínicas entre el carcinoma escamoso y el adenocarcinoma, se ha reportado que el adenocarcinoma es más propenso a las metástasis en los ganglios linfáticos, los ovarios y a distancia que el carcinoma de células escamosas, y tiene un peor pronóstico en comparación con el carcinoma escamoso (Zhang et al., 2021).

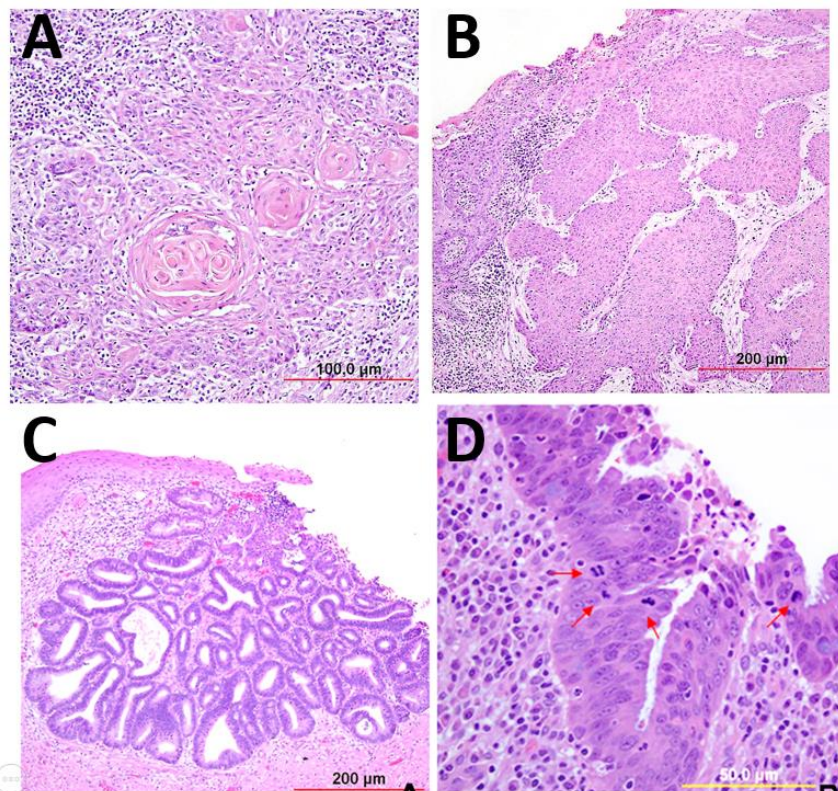


Figura 8. Carcinoma escamoso y adenocarcinoma de cérvix. A) Carcinoma escamoso queratinizante donde se muestran las perlas de queratina. B) Carcinoma escamoso no queratinizante. C) y D) Adenocarcinoma de cérvix. (Imágenes tomadas y modificadas de Maniar et al., 2017).

Tabla 1. Clasificación de adenocarcinoma endocervical por la Organización Mundial de la Salud 2014 en comparación con los Criterios y Clasificación Internacional

**Endocervical (IECC) (Tabla modificada de Park, 2020)**

OMS	2014IECC 2018	
Tipo habitual	Asociada al VPH (HPVA)	No asociado al VPH (NHPVA)
Carcinoma mucinoso, NOS	Tipo habitual	Tipo gástrico
Tipo gástrico	Villoglandular	Célula transparente
Tipo intestinal	Mucinoso, NOS	Mesonéfrico
Célula de anillo de sello	Mucinoso, intestinal	Endometrioide
Villoglandular	Estratificado invasivo productor de mucina	
Endometrioide	Micropapilar	
Célula clara serosa	'Serosa'-	
Mesonéfrico		

VPH, virus del papiloma humano; NOS, no especificado.

## Estadificación del CaCu

La etapa en la que se encuentra el CaCu es establecido por la clasificación FIGO (Salib et al., 2020). Esta clasificación fue actualizada en el 2018 (Bhatla et al., 2019) y considera 4 estadios: I, II, III, IV; los cuales se subdividen en A, B y C considerando varios criterios, entre ellos, el tamaño del tumor. En esta actualización también se consideran la estadificación basada FIGO y la proporcionada por la *American Joint Committee on Cancer (AJCC-TNM)*, que proporciona la clasificación TNM; donde T considera el tamaño del tumor, N, la evaluación de las metástasis en los ganglios linfáticos (N) y M metástasis a tejidos distantes. Estos factores son importantes para el pronóstico y la planificación del tratamiento (Bhatla et al., 2019; Salib et al., 2020; Li et al., 2022).

La actual estadificación FIGO del 2018 (Tabla 2) clasifica en estadio I a los tumores que se limitan al cuello uterino y si son menores a 5 mm con invasión estromal. Se considera estadio IA1 si los tumores son menores a 3 mm y IA2 si son entre 3 y 5mm. El estadio IIA consiste en tumores con invasión a más de la mitad superior a la vagina. El estadio IIA1 consiste en tumores con un diámetro menor a 4cm y estadio IIA2 en tumores con diámetro máximo de 4cm. El estadio IIB se caracteriza porque existe una infiltración hacia los parametrios, pero no afecta a la pared pélvica. En el estadio III ya existe una extensión del cáncer a un 25% a los parametrios, de la vagina, pero aún no afecta a la pared pélvica. En el estadio IIIB ya presenta infiltración a la pared pélvica o de los úteres provocando hidronefrosis y en el estadio IIIC1 existe metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y/o retroperitoneales, independiente al tamaño y extensión del tumor. Se considera estadio IIIC2 cuando la metástasis ocurre a distancia de los órganos pélvicos (M1). Por último, se encuentra el estadio IV, donde el cáncer se ha extendido más allá de la pelvis. El estadio IVA se caracteriza por la extensión del tumor a la vejiga y recto y se considera estadio IVB cuando ocurre metástasis en órganos distantes a los relacionados con el área pélvica (Bhatla et al., 2019; Salib et al., 2020), de los cuales el pulmón es el sitio más frecuente de metástasis para este tipo de cáncer (Zhou et al., 2020). El cáncer de cuello uterino invasivo se esparce por extensión directa al parametrio, la vagina, el útero y los órganos adyacentes como la vejiga y el recto. También se propaga a lo largo de los canales linfáticos a los ganglios linfáticos regionales, a saber, obturador, ilíaco externo, ilíaco interno, y de allí a los ganglios ilíacos comunes y para aórticos. La metástasis a distancia en pulmones, hígado y esqueleto por vía hematogena es un fenómeno tardío (Bhatla et al., 2021). Así, el CaCu se clasifica en función del tamaño del tumor, afectación parametrial, extensión a vejiga o recto y metástasis (Marth et al., 2018). La estadificación y los hallazgos de las imágenes de diagnóstico son cruciales para determinar el tratamiento primario para CaCu (Figura 9) y el pronóstico de las pacientes (Li et al., 2022; Haldorsen et al., 2019; Marth et al., 2018).

*Tabla 2. Estadificación del CaCu de acuerdo con la actualización del 2018 de FIGO (Modificado de Saleh et al., 2020)*

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
<b>I</b>	Carcinoma limitado al cuello uterino (se debe descartar la extensión al cuerpo uterino)
• <b>IA</b>	Carcinoma diagnosticado solo por microscopia, con invasión del estroma ≤ 5 mm de profundidad*
• <b>IA1</b>	Invasión del estroma < 3 mm de profundidad
• <b>IA2</b>	Invasión del estroma ≥ 3 mm y < 5 mm de profundidad
• <b>IB</b>	Invasión medida ≥ 5 mm (mayor que el estadio IA) con lesión limitada al cuello uterino.
• <b>IB1</b>	Lesiones < 2 cm en su dimensión máxima
• <b>IB2</b>	Lesiones ≥ 2 y < 4 cm en su dimensión máxima
• <b>IB3</b>	Lesiones ≥ 4 cm de diámetro máximo
<b>II</b>	Extensión más allá del útero, pero no hasta la pared pelviana o el tercio inferior de la vagina
• <b>IIA</b>	Limitado hasta los 2/3 superiores de la vagina; sin compromiso parametrial evidente
• <b>IIA</b>	Lesión < 4 cm de diámetro máximo
• <b>IIA</b>	Lesión ≥ 4 cm de diámetro máximo
• <b>IIB</b>	Compromiso parametrial, pero no hasta la pared de la pelvis
<b>III</b>	Extensión a la pared pelviana y/o que compromete el tercio inferior de la vagina y/o provoca hidronefrosis o un riñón no funcionante
• <b>IIIA</b>	Extensión al tercio inferior de la vagina, pero no a la pared pelviana
• <b>IIIB</b>	Extensión a la pared pelviana y/o hidronefrosis, o un riñón no funcionante (salvo que se sepa que se debe a otra causa)
• <b>IIIC</b>	Compromiso de los ganglios linfáticos pélvicos y/o paraaórticos, independientemente del tamaño y de la extensión del tumor (con el agregado de las letras r y p)
• <b>IIIC1</b>	Solo metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos
• <b>IIIC2</b>	Metástasis en los ganglios linfáticos paraaórticos
<b>IV</b>	Extensión más allá de la pelvis verdadera o compromiso clínico de la mucosa vesical o rectal comprobado con biopsia
• <b>IVA</b>	Diseminación a los órganos pelvianos adyacentes
• <b>IVB</b>	Propagación a órganos distantes

## Pronóstico de las pacientes

El CaCu se considera una enfermedad potencialmente mortal sobre todo si no se detecta a tiempo. En América del Norte, se estima que aproximadamente el 60 % de los pacientes se diagnostican en el estadio I, el 25 % de los casos se presentan en el estadio II, el 10 % en el estadio III y únicamente el 5 % presentan estadio IV (Waggoner et al., 2003; Hull et al., 2020). En muchos otros países menos desarrollados, la mayoría de los cánceres de cuello uterino se diagnostican en la tercera o cuarta etapa (Waggoner et al., 2003; Hull et al., 2020)

Actualmente se utiliza el sistema FIGO para predecir los resultados del CaCu; sin embargo, se han observado pronósticos dispares en pacientes con tumores del mismo estadio (Xia et al., 2016). Se han descrito varios factores de riesgo, incluidos el tamaño del tumor, la profundidad de la infiltración del estroma, la afectación del espacio linfovascular, la invasión parametrial, el tipo histológico, el margen quirúrgico y las metástasis en los ganglios linfáticos. Sin embargo, no existe un estándar de consenso universal que pueda evaluar de manera efectiva el pronóstico y la tasa de supervivencia hasta el momento (Xie et al., 2020).

Los resultados de un estudio llevado a cabo en la ciudad de Bután en 2021 revelaron que la edad, el estadio FIGO, el tratamiento y la frecuencia de las visitas al hospital son factores importantes que afectan la supervivencia de las pacientes con cáncer de cuello uterino (Tshewang et al., 2021). Los reportes de este estudio indican que el CaCu es potencialmente mortal sobre todo si no se detecta a tiempo. Los resultados indican que para estadio III hay un riesgo de mortalidad 2 veces mayor de fallecer y para estadio IV 6 veces mayor en comparación con aquellos con estadio I de FIGO (en donde el tumor es menor a 2 cm y se encuentra confinado en el cuello uterino); esto quiere decir que el riesgo aumenta conforme el estadio avanza (Tshewang et al., 2021). Cabe recalcar, que hasta ahora no existen biomarcadores pronósticos para este tipo de cáncer y para determinar el tipo de tratamiento y el pronóstico de las pacientes es crucial conocer la estadificación FIGO (Xie et al., 2020) (Figura 9).

Los resultados de otro estudio indican que el estadio IB1 de FIGO se considera de bajo riesgo con los siguientes criterios: invasión del estroma cervical inferior al 50 % y sin ganglios linfáticos sospechosos (Bhatla et al., 2021). El tratamiento de estadio I se completa con conización cervical a menos que exista invasión del espacio linfovascular; en este caso puede elegir la histerectomía extrafascial y si existen planes de un embarazo posterior, será adecuada la conización cervical con un seguimiento estrecho (Bhatla et al., 2021). En los estadios IB3 y IIA2, los tumores son más grandes y la probabilidad de presentar factores de alto riesgo como ganglios linfáticos positivos, parametrio positivo por lo tanto aumenta el riesgo de recurrencia y requerir como tratamiento radiación adyuvante después de la cirugía tiene una probabilidad alta sospechosos (Bhatla et al., 2021).

El estadio IVA en raras ocasiones pueden tener solo enfermedad central sin afectación hasta la pared pélvica lateral o diseminación a distancia, tales casos, o en el caso de tal recurrencia, se puede considerar la exenteración pélvica, pero por lo general tiene un mal pronóstico (Bhatla et al., 2021). El estadio FIGO IVB es grave cuando presenta metástasis a distancia. La presentación del estadio IV con enfermedad metastásica a distancia es rara, reporta alrededor del 2% de los casos y la mediana de duración de la supervivencia con enfermedad metastásica a distancia es de aproximadamente 7 meses (Bhatla et al., 2021).

Respecto a la supervivencia, se estima que a cinco años se acerca al 100 % para pacientes con tumores en estadio IA y de 70 a 85 % para aquellas pacientes en estadio IB1 y IIA o lesiones más pequeñas (Waggoner et al., 2003). La supervivencia de pacientes con tumores localmente más avanzados (estadios IB2 a IV) varía y está influenciada significativamente por la edad del paciente y las comorbilidades. En general, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años es de 50 a 70 % para los estadios IB2 y IIB, de 30 a 50 % para el estadio III y de 5 a 15 % para el estadio IV (Waggoner et al., 2003). Las metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos, y especialmente paraaórticos, se asocian con una supervivencia más

pobre, la supervivencia a los 5 años se ha correlacionado con el número de ganglios linfáticos positivos: 62 % para un ganglio linfático positivo, 36 % para dos ganglios, 20 % para tres o cuatro y 0% para cinco o más (Waggoner et al., 2003).

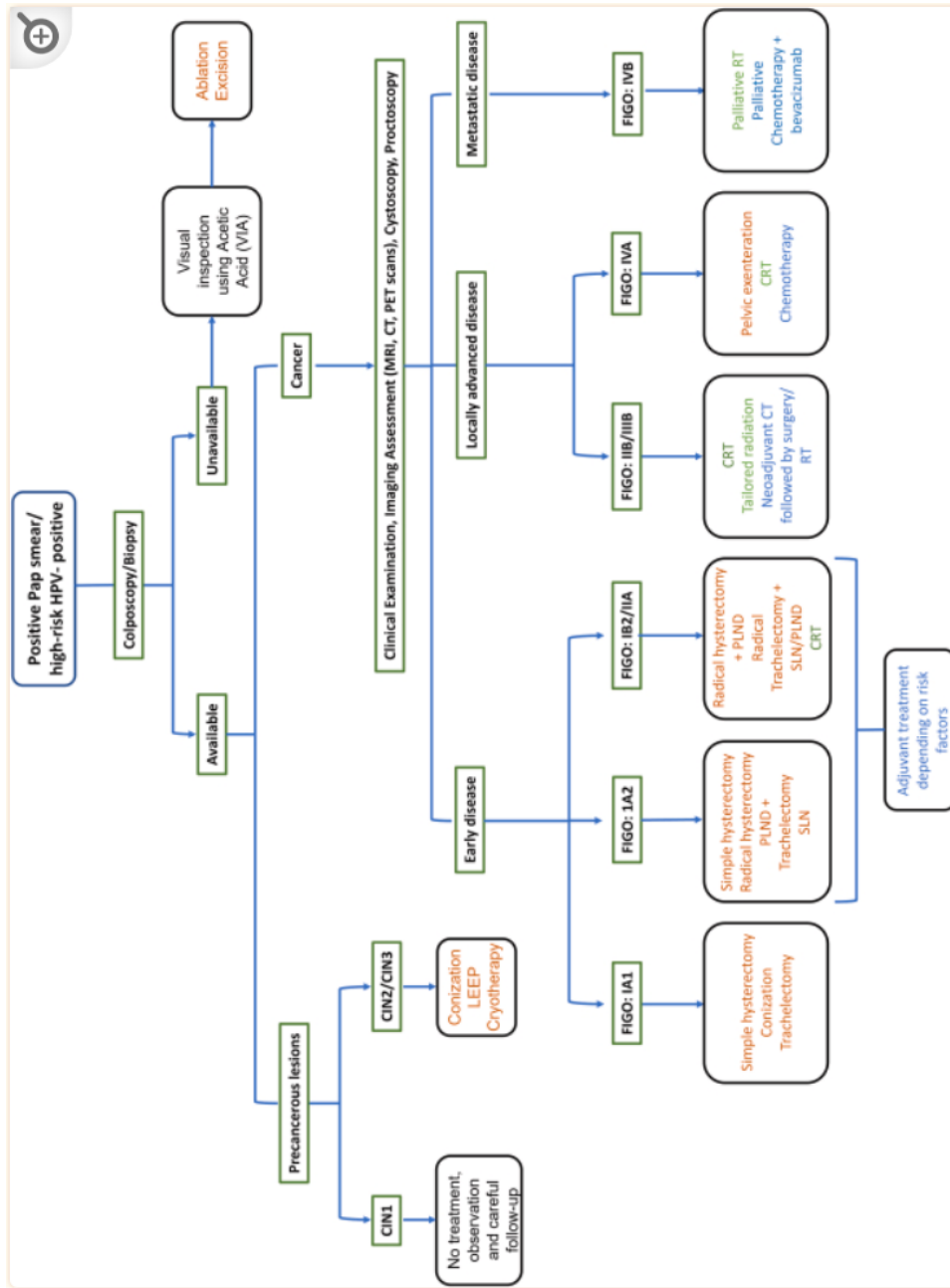


Figura 9. Descripción general del manejo y tratamiento del cáncer de CaCu según el estadio de la enfermedad. (Imagen tomada de Burmeister et al., 2022).

Respecto al grado de diferenciación del tumor, existe discrepancia entre la supervivencia de acuerdo con el esquema de clasificación de estadificación

quirúrgica-patológica de la AJCC, grado 1 (bien diferenciado), grado 2 (moderadamente diferenciado) y grado 3 (poco diferenciado) (Matsuo et al., 2018). Si bien, algunos estudios han demostrado una supervivencia reducida para pacientes con tumores pocos diferenciados (G3) que tienden a crecer y a extenderse más rápidamente otros autores no encontraron asociación entre la supervivencia y esta característica (Matsuo et al., 2018).

Por otra parte, la región del ganglio paraaórtico se considera un sitio asociado con un estadio avanzado y peores resultados oncológicos en pacientes con cáncer de cuello uterino (Pareja, 2022); así, la presencia de células tumorales en ganglios linfáticos (N1) está relacionado con menor supervivencia de las pacientes en comparación con aquellas que no presentan células tumorales (N0) (Kyung et al., 2015) y está relacionado con recurrencia (Du et al., 2018).

También se ha propuesto que la combinación del estadio FIGO y los factores de riesgo quirúrgico-patológicos pueden mejorar aún más la precisión de la predicción del pronóstico en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio temprano. La histología y el grado de diferenciación pueden mejorar aún más la precisión de la predicción de los factores de riesgo (Xie et al., 2020).

### **Caracterización molecular del CaCu**

La búsqueda de marcadores genéticos, moleculares e inmunohistoquímicos fiables es también una importante tarea de interés actual en la oncología moderna. Los biomarcadores en oncología incluyen ciertos genes, moléculas de ADN y ARN, proteínas, enzimas, antígenos y otros productos celulares y biológicos que se pueden detectar en varias etapas de la carcinogénesis (Volkova et al., 2021). Los biomarcadores clínicos incluyen los siguientes grupos: (1) los de pronóstico, que permiten predecir el curso de la enfermedad y la supervivencia sin tratamiento antitumoral; estos son factores asociados con la proliferación, diferenciación,

angiogénesis, invasión o metástasis tumorales; (2) predictivos, que permiten predecir el efecto clínico, el período libre de recaída, la supervivencia, la sensibilidad al tratamiento y la toxicidad del tratamiento planificado; están asociados con objetivos moleculares para fármacos dirigidos y una cascada de señales intracelulares en una célula tumoral; (3) hay factores que pueden tener simultáneamente propiedades tanto de pronóstico como de predicción (Volkova et al., 2021).

Una caracterización molecular de CaCu en el 2017 revela que este tipo de cáncer es heterogéneo de acuerdo con su perfil molecular y se clasifica en tres grupos moleculares que corresponden en gran medida su firma génica: grupo escamoso queratina-alta (con alta expresión de genes implicados en la síntesis de queratina), escamoso queratina-baja (con baja expresión de genes implicados en la síntesis de queratina) y adenocarcinoma (TCGA, 2017). También, de acuerdo con el perfil de expresión proteínas de ciertas rutas de señalización o mecanismos celulares, el CaCu se puede clasificar en los grupos moleculares: Hormona, transición epitelio mesénquima (TEM) y PI3-AKT (TCGA, 2017), donde en el grupo molecular hormonas, se encuentra la expresión de receptores a estrógeno, progesterona y andrógeno (TCGA, 2017). Las muestras del grupo molecular TEM pertenecen a la queratina baja, mientras que las muestras de los grupos PI3K-AKT y hormonas pertenecen a los grupos queratina-alta y adenocarcinoma, respectivamente (TCGA, 2017). Además, este mismo estudio indica que más del 70% de los tumores de CaCu presentan alteraciones genómicas en una o ambas vías de señalización de PI3K-MAPK y TGF $\beta$  lo que habla de la importancia clínica potencial de los agentes terapéuticos que se dirigen a los miembros de estas vías (TCGA, 2017).

En cáncer cervicouterino la vía de PI3K-AKT y ha sido propuesta para evaluar el pronóstico de las pacientes y como diana terapéutica (Baharami et al., 2017). Su alteración puede promover cambios en el crecimiento celular, diferenciación, proliferación, angiogénesis, apoptosis y la supervivencia (Baharami et al., 2017). En

el caso de la TEM, es un proceso celular que desempeña un papel fundamental en la tumorigénesis y la metástasis (Qureshi et al., 2015) ya que, las células tumorales pierden uniones celulares, la polaridad celular y la reorganización del citoesqueleto, lo que hace que las células tengan propiedades y fenotipos más invasivos (Qureshi et al., 2015). La TEM se considera el paso previo por el cual las células tumorales iniciales se vuelven móviles e invasivas, lo que conduce a metástasis y recurrencia en muchos tipos de cáncer (Brabletz et al. 2021). Finalmente, la señalización mediada por estrógenos y receptores de estrógeno se ha asociado a quimio resistencia a cisplatino en cáncer cervicouterino (Berkel et al., 2021), mientras que la alta expresión del receptor a progesterona está asociada a mal pronóstico en pacientes con adenocarcinoma (Garrido et al., 2023) y se ha propuesto que favorece la progresión y/o desarrollo del CaCu (Chung, 2015).

En relación con la supervivencia de las pacientes, los resultados indican que las pacientes con el grupo molecular TEM tienen menor probabilidad de supervivencia en comparación con los grupos hormona y PI3K-AKT (TCGA, 2017). Estos datos sugieren que existe diversidad molecular en el CaCu promoviendo un enfoque de tratamiento personalizado, por ejemplo, tratamientos diseñados para cada grupo molecular (TCGA, 2017). La evidencia con respecto a receptores hormona y PI3K-Akt y su asociación con adenocarcinoma y escamoso queratinizante, y el grupo TEM con su asociación a carcinoma escamoso no queratinizante sugiere una activación de distintas vías según los subtipos histológicos de cáncer de cuello uterino un antecedente importante para determinar que las vías de señalización pueden ser la base de la diversidad molecular de los cánceres escamosos de CaCu (TCGA, 2017).

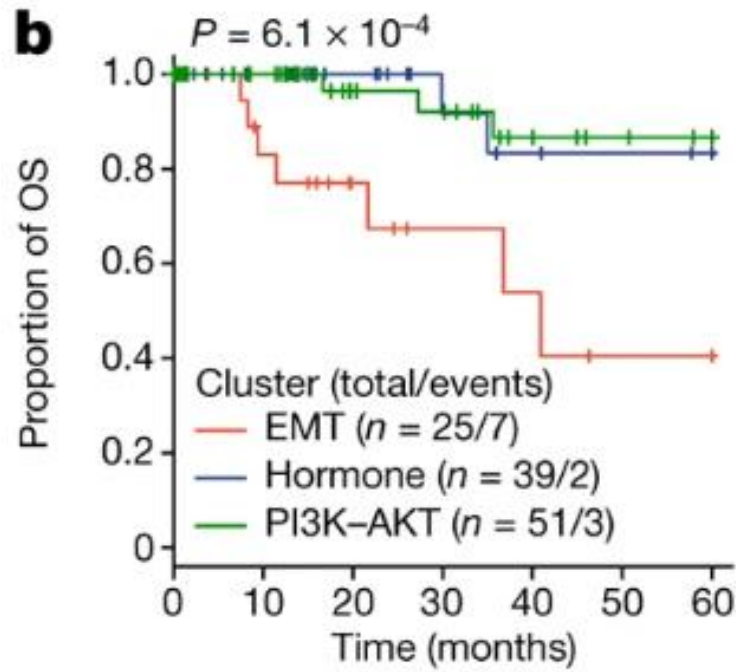


Figura 10. Supervivencia de pacientes con CaCu acuerdo con el perfil molecular de CaCu. Pacientes con el perfil molecular EMT muestra una menor supervivencia en comparación con el perfil molecular Hormona y PI3K-AKT. La mayoría de las muestras corresponden a carcinoma escamoso no queratinizante (Imagen tomada de TCGA, 2017)

## **ANTECEDENTES**

### **Expresión de *PIGX* en CaCu**

Un estudio reciente reveló que la expresión de otro de tipo de genes, denominados glicogenes, también es diversa en CaCu (Martínez-Morales et al., 2021). Estos genes codifican para enzimas y proteínas que participan en la síntesis de glicanos y que conforman el glicoma de la célula (Sachiko & Kiyohiko, 2019; Schjoldager 2020). Los resultados sugieren que la expresión de algunos de ellos podría estar asociados con la sobrevida global de las pacientes (Martínez-Morales et al., 2021). El grupo de biología molecular del CaCu del Centro de Investigación Biomédica de Oriente del IMSS, está interesado en identificar potenciales glicogenes que puedan ser relevantes para el uso clínico (Martínez-Morales et al., 2021). Los resultados de un análisis *in silico*, realizados por el grupo de investigación, de los datos de secuenciación de ARNm de pacientes con CaCu (TCGA, 2017) revelan que el glicogen *PIGX* podría ser útil como biomarcador pronóstico o para identificar pacientes con tumores más o menos agresivos.

### **El gen y proteína *PIGX***

El gen *PIGX* se localiza en el cromosoma 3q29, entre las posiciones 196,712,377 y 196,736,007 con un tamaño de 23,630 bases y codifica para una proteína reguladora de la enzima heterodimérica manosil-transferasa I que participa en la síntesis del glicolípido glicosilfosfatidilinositol (GPI) (Torres-Valdetano, 2023) (Figura 11). Se ha descrito que mutaciones en el gen *PIGX* que provocan una falta de función conduce a la pérdida de expresión de proteínas de superficie celular unidas a GPI (Torres-Valdetano, 2023).

Los glicolípidos, ejercen funciones de reconocimiento, adhesión y señalización celular, además de influir en parámetros de la membrana como la fluidez y la formación de dominios (balsas lipídicas) y pueden servir como transmisores y elementos de almacenamiento de información (Brandenburg & Holst, 2015; Nature, 2016). Particularmente, el GPI funciona como ancla de ciertas proteínas de superficie celular que actúan como enzimas, correceptores y moléculas de adhesión (Torres-Valdetano, 2023).

En cáncer cervicouterino se ha descrito que existe una posible disminución de la vía síntesis de GPI en adenocarcinoma y un posible incremento en ciertos tumores de carcinoma escamoso, de acuerdo con el perfil de expresión de genes implicados en su síntesis (Martínez-Morales et al., 2021), sin embargo, no se ha demostrado experimentalmente.

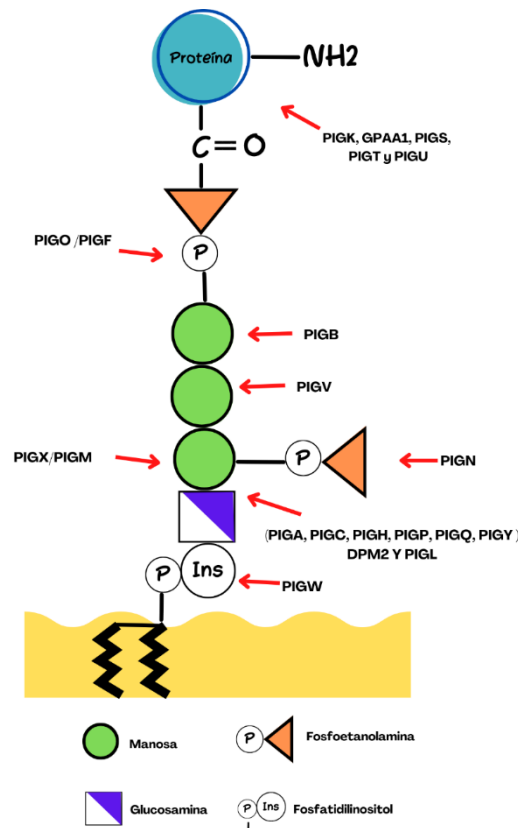


Figura 11. Estructura del glicosilfosfatidilinositol como ancla a proteínas de superficie celular. El glicosilfosfatidilinositol está formado el lípido inostol-fosfato unido a una glucosamina, 3 manosas y una fosfoetanolamina que enlaza con la porción carboxilo de proteínas blanco. La proteína PIGX junto con PIGM forman la enzima GPI-manosiltransferasa I que transfieren la primera manosa al glicolípidos GPI. (Imagen tomada de Torres-Valdetano, 2023).

## **PIGX en cáncer**

Para cáncer de mamá está descrito que la alta expresión del gen está asociada a baja probabilidad de sobrevida de las pacientes en comparación con aquellas que expresan baja expresión (Nakakido et al., 2016). Estudios en líneas celulares indican que la alta expresión del gen promueve la proliferación celular y que podría estar inhibiendo la expresión de genes supresores de tumores (Nakakido et al., 2016). Hasta ahora se desconoce que efecto puede estar ejerciendo en células de CaCu.

En CaCu, resultados preliminares del grupo de investigación en líneas celulares indican que existe mayor expresión del ARNm de *PIGX* en células derivadas de carcinoma escamosa en comparación con células derivadas de adenocarcinoma y con células no tumorales. Por otra parte, en tumores de CaCu, datos obtenidos de *The Human Protein Atlas* (Ulhen et al., 2017) indican que existe variabilidad en la expresión de la proteína PIGX, donde existe alta, media, baja y nula expresión de este glicogen. Estos datos sugieren que podría haber diversidad en la expresión en tumores de CaCu. Se desconoce si la expresión de este glicogen podría estar asociada a alguna de las características de los tumores asociadas a pronóstico, como tipo histológico, tamaño de tumor, grado de diferenciación, invasión a ganglio linfático o los perfiles moleculares asociados a sobrevida.

## HIPOTESIS

- Tumores de CaCu que tienen características patológicas relacionadas con alta supervivencia presentan mayor expresión del gen *PIGX* en comparación con tumores que tienen características patológicas asociadas a baja supervivencia.
- Los tumores de CaCu con los perfiles génicos Hormona y PI3K–AKT presentan mayor expresión de *PIGX* en comparación con el perfil génico TEM, que está asociado a baja supervivencia global.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la expresión del gen y la proteína PIGX en cáncer cervicouterino en relación con las características clínico-patológicas del tumor que están asociadas al pronóstico de las pacientes.

### **Objetivos particulares**

- Identificar si existen diferencias entre los niveles de expresión del gen *PIGX* entre los tipos histológicos adenocarcinoma y carcinoma escamoso de cérvix.
- Determinar si altos niveles de expresión del ARNm y de la proteína del gen *PIGX* están asociados a alguna de las características del tumor como tipo histológico carcinoma escamoso de cérvix, estadio temprano, tamaño de tumor menor a 4 cm, grado de tumor G1 o clasificación N0.
- Determinar si los niveles de expresión de *PIGX* están asociados a alguno de los perfiles génicos Hormona, PI3K–AKT o TEM.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Análisis de expresión del ARNm de *PIGX* en CaCu**

Los datos de ARN-seq de nueva generación del ARNm de *PIGX* se encuentran almacenados en la plataforma The cBioPortal for Cáncer Genomics (Cerami et al., 2012; Gao et al., 2013). Esta plataforma permite acceder a muestras de tumores junto con sus características clínicas y se actualiza continuamente a medida que se agregan varios tipos de cáncer, estos datos consisten en datos de mutaciones, alteraciones del número de copias, cambios en la expresión de ARNm basados en secuenciación de nueva generación, valores de metilación del ADN y niveles de proteínas y fosfoproteínas (Cerami et al., 2012). También se usó la plataforma XENA que contiene conjuntos de datos de cáncer y facilita su visualización y análisis de estos en grupos incluidos TCGA, ICGC, GTEX, etc. Incluye datos como expresión metilación del ADN fenotipos y datos clínicos y con estos datos genera gráficos de caja, barras, de dispersión entre otros (Goldman et al., 2020). De estas bases de datos se obtuvieron los datos clínicos y patológicos de 311 pacientes con datos de los que solo se consideró, el tipo histológico específico el estadio, tamaño de tumor grado histológico, tamaño de tumor, grado de diferenciación, invasión a ganglios linfáticos, metástasis, recurrencia y supervivencia.

### **Análisis de expresión del ARNm de *PIGX* con respecto a los perfiles moleculares**

Para evaluar la expresión del ARNm con respecto a los grupos moleculares PI3K, TEM y los asociados a hormonas se utilizaron los datos del estudio del TCGA, donde cada paciente está clasificada según el grupo molecular al que corresponde. Estos

datos se obtuvieron de información suplementaria del artículo del TCGA de CaCu (TCGA, 2017).

### **Análisis estadísticos para el ARNm de *PIGX* en CaCu**

Los datos se analizaron estadísticamente con IBM SPSS *Statistics* 25 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.) en donde se realizaron pruebas Kruskal-Wallis para evaluar diferencias entre los niveles de expresión de *PIGX* entre los tipos histológicos y entre las características clínicas de mejor y peor pronóstico y chi-cuadrada para evaluar distribución de la población dividida en baja y alta expresión.

Para evaluar la expresión de ARNm de *PIGX* se obtuvo los datos de expresión del ARNm en unidades Log2 (norm\_count+1) de la plataforma de XENA de 309 pacientes. para evaluar sobrevida con respecto a los niveles de expresión de *PIGX*. Las gráficas de Kaplan-Meier fueron obtenidas del portal de Xena para Kaplan meier con prueba Mantel-Cox (Long test-rank en inglés) filtrando la población de pacientes con tumor primario de las 311 pacientes del estudio de TCGA para el análisis de supervivencia se utiliza la sobrevida que representa la última vez que se supo que un individuo estaba vivo el test estadístico . Los datos TCGA usan días como su medida de tiempo. La plataforma de manera automáticamente dividió las muestras 3 grupos de muestras, 2 grupos o cuartil. Para 2 grupos, se utiliza la mediana para dividir el grupo por arriba de la mediana y por debajo de la mediana. Para 3 grupos, el tercio superior, el tercio medio y el tercio inferior. Y por último se divide a la población en el cuartil superior frente al inferior, solo incluyendo muestras que son mayores que (ni mayores ni iguales que) el cuartil superior, y lo mismo para el cuartil inferior.

## **Biopsias de pacientes con CaCu**

Los análisis de expresión de la proteína PIGX se realizaron en biopsias que pertenecen a una cohorte de pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. El protocolo está registrado en el Comité Local de Investigación y Bioética en Salud del IMSS (R-2023-2106-003). De la base de datos se obtuvo la información como el reporte histopatológico correspondiente a su tipo histológico, grado de diferenciación, etapa clínica correspondiente al estadio y el estado clínico que corresponde al último registro con respecto a si la paciente presenta recurrencia o fue dada de alta. Se evaluó la expresión de la proteína *PIGX* en biopsias de 18 pacientes.

## **Inmunohistoquímica**

Se trabajaron con 18 laminillas que contenían cortes histológicos de las 18 biopsias descritas en el párrafo anterior. Los cortes se desparafinaron a 60°C por 1 h 30 min y a continuación se hidrataron en las siguientes soluciones: xileno 3 veces durante 10 min, etanol absoluto 3 veces 5 minutos, etanol al 96% 2 veces durante 5 minutos, etanol al 80% durante 5 minutos y agua destilada durante 5 minutos. En seguida se realizó la recuperación de antígeno en buffer de citratos (10 mM de citrato de sodio, pH 6.0) por 15 min a 90°C en baño maría. Se bloqueó la peroxidasa endógena con 0.3% de peróxido de hidrógeno en PBS (buffer salino de fosfatos: 130 mM de cloruro de sodio, 3 mM de cloruro de magnesio, 8.1 mM de fosfato de sodio, 1.3 mM de fosfato de potasio, a pH 7.2) por 15 min y se lavaron con PBS. Las uniones inespecíficas se bloquearon con PBS/BSA 1% durante 2 h, se lavaron en PBS y se incubaron con el anticuerpo primario anti-*PIGX* (Abcam ab235338) en dilución 1:100 diluido en PBS 1X/BSA 1%) a 4°C toda la noche. A continuación, se lavaron las laminillas en PBS y se incubaron con un anticuerpo secundario (anti-IgG Rb, Abcam ab6728, dilución 1:1000) acoplado a una peroxidasa de rábano (HRP) en cámara

húmeda a temperatura ambiente) por 1 h. La expresión de PIGX se evaluó mediante una reacción colorimétrica, empleando como sustrato 3,3-diaminobencidina (DAB, Vector SK-4100) a temperatura ambiente en oscuridad durante 3 minutos. Para realizar la tinción con hematoxilina, las laminillas se lavaron con PBS y se realizó la contratinción con hematoxilina durante 10 segundos (Merk no. cat. 105174) y se lavaron con agua corriente. Finalmente, las laminillas se deshidrataron etanol al 96% dos veces, seguido de etanol absoluto dos veces, xileno-etanol absoluto (vol. 1:1), y dos cambios de xileno. Las laminillas se montaron con VectaMount (VectorLabs). Las imágenes de la biopsia con la inmunodetección de *PIGX* se adquirieron con el equipo Ventana DP 200 (Roche *Tissue Diagnostic*) y con microscopio óptico (Leica DM 1000 LED) acoplado a la cámara Griphax. El valor final de la expresión de la proteína PIGX se obtuvo con el programa ImagePro® 10 con la función de análisis de DAB que revela la densidad media de la tinción de cada muestra. De cada laminilla se tomaron 5 fotografías de diferentes áreas seleccionadas por especialistas en patología. De cada fotografía se cuantificó tres áreas de un tamaño 4 cm x 4 cm.

### **Análisis estadísticos para análisis de expresión de la proteína de *PIGX* en CaCu**

Los datos se analizaron estadísticamente con IBM SPSS *Statistics* 25 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.) en donde se realizaron pruebas Kruskal-Wallis para evaluar diferencias entre los niveles de expresión de *PIGX* entre los tipos histológicos, diferencias entre los niveles de expresión de *PIGX*, entre las características clínicas de mejor y peor pronóstico, con respecto a su reporte histopatológico correspondiente a su tipo histológico, grado de diferenciación, etapa clínica correspondiente al estadio y el estado clínico que corresponde al último registro con respecto a si la paciente presenta recurrencia o fue dada de alta clínica.

## RESULTADOS

### Análisis de expresión del ARNm de *PIGX* en CaCu

#### Análisis de supervivencia de acuerdo con la expresión del ARNm de *PIGX*

Primero se evaluó la supervivencia de las pacientes incluyendo los tipos histológicos carcinoma escamoso de cérvix, adenocarcinoma y carcinoma adenoescamoso, excluyendo el carcinoma tipo endometroide. Así, se unificó la población como una sola cohorte de estudio de 311 pacientes. Los análisis de supervivencia de acuerdo con la expresión de *PIGX* se realizaron en tres condiciones: 1) grupo de alta y baja expresión de *PIGX*; 2) grupo de baja, intermedia y alta expresión; y 3) en grupo de cuartil alto y cuartil bajo de expresión. Los resultados muestran que las pacientes que tienen expresión menor a 9.274 y 9.470 Log2 (norm\_count+1) tienen menor probabilidad de supervivencia en comparación con aquellas que tienen una expresión mayor a 10.18 Log2 (norm\_count+1) (Figura 12).

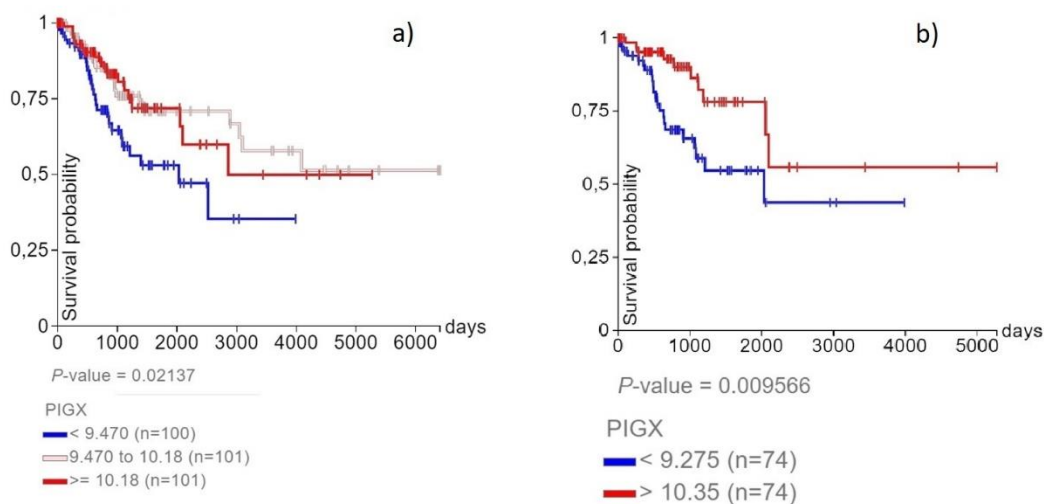


Figura 12. Kaplan Meier de pacientes con CaCu. A) Gráfica de supervivencia de acuerdo con expresión baja, intermedia y alta de *PIGX*. B) Gráfica de supervivencia de acuerdo con el cuartil alto y cuartil bajo de expresión de *PIGX*.

## Evaluación de los niveles de expresión del ARNm de *PIGX* por tipo histológico

A continuación, debido a que los tipos histológicos pueden comportarse ser molecularmente distintos, evaluamos si existían diferencias en los niveles de expresión por tipo histológico. Los datos revelan que carcinoma escamoso muestra mayor expresión de *PIGX* con respecto a adenocarcinoma ( $p = 0.001$ ) (Figura 13). Así, los rangos de los valores de expresión del carcinoma escamoso de cérvix van de los 8.082 y 12.58  $\text{Log}_2(\text{Norm\_Count}+1)$ , mientras que los de adenocarcinoma va de 8.65 a 9.72  $\text{Log}_2(\text{Norm\_Count}+1)$ . Los datos también revelan que no hay diferencias entre carcinoma adenoescamoso con carcinoma escamoso ni con adenocarcinoma. Además, los rangos de los valores de expresión de *PIGX* en adenoescamoso es de 8.85 a 10.27  $\text{Log}_2(\text{Norm\_Count}+1)$ .

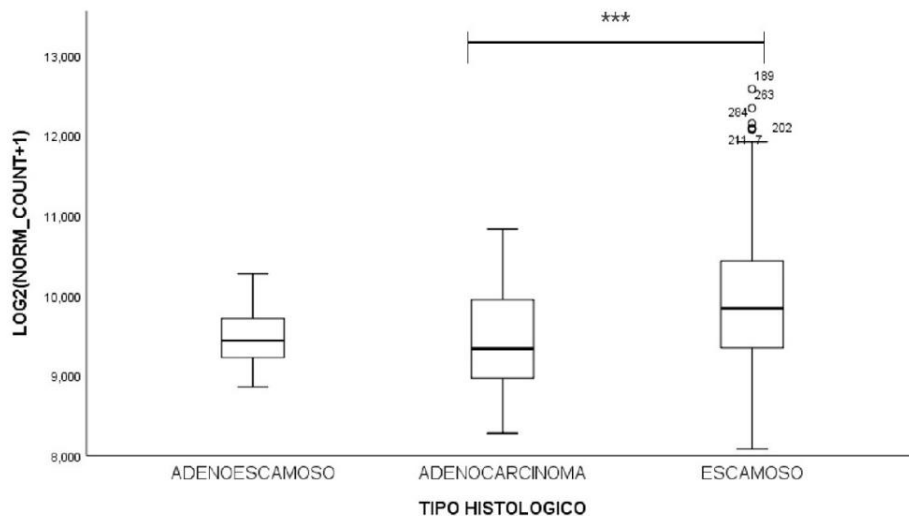


Figura 13. Expresión del ARNm de *PIGX* de acuerdo con los tipos histológicos de CaCu. Test de Kruskal-Wallis  $p = 0.001$ .

## Niveles de expresión del ARNm de *PIGX* en relación con las características clínico-patológicas en carcinoma escamoso.

Los resultados anteriores indicaban que existe variabilidad en la expresión de *PIGX* tanto para carcinoma escamoso, por ello, se evaluó si existían diferencias en los niveles de expresión con respecto a las características clínicas-patológicas. Para ello, se comparó la expresión en características asociadas a buen pronóstico comparadas con aquellas asociadas con peor pronóstico, así los grupos de análisis fueron: grupos 1 estadio I, T1, y G1, comparado con el grupo 2 que presenta características asociadas a peor pronóstico como estadio II-IV, T2-T4 y G2-G4, respectivamente. Los resultados muestran que la expresión del ARNm de *PIGX* es mayor en las características asociadas a un buen pronóstico como estadio I, T1 y G1 con respecto a estadios más avanzados, tamaños de tumor grandes y tumores que no están bien diferenciados (Figura 14). Así, estos datos sugieren que valores altos de *PIGX* están asociados con características relacionadas con buen pronóstico de las pacientes.

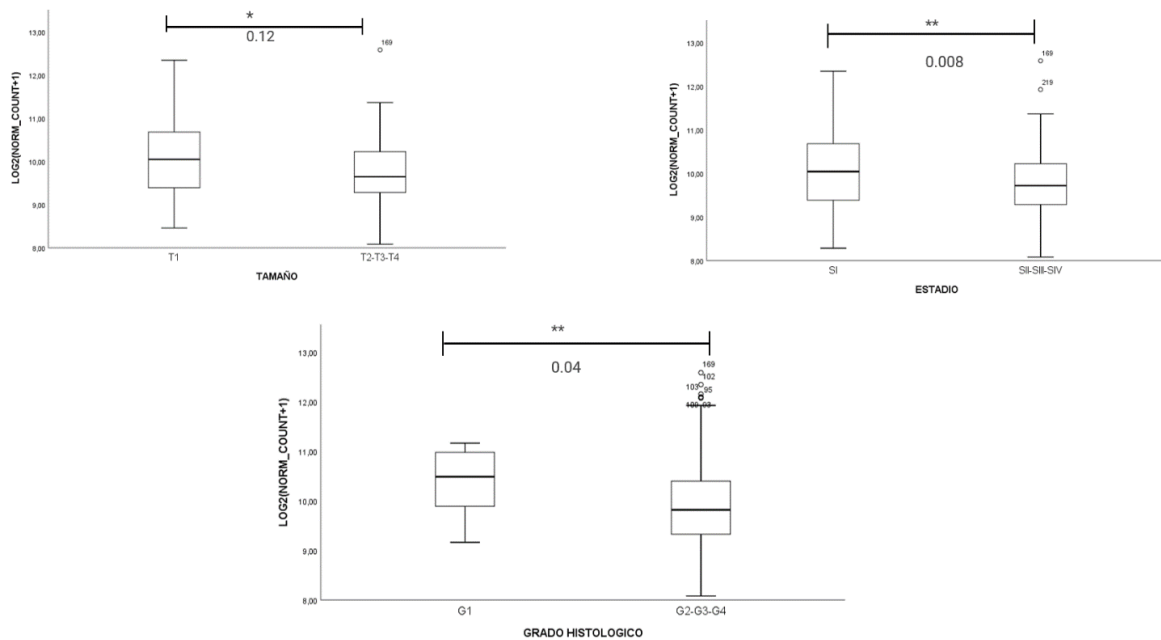


Figura 14. Expresión del ARNm de *PIGX* de acuerdo con el estadio, tamaño de tumor y grado de diferenciación en carcinoma

escamoso. Prueba de Kruskal Wallis. A) tamaño de tumor;  $p\text{-value}= 0.12$  B) estadio ;  $p\text{-value}= 0.008$  C) Grado histológico ;  $p\text{-value}= 0.04$

## Evaluación de los niveles de expresión del ARNm de *PIGX* entre carcinoma escamoso queratinizante y no queratinizante

A nivel molecular, el carcinoma escamoso queratinizante y no queratinizante pueden ser diferente (TCGA 2017), por esta razón, se analizó si existía diferencias en la expresión del glicogen de acuerdo con el tipo de queratinización. Los resultados indican que los niveles de expresión en carcinoma escamoso no queratinizante y carcinoma escamoso queratinizante son mayores a adenocarcinoma (Figura 13), similar al resultado anterior, sin embargo, no hay diferencias entre los niveles de expresión de carcinoma escamoso no queratinizante y carcinoma escamoso queratinizante (Figura 15).

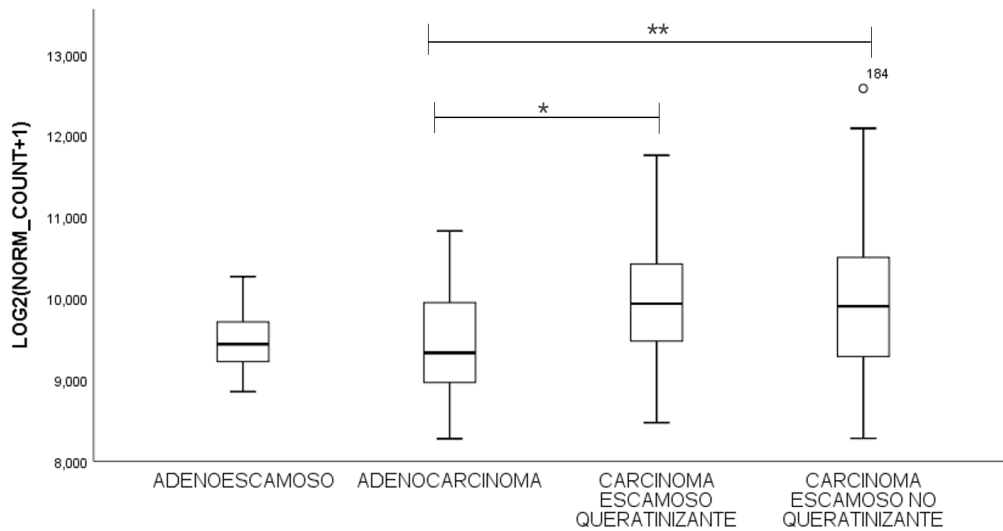


Figura 15. Expresión del ARNm de *PIGX* entre carcinoma escamoso queratinizante y no queratinizante.  $p\text{-value}= 0.003$  entre adenocarcinoma y carcinoma escamoso no queratinizante;  $p\text{-value}= 0.010$  entre adenocarcinoma y carcinoma escamoso queratinizante. Prueba de Kruskal-Wallis.

## Análisis de supervivencia en pacientes con carcinoma escamoso queratinizante y carcinoma escamoso no queratinizante con respecto a las características clínico-patológicas

A continuación, se analizó si la expresión de *PIGX* podría estar relacionada con características del tumor asociadas al pronóstico, como estadio, tamaño de tumor y grado de diferenciación para los tumores escamosos queratinizante y no queratinizante. Para carcinoma escamoso queratinizante, los resultados muestran que no hay diferencias en los niveles de expresión para las características clínicas asociadas a un mejor pronóstico (Figura 16). Sin embargo, para carcinoma escamoso no queratinizante, la expresión de *PIGX* es mayor en estadio I comparado con estadios II-IV y mayor en T1 comparado con T2-T4 (Figura 17).

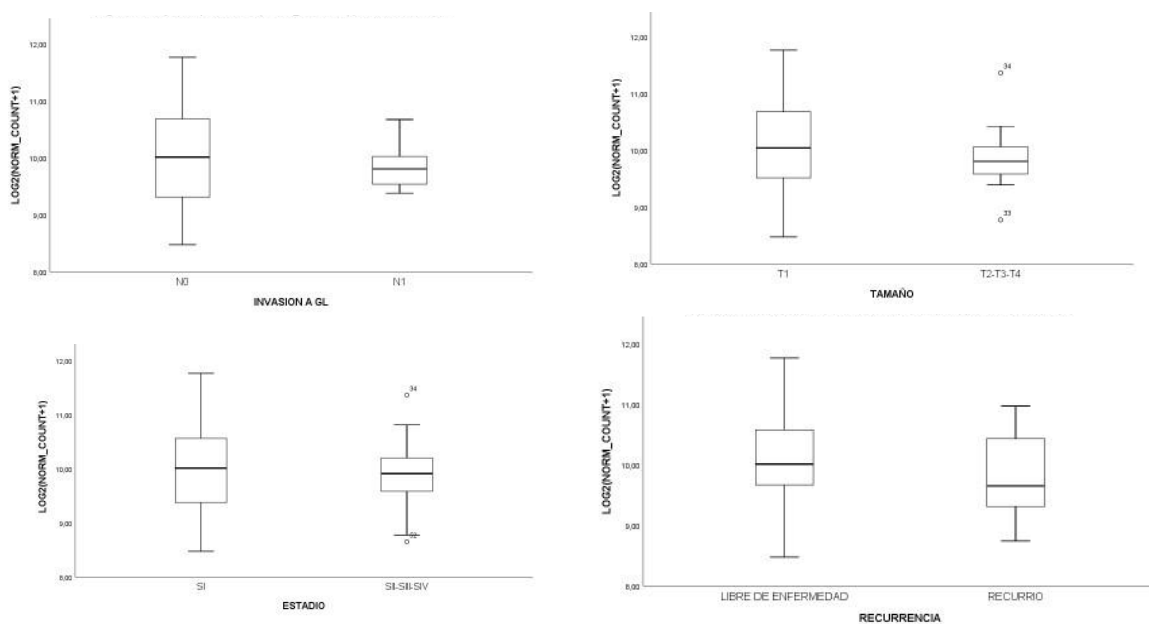


Figura 16. Expresión del ARNm de *PIGX* en carcinoma escamoso queratinizante de acuerdo con características clínicas asociadas a pronóstico. Estadio I (SI) y Estadios II-IV (SII, SIII SIV). Prueba de Kruskal-Wallis. ;  $p$ -value= mayor a 0.05 sin diferencias significativas.

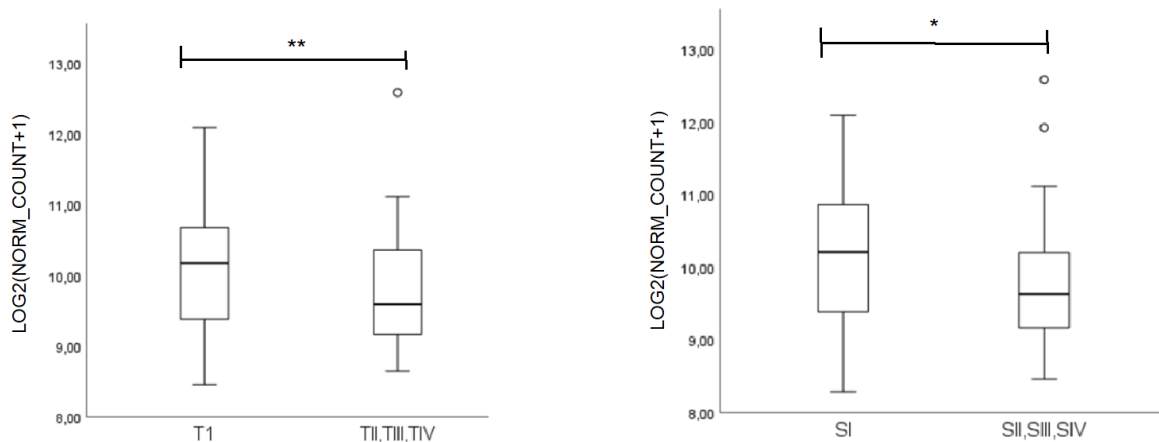


Figura 17. Expresión del ARNm de *PIGX* en carcinoma escamoso no queratinizante de acuerdo con características clínicas asociadas a pronóstico. p-value= 0.003 entre T1 y T2-T4; p-value= 0.013 entre estadio I (SI) y estadios II-IV (SII, SIII, SIV). Prueba de Kruskal-Wallis.

## **Análisis de supervivencia en pacientes con carcinoma escamoso queratinizante y no queratinizante**

A continuación, se realizaron análisis de supervivencia considerando los niveles de expresión del ARNm de *PIGX* tanto para carcinoma escamoso queratinizante como no queratinizante. Para ello, se consideraron tres tipos de análisis: 1) supervivencia en grupo de alta y baja expresión divididos por la mediana de expresión; 2) supervivencia de acuerdo con grupos de baja, intermedia y alta expresión; y 3) supervivencia en los grupos de cuartil alto y bajo de expresión. Para carcinoma escamoso no queratinizante, los datos muestran que no existen diferencias entre la supervivencia de las pacientes con respecto a los niveles de expresión de *PIGX* (Figura 18).

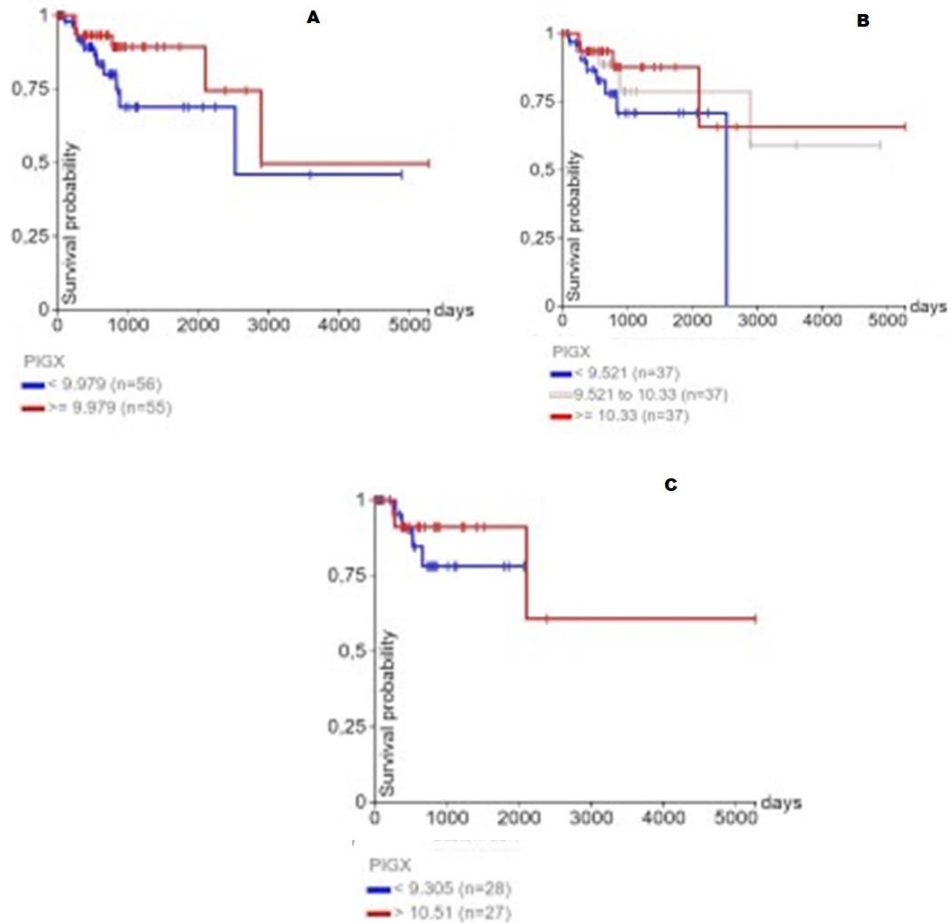


Figura 18. Supervivencia de las pacientes con carcinoma escamoso no queratinizante de acuerdo con los niveles de expresión de PIGX. A) Kaplan-Meier de acuerdo con el grupo de baja y alta expresión dividida por la mediana de expresión. B) Kaplan-Meier en los grupos de alta, intermedia y baja expresión. C) Kaplan-Meier en el cuartil alto y bajo de expresión de PIGX.

En contraste, para carcinoma escamoso queratinizante, los resultados mostraron una asociación entre los niveles del glicogen y la supervivencia. Así, las pacientes con niveles bajos de expresión de PIGX ( $< 9.650 \text{ Log}_2(\text{Norm\_Count}+1)$ ) tienen peor supervivencia en comparación con niveles intermedios ( $9.65-10.18 \text{ Log}_2(\text{Norm\_Count}+1)$ ) y niveles altos de expresión ( $> 10.18 \text{ Log}_2(\text{Norm\_Count}+1)$ ) (Figura 19 A). También, los resultados muestran que las pacientes con los niveles más altos de expresión de PIGX (cuartil superior) tienen mejor supervivencia en comparación con las pacientes con los cuartiles más bajos de expresión de PIGX (Figura 19 B).

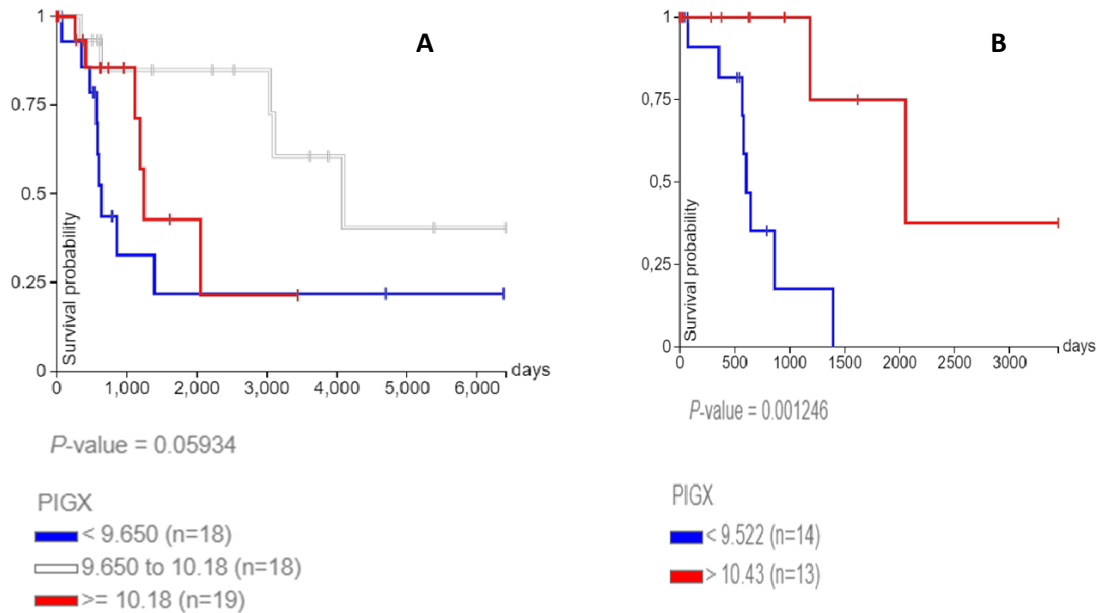


Figura 19. Análisis de supervivencia en pacientes con carcinoma escamoso queratinizante de acuerdo con la expresión de PIGX. A) Kaplan-Meier en los grupos de alta, intermedia y baja expresión. B) Kaplan-Meier en el cuartil alto y bajo de expresión de PIGX. Long-rak test.

A continuación, se analizó el porcentaje de pacientes vivas y fallecidas con carcinoma escamoso queratinizante en los grupos de cuartil alto ( $>10.43$ ) y bajo ( $<9.522$ ) de expresión de PIGX. Para ello, se analizaron el porcentaje de pacientes vivas y fallecidas en condiciones asociadas a buen pronóstico como pacientes: 1) pacientes con estadio I, 2) pacientes con N0, y 3) pacientes con estadio I y N0. Los resultados mostraron que el grupo con cuartil alto de PIGX tenía el 81% de las pacientes vivas con estadio I; en contraste, el grupo con cuartil bajo presentó el 60% de pacientes fallecidas diagnosticadas en estadio I (Figura 20). Asimismo, el grupo con cuartil alto de PIGX tenía 89% de pacientes vivas con estadificación N0, mientras que el grupo de cuartil bajo tenía el 55% de pacientes vivas con estadificación N0 (Figura 20). Además, el grupo de cuartil alto tenía el 86% de pacientes vivas con estadio I y N0, mientras que el grupo del cuartil bajo tenía el 40% de pacientes vivas con estadio I y N0 (Figura 20). Estos datos sugieren que, en general, la expresión baja de PIGX está asociada a baja supervivencia a pesar de tener características asociadas a buen pronóstico como estadio I y N0.

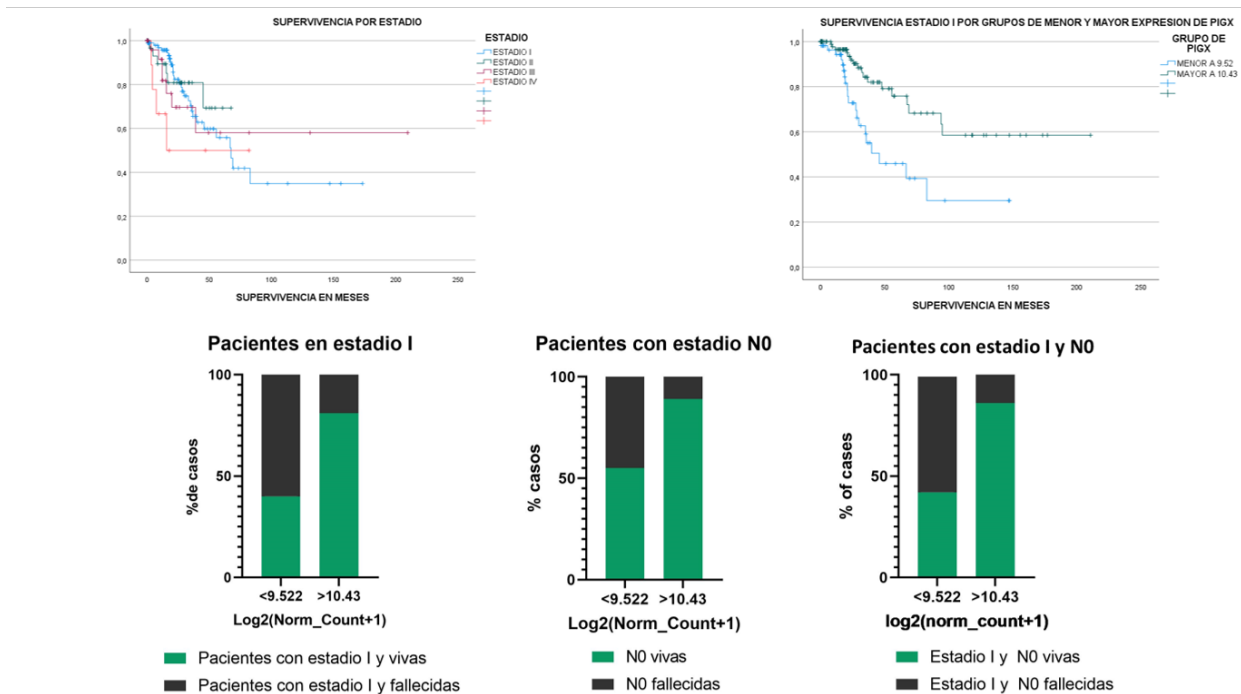


Figura 20. Supervivencia de las pacientes con carcinoma escamoso queratinizante en estadio I de acuerdo con el nivel de expresión de PIGX. A) Kaplan meier de la supervivencia por estadio, (p-value 0.361) B) Kaplan meier de la supervivencia únicamente para pacientes en estadio I divididas en el grupo de menor expresión (9.52) y mayor expresión (10.43) (p-value <0.01) C) Porcentajes de pacientes vivas y fallecidas con carcinoma escamoso queratinizante en cuartiles altos y bajos de expresión de PIGX. 1) Porcentaje de pacientes vivas y fallecidas con diagnóstico de estadio I. 2) Porcentaje de pacientes vivas y fallecidas con diagnóstico de N0. 3) Porcentaje de pacientes vivas y fallecidas con diagnóstico de estadio I y N0.

## Análisis de la expresión de PIGX con respecto a los perfiles moleculares Hormona, PI3K/AKT y EMT

A continuación, se evaluó si la expresión de PIGX podría estar asociada a los perfiles moleculares descritos. Para ello, se utilizaron exclusivamente el conjunto de datos del TCGA (TCGA 2017) que contenían el tipo histológico, datos de expresión de PIGX y perfil molecular, descartando los que no presentaban alguno de esos datos. Se confirmó que la población correspondiente a PI3K-AKT está constituido mayoritariamente por adenocarcinoma y carcinoma escamoso queratinizante, mientras que el grupo EMT tiene una mayor población con carcinoma escamoso no queratinizante. Los resultados indican que no hay diferencias significativas entre los

grupos (Figura 21), aunque existe una tendencia en donde la expresión de PIGX parece ser menor en EMT en comparación con el grupo Hormona y PI3K/AKT. En resumen, estos datos indican que la expresión de este glicogen no está asociado a estos perfiles moleculares.

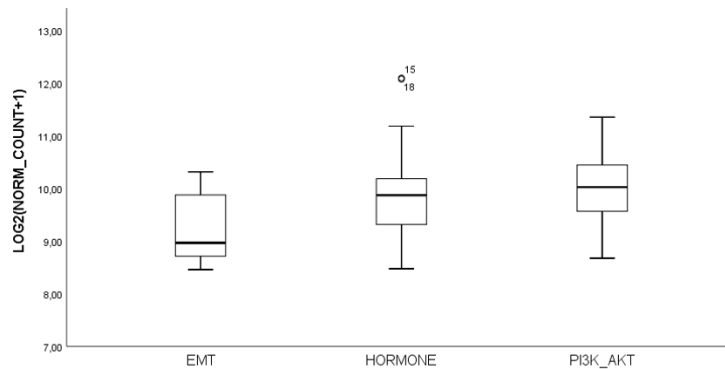


Figura 21. Expresión de PIGX de acuerdo con los perfiles moleculares EMT, Hormona y PI3K/AKT. p-value= 0.07, prueba de Kruskal-Wallis.

## Análisis de la expresión de la proteína PIGX en CaCu

### Características de la población de pacientes y de los tumores de las biopsias analizadas

Las muestras analizadas de las pacientes se identificaron con el código pGAL e incluyeron 3 tumores de adenocarcinomas (pGAL 94, 123 y 145), 1 de carcinoma adenoescamoso (pGAL 106) y 13 de carcinomas escamosos. La base de datos no contenía datos de tipo de queratinización, pero sí de estadio y grado de diferenciación y en algunos casos tamaño de tumor (Tabla 3). También se obtuvieron datos del estado clínico de la paciente, reportada como dada de alta, con metástasis, persistencia, recurrencia o tratamiento paliativo (Tabla 3). La población se caracterizó por que en su mayoría fueron carcinomas escamosos con un grado

de diferenciación moderado (G2), seleccionando de la base de datos pacientes con estadios del estadio I al estadio IV y que tuvieran datos con respecto a su última actualización con respecto al estado clínico.

**Tabla 3. Características de las muestras de pacientes analizadas y nivel de expresión de la proteína PIGX**

pGAL	GRADO DE DIFERENCIACION	ETAPA CLINICA	ESTADO	PIGX
29	NO DIFERENCIADO	IIB	ALTA	138.773
23	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	IIB	ALTA	129.8622
41	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	IB1	ALTA	103.7703
94	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	IIB	ALTA	101.52388
75	POCO DIFERENCIADO	IIB	ALTA	81.2072
145	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	IB1	METASTASIS	54.7699
187	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	IIIB	METASTASIS PUMON	81.313
12	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	IIB	PERISISTENCIA/PALIATIVA	78.49829
13	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	IIB	VIGILANCIA	107.511
232	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	IIIB	VIGILANCIA	96.6536
106	NA	IB2	VIGILANCIA	87.6221
183	NA	IB1	VIGILANCIA	75.8677
142	POBREMENTE DIFERENCIADO	IIB	VIGILANCIA	58.00749
173	POCO DIFERENCIADO	IIIB	VIGILANCIA	<b>11.0356</b>
83	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	IIB	VIGILANCIA	35.5076
92	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	IIIB	PALIATIVA	85.09429
44	NO DIFERENCIADO	IV	ESTADIO IV	74.97

## Evaluación de la expresión de la proteína PIGX en biopsias de pacientes con CaCu

Considerando los datos obtenidos de la cohorte de pacientes, se evaluó la expresión de la proteína PIGX. Los resultados revelan que existen biopsias con altos, medios y bajos niveles de expresión (Figura 22), además la expresión de la proteína se detecta en el citoplasma celular (Figura 22). Asimismo, se evaluó si los niveles de expresión de la proteína estaban asociados con el tipo histológico (Figura 22), estadio, grado de diferenciación y tamaño del tumor, sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos de estudio (datos no mostrados).

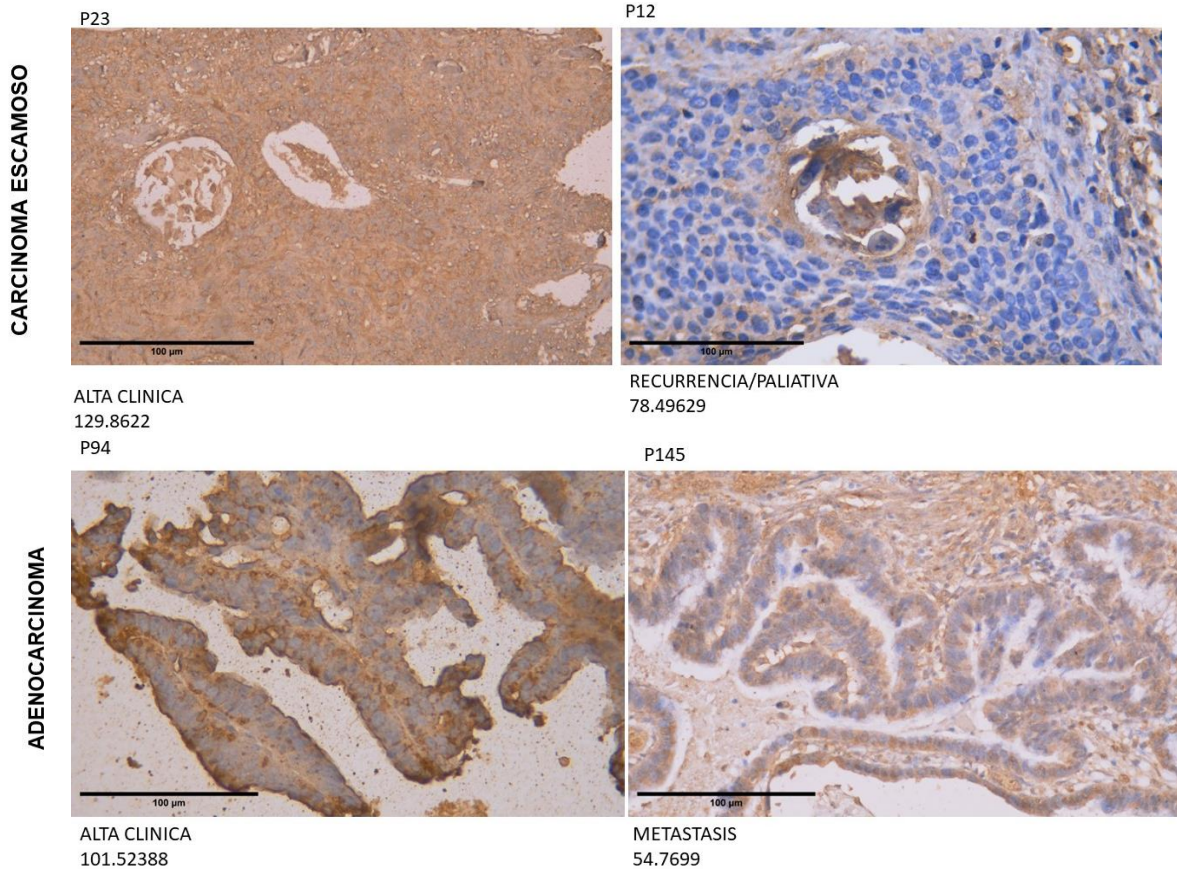


Figura 22. Expresión de la proteína PIGX en biopsias de pacientes con carcinoma escamoso y adenocarcinoma. En la izquierda se encuentran los tumores de pacientes con alta clínica y en la derecha tumores de pacientes al grupo 2 con característica clínica asociada a mal pronóstico como recurrencia, tratamiento paliativo o metástasis. (P=paciente)

Enseguida, y debido a que los datos de ARN-seq sugerían que los bajos niveles de expresión del ARNm estaban asociados a menor probabilidad de supervivencia, se comparó la expresión de la proteína PIGX en dos condiciones: 1) de pacientes que fueron dadas de alta y 2) pacientes que incluían fallecidas, con estadio clínico IV, metástasis y recurrencia, que son características asociadas a pronóstico menos favorable. Los resultados muestran que existe menor nivel de expresión de la proteína PIGX en el grupo de pacientes, fallecidas, metástasis, recurrencia o tratamiento paliativo en comparación con las que fueron dadas de alta (Figuras 22 y 23).

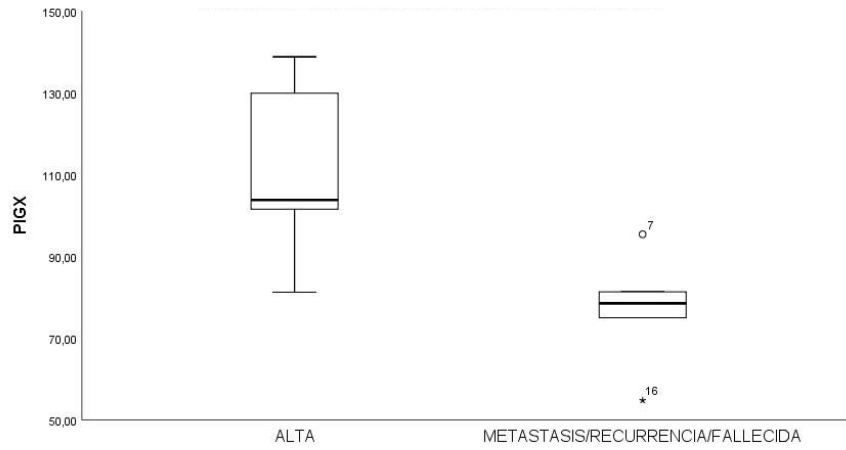


Figura 23. Expresión de la proteína PIGX en pacientes alta clínica y que fallecieron o tienen mal pronóstico. p-value=0.032, prueba U Mann-Whitney

## DISCUSIÓN

La prevención del CaCu incluye la vacunación contra el VPH y el tamizaje y tratamiento oportuno de lesiones intraepiteliales; sin embargo, también es crucial que para pacientes con diagnóstico de CaCu, se implementen tratamientos personalizados y estrategias que permitan ayudar a diagnosticar el pronóstico, con la finalidad de mejorar la respuesta a tratamiento y sobrevida de las pacientes. Hasta ahora no existen biomarcadores moleculares para el tratamiento o pronóstico para CaCu y la estrategia terapéutica y el pronóstico depende del estadio clínico FIGO (Villegas-Hinojosa et al., 2020; Chen et al., 2021) donde es parte fundamental la clasificación histopatológica final (Chen et al., 2021).

Los antecedentes de este estudio sugerían que el gen *PIGX* podría ser usado como biomarcador pronóstico o para identificar tumores más o menos agresivos. Por ello, el objetivo de esta investigación fue determinar la asociación de los niveles de expresión del gen y de la proteína *PIGX* con las características del CaCu que se utilizan para determinar el pronóstico de las pacientes, como tipo histológico, estadio, tamaño de tumor y grado de diferenciación y para los tumores escamosos, la clasificación en queratinizante y no queratinizante.

En relación al tipo histológico de CaCu, está descrito que pacientes diagnosticadas con carcinoma escamoso de cérvix tiene mejor supervivencia en comparación con aquellas con adenocarcinoma y carcinoma adenoescamoso (Eifel et al., 1995; Kleine et al., 1998; Vinh-Hung et al., 2007 Yokoi E et al 2017), específicamente, se ha calculado que las tasas de supervivencia general a 5 años de las pacientes que exhibieron histología adenocarcinoma fue de 26.7 %, mientras que para la histología carcinoma escamoso fue de 58.6 % (Yokoi et al., 2017). En este contexto, los resultados de este estudio mostraron que carcinoma escamoso de cérvix, queratinizante o no queratinizante, tiene mayor expresión de *PIGX* con respecto a adenocarcinoma. Lo que sugiere que existe una relación entre los niveles de expresión de *PIGX* y la supervivencia asociada a los tipos histológicos.

Por otra parte, ésta diferencia entre los niveles de expresión del gen proporciona un antecedente que corrobora que el CaCu tiene características moleculares distintas, incluso se ha mencionado que el glicoma entre los tipos histológicos puede ser diverso (Martínez-Morales et al., 2021). Además, los resultados indicaron que la expresión del ARNm de *PIGX* en carcinoma escamoso de cérvix es heterogénea, mientras que adenocarcinoma muestra niveles de expresión más homogéneos y sobre todo de niveles más bajos de expresión al compararlo con carcinoma escamoso. Los estudios de expresión en glicogenes en CaCu indican algo bastante similar ya que reportan que el adenocarcinoma de cérvix muestra una expresión homogénea de glicogenes formando una única firma génica, mientras que el carcinoma escamoso de cérvix tiene una expresión más heterogénea de glicogenes, identificándose hasta 5 firmas génicas sin relación con el tipo de queratinización (Martínez-Morales et al., 2021). Los resultados de este estudio también indican que no hay diferencias en la expresión del ARNm de *PIGX* con respecto a si son carcinomas escamosos queratinizantes o no queratinizantes. Así, la variabilidad de la expresión de *PIGX* observada en carcinoma escamoso de cérvix, puede deberse a esa diversidad en la expresión de glicogenes en este tipo histológico.

Respecto a la estadificación en carcinoma escamoso, en este estudio se demostró que la expresión del ARNm de *PIGX* es mayor en estadio I con respecto a los estadios II-IV, es decir, la expresión es mayor en el estadio asociado a la supervivencia del 100% (Waggoner et al., 2003) y es menor en los estadios asociados a la supervivencia del 70 al 5% (Waggoner et al., 2003).

Por otra parte, la estadificación T (tamaño y la extensión del tumor) es una característica que proporciona un valor pronóstico, ya que tumores grandes están relacionados con mayor riesgo de propagación a distancia de la enfermedad y un mal pronóstico en el cáncer de cuello uterino (Salvo et al., 2020), por ello, la estadificación T, es un componente clave en la etapa de la enfermedad en pacientes

diagnosticadas con cáncer de cuello uterino (Salvo et al., 2020). Se ha descrito que la supervivencia de las pacientes es mayor en aquellas con diagnóstico de T1 en comparación con aquellas con diagnóstico T2-T4 (Olawaye et al., 2021). En este contexto, los resultados de este estudio muestran que, en carcinoma escamoso de cérvix, la expresión es mayor en tumores con estadio T1 en comparación con los tumores T2-T4, es decir, la expresión de *PIGX* es mayor en tumores más pequeños y asociados a mejor supervivencia y es menor en tumores de tamaños más grandes y asociados a menor supervivencia.

En relación con el grado de diferenciación del tumor (G), también se ha descrito como valor pronóstico en carcinoma escamoso (Matsuo et al., 2018); tumores pobremente diferenciados se asocian con una menor supervivencia (Matsuo et al., 2018). Los resultados de este estudio indican que existe mayor expresión de *PIGX* en tumores G1 en comparación con tumores G2, G3, G4, es decir hay mayor expresión en la característica patológica del tumor asociada a mejor sobrevida.

La afectación de los ganglios linfáticos (N) también tiene un impacto en el pronóstico del cáncer de cuello uterino (Olawaiye et al., 2021). Las pacientes sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales (N0) tienen mayor supervivencia en comparación con aquellas pacientes con metástasis ganglionar regional (N1) (Olawaiye et al., 2021). Los resultados de este estudio indican que, en carcinoma escamoso queratinizante, los niveles de expresión eran menores para las pacientes con N1 en comparación con las pacientes con N0 que presentan mayor expresión. Estos datos sugieren que existe correlación entre los altos niveles de expresión del gen y la alta supervivencia asociado a la afectación de ganglios linfáticos. En resumen, los resultados anteriores indican que, al menos para carcinoma escamoso de cérvix donde la expresión del ARNm de *PIGX* es variable, la alta expresión está asociada con tumores menos agresivos como estadio I, N0 y T1.

Adicionalmente, se identificó que la asociación entre los niveles de expresión del ARNm de *PIGX* y la supervivencia de las pacientes son relevantes para aquellas

diagnosticadas con carcinoma escamoso queratinizante pero no para el no queratinizante. Además, los resultados muestran que, para carcinoma escamoso queratinizante, las pacientes con diagnóstico de estadio I tienen mayor probabilidad de supervivencia si los niveles de expresión de *PIGX* son altos en comparación con las que tienen bajos niveles de expresión. Cuando se compara el grupo de pacientes con alta y baja expresión, el grupo de alta expresión tiene mayor porcentaje de pacientes vivas con N0, mientras que el grupo de baja expresión tiene mayor porcentaje de pacientes fallecidas con N0. Estos datos sugieren que *PIGX* podría ser un buen biomarcador pronóstico para pacientes en estadio I con diagnóstico de carcinoma escamoso queratinizante.

Respecto a los grupos moleculares, los resultados muestran que no existe diferencia en la expresión de *PIGX* entre los perfiles moleculares EMT, PI3K/AKT y Hormona; sin embargo, existe una tendencia de menor expresión de *PIGX* en el grupo EMT en comparación con el grupo Hormona y PI3K/AKT. Esto puede ser un antecedente importante para la relación de *PIGX* con características menos favorables, ya que el proceso de TEM permite a células tumorales adquirir características móviles (Brabletz et al. 2021). Estos datos también revelan que, aunque no haya diferencias significativas, la expresión de *PIGX* podría ser potenciada por la vía de señalización PI3K/AKT y disminuida en las rutas de señalización que activan la TEM.

En relación con la expresión de la proteína *PIGX*, los resultados muestran que la proteína se localiza en citoplasma, tal como se describe en la literatura (Torres-Valdetano, 2023). Estos datos, a diferencia de los datos obtenidos del ARNm, permitieron identificar la localización de la proteína dentro del tumor, el cual se caracteriza por la presencia de vasos sanguíneos y linfáticos, fibroblastos, células endoteliales y células inmunitarias (Wei et al., 2020). Los resultados de este estudio indican que la expresión de la proteína *PIGX* se localiza en las células tumorales de cérvix, sin embargo, se requiere un estudio más detallado para identificar su posible localización en otros tipos celulares dentro del tumor.

Por otra parte, los resultados del análisis de expresión de la proteína PIGX, están relacionados con los obtenidos del ARNm; donde los altos niveles del ARNm están asociados con alta probabilidad de supervivencia, mientras que los bajos a baja probabilidad de supervivencia. En este contexto, la alta expresión de la proteína PIGX está relacionada con pacientes con remisión del cáncer, mientras que los bajos niveles con pacientes que fallecieron, presentaron recurrencia o metástasis o que estaban en tratamiento paliativo. Sería interesante analizar si los niveles de expresión de la proteína PIGX están asociados con supervivencia global en el estadio I, tal como indican los resultados de ARNm.

Finalmente, los resultados de este estudio muestran que, en contraste con cáncer de mama, donde los altos niveles están asociados a menor supervivencia sin recurrencia (Nakakido et al., 2016), en CaCu los altos niveles del ARNm están asociados con sobrevida global y pacientes con remisión. Para cáncer de mamá, los estudios *in vitro* indican que la proteína PIGX estaría promoviendo la proliferación de células tumorales, para CaCu se desconoce que función podría estar ejerciendo que favorezca fenotipos celulares asociados a tumores pequeños y bien diferenciados, tal como indican los resultados del ARNm en carcinomas escamosos. Independientemente de los posibles efectos contrastantes según el tipo de cáncer, PIGX parece ser una molécula relevante de estudio para cáncer de mama como para CaCu.

## **CONCLUSIONES**

Existen diferencias entre los niveles de expresión del ARNm de *PIGX* entre los tipos histológicos adenocarcinoma y carcinoma escamoso de cérvix. Estos datos son consistentes con aquellos donde se reporta que la expresión génica difiere según el tipo histológico de CaCu.

Los niveles de expresión de *PIGX* no están asociados a alguno de los perfiles génicos reportados para CaCu: Hormona, PI3K–AKT o TEM. Sin embargo, el grupo molecular TEM, tiene una tendencia a presentar menor expresión de *PIGX* en comparación con los otros dos grupos moleculares. Estos datos indican que la expresión es ligeramente menor en el grupo molecular TEM, que está asociado a invasividad y metástasis, fenotipos más invasivos de CaCu.

La alta expresión del ARNm de *PIGX* en cáncer cervicouterino está asociada a características de los tumores relacionadas con alta supervivencia de las pacientes con estadio I, T1 y G1.

Los altos niveles de expresión del ARNm están relacionados con alta probabilidad de supervivencia en pacientes diagnosticadas con estadio I y carcinoma escamoso queratinizante.

La alta expresión de la proteína *PIGX* en cáncer cervicouterino está asociada con pacientes que están dadas de alta clínicamente, mientras que la baja expresión de la proteína está relacionada con pacientes que fallecieron o que se encuentran en tratamiento paliativo, con recurrencia o metástasis, es decir, asociada a mal pronóstico.

En resumen, los resultados sugieren que *PIGX* podría ser un buen biomarcador pronóstico, incluso para pacientes diagnosticadas con estadio I.

## **REFERENCIAS**

- Adams AK, Wise-Draper TM, Wells SI. Human papillomavirus induced transformation in cervical and head and neck cancers. *Cancers (Basel)*. 2014 Sep 15;6(3):1793-820. doi: 10.3390/cancers6031793.
- Aksoy P, Gottschalk EY, Meneses PI. HPV entry into cells. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017 Apr-Jun; 772:13-22. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.09.004
- Albayrak, A., Akhan, A. U., Calik, N., Capar, A., Bilgin, G., Toreyin, B. U., Muezzinoglu, B., Turkmen, I., & Durak-Ata, L. (2021). A whole-slide image grading benchmark and tissue classification for cervical cancer precursor lesions with inter-observer variability. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 59(7–8), 1545–1561. <https://doi.org/10.1007/s11517-021-02388-w>
- Alfonso Torres Lobatón, José Israel Bustamante Iglesias, Alfonso Torres Rojo, Juan Carlos Oliva Posada, Miguel Ángel Morales Palomares, Edgar Román Bassaure. (2013). Cáncer cervicouterino. Perfil epidemiológico en 1,217 pacientes. *Seguro Popular. Ginecol Obstet Mex*, 81, 71–76.
- Alfsen, G. C., Thoresen, S. O., Kristensen, G. B., Skovlund, E., & Abeler, V. M. (2000). Histopathologic subtyping of cervical adenocarcinoma reveals increasing incidence rates of endometrioid tumors in all age groups: a population-based study with review of all nonsquamous cervical carcinomas in Norway from 1966 to 1970, 1976 to 1980, and 1986 to 1990. *Cancer*, 89(6), 1291–1299.
- Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, Cuschieri K, Bonde J, Ostrbenk Vanlencak A, Zhao FH, Rezhake R, Gultekin M, Dillner J, de Sanjosé S, Canfell K, Hillemanns P, Almonte M, Wentzensen N, Poljak M. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Aug;27(8):1083-1095. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.031.
- Ávila JE, Huerta-Gutiérrez R, Barquet-Muñoz SA, Palacio-Mejía LS. Supervivencia y factores asociados en pacientes con cáncer cervicouterino atendidas por el Seguro Popular en México. *Salud Publica Mex [Internet]*. 25 de febrero de

- 2022 [citado 12 de abril de 2023];64(1):76-8. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/13119>
- Bahrami A, Hasanzadeh M, Hassanian SM, ShahidSales S, Ghayour-Mobarhan M, Ferns GA, Avan A. The Potential Value of the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway for Assessing Prognosis in Cervical Cancer and as a Target for Therapy. *J Cell Biochem.* 2017 Dec;118(12):4163-4169. doi: 10.1002/jcb.26118.
- Balasubramaniam SD, Balakrishnan V, Oon CE, Kaur G. Key Molecular Events in Cervical Cancer Development. *Medicina (Kaunas).* 2019 Jul 17;55(7):384. doi: 10.3390/medicina55070384
- Berkel C, Cacan E. Estrogen- and estrogen receptor (ER)-mediated cisplatin chemoresistance in cancer. *Life Sci.* 2021 Dec 1; 286:120029. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120029.
- Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Oct;155 Suppl 1(Suppl 1):28-44. doi: 10.1002/ijgo.13865.
- Bhatla N, Berek JS, Neck Fredes M et al. Estadificación FIGO revisada para el carcinoma del cuello uterino. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 145: 129–135. doi:10.1002/ijgo.12749
- Boscha FX, Moreno D, Redondoe E, Tornég A. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización 2017. *Medicina de Familia SEMERGEN* 2017; 43 (4): 265-276 DOI: 10.1016/j.semerg.2017.04.010
- Brabletz S, Schuhwerk H, Brabletz T, Stemmler MP. Dynamic EMT: a multi-tool for tumor progression. *EMBO J.* 2021 Sep 15;40(18): e108647. doi: 10.15252/embj.2021108647.
- Brandenburg, K and Holst, O. Glycolipids: Distribution and Biological Function. In: eLS. 2015. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. DOI: 10.1002/9780470015902.a0001427.pub3
- Bruni L, Serrano B, Roura E, Alemany L, Cowan M, Herrero R, Poljak M, Murillo R, Broutet N, Riley LM, de Sanjose S. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories

- worldwide: a review and synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2022 Aug;10(8): e1115-e1127. doi: 10.1016/S2214-109X (22)00241-8.
- Burmeister CA, Khan SF, Schäfer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, Prince S. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Res*. 2022 Jun; 13:200238. doi: 10.1016/j.tvr.2022.200238.
- Casajuana-Pérez A, Ramírez-Mena M, Ruipérez-Pacheco E, Gil-Prados I, García-Santos J, Bellón-Del Amo M, Hernández-Aguado JJ, de la Fuente-Valero J, Zapardiel I, Coronado-Martín PJ. Effectiveness of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine in the Prevention of Recurrence in Women Conized for HSIL/CIN 2-3: The VENUS Study. *Vaccines (Basel)*. 2022 Feb 14;10(2):288. doi: 10.3390/vaccines10020288
- Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, Gross BE, Sumer SO, Aksoy BA, Jacobsen A, Byrne CJ, Heuer ML, Larsson E, Antipin Y, Reva B, Goldberg AP, Sander C, Schultz N. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer Discov*. 2012 May;2(5):401-4. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0095.
- Change Healthcare LLC and/or one of its subsidiaries. (s/f). Staging of Cancer. McGraw Hill Medical. Recuperado el 10 de enero de 2023, de <https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/patientEdHandouts.aspx?gbosID=253439>
- Chavaro VN, Arroyo HG, Felipe AL, et al. Cáncer cervicouterino. *Anal Rad Mex* 2009; 1:61-79.
- Chumduri C, Gurumurthy RK, Berger H, Dietrich O, Kumar N, Koster S, Brinkmann V, Hoffmann K, Drabkina M, Arampatzi P, Son D, Klemm U, Mollenkopf HJ, Herbst H, Mangler M, Vogel J, Saliba AE, Meyer TF. Opposing Wnt signals regulate cervical squamocolumnar homeostasis and emergence of metaplasia. *Nat Cell Biol*. 2021 Feb;23(2):184-197. doi: 10.1038/s41556-020-00619-0.
- Chung SH. Targeting female hormone receptors as cervical cancer therapy. *Trends in endocrinology and metabolism* 2015 26(8), 399–401. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.06.004>

- Du R, Li L, Ma S, Tan X, Zhong S, Wu M. Lymph nodes metastasis in cervical cancer: Incidences, risk factors, consequences, and imaging evaluations. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018 Oct;14(5): e380-e385. doi: 10.1111/ajco.12997.
- Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1995; 59:38–44. doi: 10.1006/gyno.1995.1265.
- Fernández-Deaza G, Caicedo-Martinez M, Serrano B, et al. Programas de tamizaje de cáncer de cuello uterino en América Latina: recomendaciones actuales frente a las metas de eliminación. *salud publica mex*. 2022;64(4):415-423.
- Fowler JR, Maani EV, Dunton CJ, et al. Cervical Cancer. StatPearls [Internet] 2023. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan
- Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO, Sun Y, Jacobsen A, Sinha R, Larsson E, Cerami E, Sander C, Schultz N. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal*. 2013 Apr 2;6(269):pl1. doi: 10.1126/scisignal.2004088.
- Garrido F, Wild CM, Jeschke U, Dannecker C, Mayr D, Cavailles V, Mahner S, Kost B, Heidegger HH, Vattai A. Expression of Progesterone Receptor A as an Independent Negative Prognosticator for Cervical Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 1;24(3):2815. doi: 10.3390/ijms24032815
- GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). [homepage on the internet]; 2012 [cited 2016 Apr 23]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
- Goldman, M.J., Craft, B., Hastie, M. et al. Visualizing and interpreting cancer genomics data via the Xena platform. *Nat Biotechnol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0546-8>
- Gustafson, L. W., Hammer, A., Bennetsen, M. H., Kristensen, C. B., Majeed, H., Petersen, L. K., Andersen, B., & Bor, P. (2022). Cervical intraepithelial neoplasia in women with transformation zone type 3: cervical biopsy versus large loop excision. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 129(13), 2132–2140. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17200>

- Habtemariam LW, Zewde ET, Simegn GL. Cervix Type and Cervical Cancer Classification System Using Deep Learning Techniques. *Med Devices (Auckl)*. 2022 Jun 16; 15:163-176. doi: 10.2147/MDER.S366303.
- Haldorsen IS, Lura N, Blaakær J, Fischerova D, Werner HMJ. What Is the Role of Imaging at Primary Diagnostic Work-Up in Uterine Cervical Cancer? *Curr Oncol Rep*. 2019 Jul 29;21(9):77. doi: 10.1007/s11912-019-0824-0.
- Herfs M et al., (2012). A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *PNAS*; 109: 10516–10521.
- Hoffman B.L., & Schorge J.O., & Halvorson L.M., & Hamid C.A., & Corton M.M., & Schaffer J.I.(Eds.), (2020). *Cervical cancer*. Williams Gynecology, 4e. McGraw Hill.  
<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2658&sectionid=241012569>
- Hull R, Mbele M, Makhafola T, Hicks C, Wang SM, Reis RM, Mehrotra R, Mkhize-Kwitshana Z, Kibiki G, Bates DO, Dlamini Z. Cervical cancer in low and middle-income countries. *Oncol Lett*. 2020 Sep;20(3):2058-2074. doi: 10.3892/ol.2020.11754.
- IARC (2017). *Colposcopy and treatment of cervical*. IARC Library Cataloguing in Publication Data. IARC Technical Publications; 4. ISBN 978-92-832-2459-4. Disponible en formato electrónico en <http://publications.iarc.fr>
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Pagina web <https://www.gob.mx/imss/articulos/epidemiologia-del-cancer-cervicouterino?idiom=es>
- Jain MA, Limaiem F. Cervical Squamous Cell Carcinoma. 2023 Jan 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
- Kleine W, Rau K, Schwoerer D, Pfliegerer A. Prognosis of the adenocarcinoma of the cervix uteri: a comparative study. *Gynecol Oncol*. 1989; 35:145–149. doi: 10.1016/0090-8258(89)90032-2.
- Kyung MS, Kim HB, Seoung JY, Choi IY, Joo YS, Lee MY, Kang JB, Park YH. Tumor size and lymph node status determined by imaging are reliable factors for predicting advanced cervical cancer prognosis. *Oncol Lett*. 2015

- May;9(5):2218-2224. doi: 10.3892/ol.2015.3015.
- Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, Sundström K, Dillner J, Sparén P. HPV Vaccination, and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1340-1348. doi: 10.1056/NEJMoa1917338.
- Li J, Liu G, Luo J, Yan S, Ye P, Wang J, Luo M. Cervical cancer prognosis and related risk factors for patients with cervical cancer: a long-term retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2022 Aug 17;12(1):13994. doi: 10.1038/s41598-022-17733-8.
- Li J, Liu G, Luo J, Yan S, Ye P, Wang J, Luo M. Cervical cancer prognosis and related risk factors for patients with cervical cancer: a long-term retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2022 Aug 17;12(1):13994. doi: 10.1038/s41598-022-17733-8.
- Maniar, K, Wei, J, Pathology of Cervical Carcinoma. *Glob. libr. women's med.*, (ISSN: 1756-2228) 2017; DOI 10.3843/GLOWM.10230
- Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4): iv262. doi: 10.1093/annonc/mdy160. Erratum for: *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl\_4): iv72-iv83.
- Martinez-Morales P, Morán Cruz I, Roa-de la Cruz L, Maycotte P, Reyes Salinas JS, Vazquez Zamora VJ, Gutierrez Quiroz CT, Montiel-Jarquín AJ, Vallejo-Ruiz V. Hallmarks of glycogene expression and glycosylation pathways in squamous and adenocarcinoma cervical cancer. *PeerJ*. 2021 Aug 31;9: e12081. doi: 10.7717/peerj.12081
- Matsuo K, Mandelbaum RS, Machida H, Purushotham S, Grubbs BH, Roman LD, Wright JD. Association of tumor differentiation grade and survival of women with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *J Gynecol Oncol*. 2018;29: e91.
- Mayadev JS, Ke G, Mahantshetty U, Pereira MD, Tarnawski R, Toita T. Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2022 Mar;32(3):436-445. doi: 10.1136/ijgc-

2021-003001.

- Medina-Villaseñora E, Antonio Oliver-Parrabb P, Neyra-Ortizbb E., Pérez-Castrocc JA, Sánchez-Orozcod JR, Contreras-González N. Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2014 (13) 1: 12-25
- Nakakido M, Tamura K, Chung S, Ueda K, Fujii R, Kiyotani K, Nakamura Y. Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class X containing complex promotes cancer cell proliferation through suppression of EHD2 and ZIC1, putative tumor suppressors. *Int J Oncol.* 2016 Sep;49(3):868-76. doi: 10.3892/ijo.2016.3607.
- Nature. Glycolipids. Nature Publishing Group. <https://www.nature.com/subjects/glycolipids>. Consultado 2023.
- Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jul;71(4):287-298. doi: 10.3322/caac.21663.
- Olawaiye, A. B., Baker, T. P., Washington, M. K., & Mutch, D. G. (2021). The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(4), 287–298. <https://doi.org/10.3322/caac.21663>
- Olusola P, Banerjee HN, Philley JV, Dasgupta S. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells.* 2019 Jun 21;8(6):622. doi: 10.3390/cells8060622.
- Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Front Microbiol.* 2020 Jan 21; 10:3116. doi: 10.3389/fmicb.2019.03116.
- Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR. Parte 39: Introducción al Cáncer. *Diagnóstico clínico y tratamiento 2022*, sexagésima primera edición. McGraw-Hill Education 2022.
- Pareja R. Surgical staging for locally advanced cervical cancer: the answer remains 'NO'. *Int J Gynecol Cancer.* 2022 Jul 4;32(7):828-829. doi: 10.1136/ijgc-2022-003713.

- Park KJ. Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology, and molecular markers into classification. *Histopathology*. 2020 Jan;76(1):112-127. doi: 10.1111/his.13995.
- Pérez-Ponce P, López-Ledezma L, Méndez-González MG, Vázquez-Martínez VH. Cáncer cervicouterino, reporte de tres años en una unidad médica de atención ambulatoria. *Atención Familiar* 2016; 23 (1): 4-7
- Qureshi R, Arora H, Rizvi MA. EMT in cervical cancer: its role in tumour progression and response to therapy. *Cancer Lett*. 2015 Jan 28;356(2 Pt B):321-31. doi: 10.1016/j.canlet.2014.09.021.
- Revathidevi, S., Murugan, A. K., Nakaoka, H., Inoue, I., & Munirajan, A. K. (2021). APOBEC: A molecular driver in cervical cancer pathogenesis. *Cancer letters*, 496, 104–116. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.10.004>
- Roy PS, Saikia BJ. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer*. 2016 Jul-Sep;53(3):441-442. doi: 10.4103/0019-509X.200658. PMID: 28244479.
- Sachiko A, Kiyohiko A. 2019. Databases of glycogenes (GGDB and FlyGlycoDB) *Glycoforum* 22(3):285
- Saleh M, Virarkar M, Javadi S, Elsherif SB, de Castro Faria S, Bhosale P. Cervical Cancer: 2018 Revised International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System and the Role of Imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 May;214(5):1182-1195. doi: 10.2214/AJR.19.21819.
- Saleh M, Virarkar M, Javadi S, Elsherif SB, de Castro Faria S, Bhosale P. Cervical Cancer: 2018 Revised International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System and the Role of Imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 May;214(5):1182-1195. doi: 10.2214/AJR.19.21819. Epub 2020 Mar 17.
- Salib MY, Russell JHB, Stewart VR, Sudderuddin SA, Barwick TD, Rockall AG, Bharwani N. 2018 FIGO Staging Classification for Cervical Cancer: Added Benefits of Imaging. *Radiographics*. 2020 oct;40(6):1807-1822. doi: 10.1148/rg.2020200013.
- Sanabria Negrín, José Guillermo, Fernández Montequín, Zoila C, Cruz Hernández, Inalvis de la Caridad, Pérez, Leonardo Oriolo, & Llanuch Lara, Margarita. (2011). El cáncer cervicouterino y las lesiones precursoras: revisión

bibliográfica. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río, 15(4), 295-319. Recuperado en 13 de abril de 2023, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942011000400026&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000400026&lng=es&tlng=es).

Sanabria Negrín, José Guillermo, Fernández Montequín, Zoila C, Cruz Hernández, Inalvis de la Caridad, Pérez, Leonardo Oriolo, & Llanuch Lara, Margarita. (2011). El cáncer cervicouterino y las lesiones precursoras: revisión bibliográfica. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río, 15(4), 295-319.

Schjoldager KT, Narimatsu Y, Joshi HJ, Clausen H. 2020. Global view of human protein glycosylation pathways and functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 21(12):729-749

Secretaría de Salud. Página web <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/cancer-de-cuello-uterino>. Consultada en mayo de 2023.

Sellers JW & Sankaranarayanan R. Capítulo 1: Introducción a la anatomía del cuello uterino. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes. 2003. IARC. Pagina web <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=3&chap=1>. Consultado el 9 de mayo de 2023

Shrestha, A. D., Neupane, D., Vedsted, P., & Kallestrup, P. (2018). Cervical Cancer Prevalence, Incidence and Mortality in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 19(2), 319–324. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.2.319>

Singh, D., Vignat, J., Lorenzoni, V., Eslahi, M., Ginsburg, O., Lauby-Secretan, B., Arbyn, M., Basu, P., Bray, F., & Vaccarella, S. (2023). Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *The Lancet. Global Health*, 11(2), e197–e206. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00501-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00501-0)

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

- The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 543, 378–384 (2017). <https://doi.org/10.1038/nature21386>
- Torreglosa-Hernández S, Grisales-Romero H, Morales-Carmona E, Hernández-Torres-Lobatón A, Bustamantelglesias JI, Torres-Rojo A, Oliva-Posada JC y col. Cáncer cervicouterino. Perfil epidemiológico en 1,217 pacientes. *Seguro Popular. Ginecol Obstet Mex* 2013; 81:71-76.
- Torres-Valdetano A. Estudio de las características del gen PIGX y su proteína y su implicación en los procesos celulares. Revisión bibliográfica: Tesis de Licenciatura. 2023. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- Tshewang U, Satiracoo P, Lenbury Y. Survival Analysis of Cervical Cancer Patients: A Case Study of Bhutan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021 Sep 1;22(9):2987-2993. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.9.2987.
- Tsikouras, P., Zervoudis, S., Manav, B., Tomara, E., Iatrakis, G., Romanidis, C., Bothou, A., & Galazios, G. (2016). Cervical cancer: screening, diagnosis, and staging. *Journal of B.U.ON.: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 21(2), 320–325
- Turashvili G. Squamous cell carcinoma and variants. *PathologyOutlines.com* website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixsc.html>. Accessed April 17th, 2023.
- Uhlen M, Zhang C, Lee S, Sjöstedt E, Fagerberg L, Bidkhorji G, Benfeitas R, Arif M, Liu Z, Edfors F, Sanli K, von Feilitzen K, Oksvold P, Lundberg E, Hober S, Nilsson P, Mattsson J, Schwenk JM, Brunnström H, Glimelius B, Sjöblom T, Edqvist PH, Djureinovic D, Micke P, Lindskog C, Mardinoglu A, Ponten F. A pathology atlas of the human cancer transcriptome. *Science*. 2017 Aug 18;357(6352): eaan2507. doi: 10.1126/science. eaan2507.
- Unanyan A, Pivazyan L, Davydova J, Murvatova K, Khrapkova A, Movsisyan R, Ishchenko A, Ishchenko A. Efficacy of photodynamic therapy in women with HSIL, LSIL and early-stage squamous cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021 Dec; 36:102530. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102530.

- Valencia Mayoral P, Ancer Rodríguez J. Patología; 2015 Capítulo 47 Cuello uterino. En: <https://accessmedicina.mhmedical.com/> Recuperado: septiembre 30, 2022
- Villegas-Hinojosa, E., Terán-Figueroa, Y., gallegos-García, V., Gaytán-Hernández, D., Gutiérrez-Enríquez, S., Campuzano-Barajas, A., & Alcántara-Quintana, L. (2020). Histopathological diagnosis of cervical biopsies: Reduction of sampling errors with the evaluation of a third histologic level. *Cancer Management and Research*, 12, 5099–5104. <https://doi.org/10.2147/cmar.s225067>
- Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, Cserni G, De Ridder M, Storme G, Vlastos AT. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer*. 2007 Aug 23; 7:164. doi: 10.1186/1471-2407-7-164.
- Volkova LV, Pashov AI, Omelchuk NN. Cervical Carcinoma: Oncobiology and Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 22;22(22):12571. doi: 10.3390/ijms222212571.
- Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet*. 2003 Jun 28;361(9376):2217-25. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13778-6.
- Wei R, Liu S, Zhang S, Min L, Zhu S. Cellular and Extracellular Components in Tumor Microenvironment and Their Application in Early Diagnosis of Cancers. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2020 Jan 8; 2020:6283796. doi: 10.1155/2020/6283796.
- Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*. 2007 Jan;7(1):11-22. doi: 10.1038/nrc2050.
- Xia X, Xu H, Wang Z, Liu R, Hu T, Li S. Analysis of Prognostic Factors Affecting the Outcome of Stage IB-IIB Cervical Cancer Treated by Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy. *Am J Clin Oncol*. 2016 Dec;39(6):604-608. doi: 10.1097/COC.000000000000100.
- Xie L, Chu R, Wang K, Zhang X, Li J, Zhao Z, Yao S, Wang Z, Dong T, Yang X, Su X, Qiao X, Song K, Kong B. Prognostic Assessment of Cervical Cancer

Patients by Clinical Staging and Surgical-Pathological Factor: A Support Vector Machine-Based Approach. *Front Oncol.* 2020 Aug 5; 10:1353. doi: 10.3389/fonc.2020.01353.

Zhang H, Cheng C, Gao R, Yan Z, Zhu Z, Yang B, Chen C, Lv X, Li H, Huang Z. Rapid identification of cervical adenocarcinoma and cervical squamous cell carcinoma tissue based on Raman spectroscopy combined with multiple machine learning algorithms. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021 Mar; 33:102104. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102104.

Zhou S, Peng F. Patterns of metastases in cervical cancer: a population-based study. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020 Jul 1;13(7):1615-1623.