



<http://dx.doi.org/10.15448/1980-6108.2023.1.43033>

ARTIGO DE REVISÃO

Recentes avanços em biomarcadores para diagnóstico, prognóstico e avaliação terapêutica no câncer cervical

Recent advances in biomarkers for diagnosis, prognosis, and therapeutic evaluation in cervical cancer

Lucimara Rodrigues
Carobeli¹

orcid.org/0000-0003-3066-4708
lucimacarobeli@gmail.com

Eliane Papa Ambrosio
Albuquerque²

orcid.org/0000-0002-8874-6047
epaalbuquerque2@uem.br

Recebido em: 30 mar. 2022.

Aprovado em: 17 mar. 2023.

Publicado em: 22 maio, 2023.

Resumo

Objetivos: revisar os estudos clínicos acerca de biomarcadores para o câncer cervical publicados nos últimos 10 anos, com foco no diagnóstico, prognóstico e avaliação do tratamento.

Metodologia: as bases de dados *PubMed*, *Web of Science* e *Science Direct* foram pesquisadas utilizando os descritores "Uterine Cervical Neoplasms" e "Biomarkers". Foram selecionados os artigos originais publicados em inglês ou português, no período de 2011 a 2021. Após uma triagem pelos títulos e resumos dos artigos, aqueles relacionados ao objetivo do estudo foram lidos integralmente para a decisão final de inclusão na revisão. Os trabalhos que atenderam todos os critérios de seleção tiveram seus dados extraídos, principalmente, no que se refere ao tipo e objetivo do biomarcador proposto, população do estudo, tamanho da amostra, metodologia utilizada e principais desfechos obtidos.

Resultados: esta estratégia de busca e seleção resultou em 22 artigos publicados nos últimos 10 anos na temática de interesse. Ocorreu um grande empenho na investigação de biomarcadores séricos para o câncer cervical, com a vantagem de serem minimamente invasivos. Houve destaque para marcadores genéticos e moleculares, como aqueles voltados para a metilação do DNA, detecção de polimorfismos, padrões de expressão de micro-RNA e expressão de genes relacionados à proliferação, imortalização e invasão celular.

Conclusão: os dados reunidos encorajam a ampliação das pesquisas para aprimorar e validar a eficiência destes biomarcadores em grandes populações. É evidente o potencial dos biomarcadores como estratégia para melhorar o manejo do diagnóstico e o tratamento do câncer cervical, sendo que a utilização de marcadores genéticos parece ser o futuro dos biomarcadores para o câncer cervical.

Palavras-chave: neoplasias do colo do útero, biomarcadores tumorais, testes genéticos, detecção precoce de câncer.

Abstract

Aims: to review clinical studies on biomarkers for cervical cancer published in the last 10 years, focusing on the diagnosis, prognosis, and treatment evaluation.

Methods: PubMed, Web of Science, and Science Direct databases were searched using the descriptors "Uterine Cervical Neoplasms" and "Biomarkers". Original articles published in English or Portuguese from 2011 to 2021 were selected. After screening by the titles and abstracts of the articles, those related to the objective of the study were read in full for the final decision of inclusion in the review. The studies that met all the selection criteria had their data extracted, especially regarding the type and objective of the biomarker proposed, study population, sample size, methodology used, and main outcomes obtained.

Results: this search and selection strategy resulted in 22 articles published in the last 10 years on the topic of interest. There was a great effort to investigate serum biomarkers for cervical cancer, with the advantage of being minimally invasive.



Artigo está licenciado sob forma de uma licença
Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

¹ Universidade Estadual de Maringá (UEM), Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina, Maringá, PR, Brasil.

² Universidade Estadual de Maringá (UEM), Departamento de Biotecnologia, Biologia Celular e Genética, Maringá, PR, Brasil.

There was an emphasis on genetic and molecular markers, such as those focused on DNA methylation, detection of polymorphisms, expression patterns of microRNA, and expression of genes related to cell proliferation, immortalization, and invasion.

Conclusions: the data gathered encourage expanded research to improve and validate the efficiency of these biomarkers in large populations. The potential of biomarkers as a strategy to improve the management of cervical cancer diagnosis and treatment is evident, and the use of genetic markers appears to be the future of biomarkers for cervical cancer.

Keywords: uterine cervical neoplasms, tumor biomarkers, genetic testing, early detection of cancer.

Introdução

O câncer cervical (CC), também conhecido como câncer do colo do útero, é um sério problema de saúde entre as mulheres, principalmente, em países de baixa renda. Trata-se do quarto câncer mais frequentemente diagnosticado e a quarta causa de morte por câncer em mulheres, com uma estimativa de 604 mil novos casos e 342 mil mortes em todo o mundo no ano de 2020 (1). No Brasil, é o terceiro câncer mais comum entre as mulheres (com exceção do câncer de pele não melanoma), com uma estimativa de 16.710 novos casos e 6.596 mortes em decorrência da doença em 2020 (2).

O papilomavírus humano (HPV), vírus sexualmente transmissível mais comum no mundo, está relacionado ao desenvolvimento de 99% dos casos de CC. Dentre os HPV de alto risco carcinogênico, os tipos 16 e 18 são os mais prevalentes e mais frequentemente associados ao CC (3). Como resultado da infecção persistente pelo HPV, as células cervicais podem desenvolver displasia e evoluir para neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grau I, II e III. NIC e carcinomas *in situ* são restritos ao epitélio; no entanto, quando a lesão atravessa a lâmina basal, é chamada de carcinoma invasivo (4). As lesões também podem ser classificadas de acordo com o grau de progressão e regressão. NIC I ou apenas a infecção por HPV são descritos como lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL, do inglês *low-grade intraepithelial lesion*), enquanto NIC II, III e carcinomas *in situ* são descritos como lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL, do inglês *high grade squamous*

intraepithelial lesion) (5).

Os principais tipos de CC são o carcinoma de células escamosas (CCE) e o adenocarcinoma (AC). O CCE é definido como neoplasia epitelial maligna do colo uterino que rompe a membrana basal, infiltra o estroma adjacente e tem capacidade de metástase. O tempo de progressão da NIC para CCE varia entre 10 e 18 anos. É a neoplasia maligna mais frequente do colo uterino, representando 70% do total de casos, sendo o HPV-16 o mais associado a esse tipo de câncer (6).

Os AC são o segundo tipo mais comum de neoplasia maligna do colo do útero, correspondendo a cerca de 25% dos casos. A progressão do AC *in situ* para a forma invasiva leva entre cinco e 13 anos. Estudos apontam que pacientes com AC têm pior prognóstico do que aqueles com CCE no mesmo estágio e com o mesmo tamanho, devido à maior frequência de metástases. O HPV-18 é detectado em 40 a 60% dos casos de AC (7).

A detecção precoce e o tratamento das lesões pré-cancerosas evitam a progressão para o câncer. Nesse contexto, as principais ferramentas de diagnóstico têm sido a citologia e a histologia (4). O diagnóstico citológico, incluindo o teste de papanicolau e a citologia em meio líquido, é o método mais utilizado na rede de atenção básica por ser barato e eficaz (8). Recentemente, métodos moleculares para detectar sequências de ácido desoxirribonucleico (DNA) de HPV em amostras clínicas e determinar seu genótipo, foram introduzidos. O uso destes testes também pode oferecer oportunidade de autocoleta para mulheres que vivem em áreas remotas ou que relutam em se submeter ao exame ginecológico (9).

Um biomarcador tumoral é qualquer molécula presente ou produzida por células cancerosas ou outras células do corpo, em resposta ao câncer ou certas condições benignas, que fornece informações sobre um câncer, como o quão agressivo ele é e a provável resposta a determinado tipo de tratamento. Cada vez mais, marcadores genômicos encontrados nos próprios tumores e em fragmentos de tumor liberados em fluidos corporais estão sendo usados (10). Os marcadores tumorais circulantes podem ser quantificados no

sangue, urina ou outros fluidos corporais. Marcadores de tecido (ou células) são encontrados nos próprios tumores, normalmente em uma amostra coletada durante uma biópsia, e caracterizados por técnicas imuno-histoquímicas (11).

O biomarcador ideal deve apresentar especificidade, sensibilidade, boa relação custo-benefício, ser de rápido uso e robusto, a fim de possuir pouca variabilidade entre laboratórios e operadores. Ademais, ele tem que demonstrar valor clínico, além daqueles já disponíveis no momento do diagnóstico. Os candidatos a biomarcadores necessitam de validação clínica e para a maioria deles esse processo está apenas no começo, pois muitos dos pré-requisitos descritos anteriormente ainda não são cumpridos, o que faz com que os marcadores tumorais sejam limitados (12).

Diversos biomarcadores associados ao CC estão sendo investigados nos últimos anos. O diagnóstico e o prognóstico precisos em pacientes com CC podem auxiliar em decisões para a terapia apropriada, reduzir custos e procedimentos desnecessários. Apesar das modalidades de tratamento operatório e sistêmico agressivas, a perspectiva permanece desfavorável para pacientes com estágios avançados da doença (13). Portanto, é importante questionar outras abordagens e implementar biomarcadores no manejo geral do CC para possivelmente prever a resposta ao tratamento e avaliar de forma confiável o prognóstico geral. Adicionalmente, isso conduz a um tratamento individualizado e adequado às reais necessidades de cada paciente (14).

Diante da demanda de ampliar os biomarcadores disponíveis para o CC, foram revisados em literatura as recentes descobertas em biomarcadores para o CC, voltados para diagnóstico, prognóstico, estadiamento e avaliação do tratamento.

Métodos

Foi conduzida uma revisão integrativa da literatura, no período de junho a agosto de 2021, em que as bases de dados PubMed, Web of Science e Science Direct foram pesquisadas utilizando os Descritores em Ciências da Saúde

(DeCS) em inglês: "Uterine Cervical Neoplasms" e "Biomarkers". Os critérios de inclusão foram: artigos originais publicados em inglês ou português, no período de 2011 a 2021, disponíveis gratuitamente, nos quais houve avaliação do desempenho de biomarcadores para o CC em amostras clínicas. Foram excluídas revisões sistemáticas, livros, teses, dissertações, patentes e outros documentos, bem como trabalhos com amostras provenientes de animais e cultura de células. Os artigos recuperados foram reunidos em um *software* de gerenciamento de referências, onde foram identificados e excluídos os artigos em duplicata. Foi realizada uma triagem pelos títulos e resumos, para identificação dos trabalhos relacionados ao objetivo do estudo. Em seguida, os artigos foram lidos integralmente, para a decisão final de inclusão na revisão. Além disso, as referências dos artigos foram checadas a fim de recuperar publicações de interesse. Ao final, os trabalhos que atenderam todos os critérios de inclusão tiveram seus dados extraídos, principalmente no que se refere ao tipo e objetivo do biomarcador proposto, população do estudo, tamanho da amostra, metodologia utilizada e principais desfechos obtidos.

Resultados

Resultados da seleção

Para recuperar os recentes estudos desenvolvidos acerca da avaliação clínica de possíveis biomarcadores para o CC, conduzimos uma busca em bases de dados seguida por criteriosa seleção, que resultou em 22 artigos publicados nos últimos 10 anos (**Figura 1**).

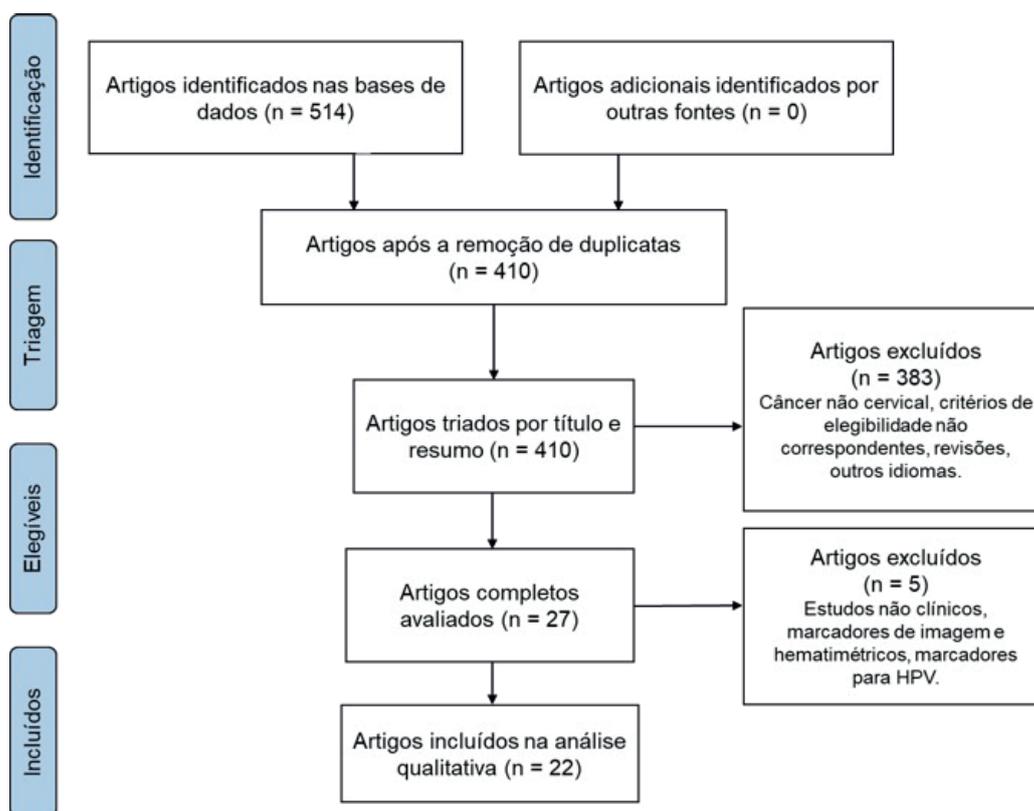


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos incluídos na revisão.

Com o avanço no entendimento da etiopatologia do CC e o expressivo número de casos e mortes relacionadas à doença, houve um aumento substancial na produção de trabalhos voltados para a descoberta, aprimoramento e avaliação de biomarcadores para o CC. Esses trabalhos podem ser agrupados de acordo com os objetivos do biomarcador proposto: auxílio no diagnóstico e estadiamento da doença, prognóstico, indicação e avaliação terapêutica.

Biomarcadores para o rastreamento e diagnóstico do câncer cervical

O rastreamento envolve a detecção da doença precoce ou de um estado pré-clínico em indivíduos sem sinais e sintomas, enquanto o diagnóstico refere-se à detecção da doença em indivíduos com sinais e sintomas ou até em estados avançados da doença (15). Na **Tabela 1** estão agrupados os biomarcadores para rastreamento e diagnóstico do CC, cujos principais achados serão destacados adiante.

TABELA 1 – Biomarcadores para rastreamento e diagnóstico do CC

Referência	Biomarcador	População de estudo	Desempenho
Brebi et al. (19)	Metilação dos genes <i>ZAR1</i> e <i>SFRP4</i> para diagnóstico de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino	161 amostras de epitélios normais, LSIL, HSIL e CC de pacientes recrutadas no Chile	A metilação de <i>ZAR1</i> e <i>SFRP4</i> aumentou proporcionalmente ao grau de lesão do colo uterino. <i>ZAR1</i> apresentou sensibilidade de 77,4% e especificidade de 80% para diferenciar amostras normais e tumorais. <i>SFRP4</i> mostrou uma sensibilidade de 71% e especificidade de 65%.

Kim et al. (22)	Metilação dos genes <i>ADCYAP1</i> , <i>PAX1</i> , <i>CADM1</i> e <i>MAL</i> no diagnóstico de CC	Amostras cervicais em meio líquido, de 205 pacientes recrutadas na Coreia	As sensibilidades de <i>ADCYAP1</i> , <i>PAX1</i> , <i>MAL</i> e <i>CADM1</i> metilados para detectar CC foram 79,2%, 75%, 70,8% e 52,1%, e as especificidades foram 92%, 94%, 94,7% e 94%, respectivamente.
Wang et al. (24)	Metilação do DNA para rastreamento do AC e CCE	57 amostras de AC, 68 CCE e 89 controles foram selecionados de pacientes na Holanda	Metilação de <i>SOX1</i> e <i>SOX14</i> foi a melhor combinação de alta especificidade e sensibilidade para ambos tipos de CC.
Ning et al. (27)	micro-RNA circulantes no plasma associados ao CC e lesões pré-câncer	451 participantes, incluindo 240 casos e 211 controles foram recrutados na China	6 micro-RNA: <i>hsa-miR-26b-5p</i> , <i>hsa-miR-146b-5p</i> , <i>hsa-miR-191-5p</i> , <i>hsa-miR-484</i> , <i>hsa-miR-574-3p</i> , <i>hsa-miR-625-3p</i> foram associados ao CC e NIC com precisão, sensibilidade e especificidade de 0,7218, 0,7343 e 0,7078, respectivamente.
Li et al. (14)	<i>KRT17</i> e <i>CRISP2</i> no diagnóstico do CC	24 amostras normais, 14 lesões NIC I, 22 lesões NIC II, 40 lesões NIC III e 28 de CC, provenientes de pacientes dos Estados Unidos	<i>KRT17</i> e <i>CRISP2</i> são expressos diferencialmente nos diversos estágios histológicos do CC. Pode ser útil para o diagnóstico histológico precoce de lesões pré-cancerosas cervicais.

AC: adenocarcinoma; **CC:** câncer cervical; **CCE:** carcinoma de células escamosas; **CRISP2**, proteína secretora rica em cisteína 2; **DNA**, ácido desoxirribonucleico **HSIL:** lesão intraepitelial escamosa de alto grau; **KRT17**, queratina 17; **LSIL:** lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; **NIC:** neoplasia intraepitelial cervical.

Sabe-se que a carcinogênese cervical é um processo complexo gerado por alterações genéticas e epigenéticas que podem afetar o controle do ciclo celular, levando à imortalidade celular (16). Muitos dos processos envolvidos em carcinogênese, como silenciamento de genes supressores de tumor, ativação de oncogenes, processos aberrantes do ciclo celular, defeitos no reparo do DNA e desregulação da apoptose, podem ser regulados por processos epigenéticos que envolvem mudança na expressão dos genes sem alteração da sequência de nucleotídeos (17). O mecanismo epigenético mais estudado é a metilação do DNA – em humanos ela ocorre na citosina que precede uma guanina –, conhecida como dinucleotídeos CpG, e envolve a adição de um grupo metil (CH₃) no carbono da posição 5 da citosina (18). A hipermetilação na região promotora de genes supressores de tumor é uma alteração clássica observada no processo carcinogênico, pode afetar vários genes envolvidos em vias metabólicas, como adesão celular, reparo de DNA, pontos de controle do ciclo celular e receptores nucleares (19), e apresenta uma utilidade

potencial na busca de novos biomarcadores de câncer, podendo oferecer uma nova alternativa no rastreamento cervical.

Nesse sentido, Brebi et al. (19) identificaram genes que diferem em sua expressão e metilação entre o tumor e o tecido normal. Verificou-se que os níveis de metilação da região promotora dos genes *ZAR1* e *SFRP4* aumentaram proporcionalmente ao grau de lesão do colo uterino. O *Zygoter Arrest 1* (*ZAR1*) é um gene essencial para a fertilidade feminina, pois atua na transição do oócito para embrião, mas poucos estudos avaliaram sua metilação em cânceres. A proteína *SFRP4* (proteína 4 relacionada ao *frizzled* secretada) está envolvida na diferenciação epidérmica e processo de apoptose e seu nível de metilação é alterado em vários tumores, como câncer oral, pancreático e CC (20). O uso de genes hipermetilados como biomarcadores de câncer apresenta várias vantagens, pois a molécula de DNA é estável e pode ser obtida de uma variedade de amostras. Além disso, técnicas como reação em cadeia da polimerase específica de metilação em tempo real específicas para metilação (MSP e qMSP,

respectivamente), cromatografia líquida de alto desempenho, eletroforese capilar de alto desempenho e *microarrays* de metilação (MeDIP-CHIP) são rápidas, precisas e eficientes para a detecção de genes hipermetilados (21).

A metilação de genes supressores de tumor também se mostrou um biomarcador promissor nos estudos de Kim et al., no qual as amostras de CC mostraram níveis de metilação aumentados para os genes da proteína de caixa pareada (PAX1), polipeptídeo ativador de adenilato ciclase 1 (ADCYAP1), proteína de diferenciação de células T (MAL) e molécula de adesão celular 1 (CADM1) (22). PAX1, MAL e CADM1 têm sido associados a genes supressores de tumor no CC e o silenciamento transcricional de ADCYAP1 por meio da hipermetilação do promotor também já foi relacionado ao desenvolvimento do CC (23). Com sensibilidade menor que 80%, a utilidade desses genes como única ferramenta de triagem seria limitada. Dessa forma, seu uso em combinação com um teste altamente sensível, como a detecção de DNA do HPV, poderia ser uma opção interessante de rastreamento para o CC (22).

Para identificar novos marcadores de metilação para a detecção precoce de AC e CCE, Wang et al. fizeram uma triagem de metilação do DNA em tecidos tumorais e normais do colo do útero (24). Em ambos os tipos de CC, a hipometilação foi mais frequente do que a hipermetilação. Entretanto, esta última é mais facilmente traduzida em ensaios MSP, que podem ser implementados como testes de diagnóstico clínico. Foram identificados 50 genes hipermetilados no CC, os cinco principais (GFRA1, SLC6A5, SOX1, SOX14, TBX20) tiveram seu potencial diagnóstico avaliado em pacientes com CC, destes SOX1 foi o mais sensível, enquanto SLC6A5 e TBX20 foram os mais específicos. Este estudo mostra que a maioria das vias afetadas pela hipermetilação no CCE também foram afetadas no AC, indicando que vias semelhantes são desreguladas pela hipermetilação durante a carcinogênese, independentemente do subtipo histológico de câncer.

Ainda em relação a testes genéticos, destacam-se os microácidos ribonucleicos (micro-

-RNA), pequenos RNA reguladores (cerca de 22 nucleotídeos) que participam de processos fisiológicos e patológicos, inibindo ou degradando RNA mensageiros de genes-alvo (25). Os micro-RNA podem ser diferencialmente expressos em uma variedade de cânceres, sendo encontrados nos tecidos, líquido extracelular e no sangue, por isso são biomarcadores tumorais não invasivos muito promissores (26). No estudo de Ning et al., seis micro-RNA (hsa-miR-26b-5p, hsa-miR-146b-5p, hsa-miR-191-5p, hsa-miR-484, hsa-miR-574-3p, hsa-miR-625-3p) foram associados ao CC e NIC, e sua eficácia foi moderada e estável (27). Os micro-RNA têm papéis importantes na infecção por HPV, no início, desenvolvimento e progressão do CC (28), e estão envolvidos na proliferação celular, regulação do ciclo celular, angiogênese, apoptose, migração celular e invasão (29).

Através de uma varredura no banco de dados *Gene Expression Omnibus* (GEO) do *National Center of Biotechnology Information* (NCBI), foram encontrados genes relacionados ao CC para formar um painel a ser avaliado por imuno-histoquímica em tecidos normais e cancerosos. Foram encontradas boa reprodutibilidade e consistência dos genes queratina 17 (KRT17) e proteína secretora rica em cisteína 2 (CRISP2), tornando-os bons candidatos a biomarcadores (14). A análise combinada da expressão de KRT17 e CRISP2 em níveis genéticos e proteicos pode melhorar a precisão do diagnóstico e diferenciar graus histológicos do CC. KRT17 é um marcador de células-tronco, sua expressão está correlacionada com o aumento do grau de lesão cervical e encontra-se negativo nos tecidos normais. Esse gene também já foi associado ao recrutamento de células imunes efetoras para epitélios cervicais com lesão (30), é altamente expresso em lesões escamosas pré-malignas e malignas do colo do útero (31), com níveis diferentes de expressão em AC e CCE (32). Já a CRISP2, fortemente expressa nos tecidos reprodutivos masculinos (33), neste estudo foi menos expressa em HSIL do que em outros graus histológicos, sendo então um biomarcador específico de baixa expressão para HSIL.

Biomarcadores de prognóstico

Os marcadores prognósticos fornecem informações sobre o provável resultado após o diagnóstico de uma doença, eles podem ajudar a monitorar a doença, detectar recidivas, evi-

tar o subtratamento de pacientes com doença agressiva e o tratamento excessivo daqueles com doença menos grave (11). Os marcadores de prognóstico do CC estudados recentemente podem ser visualizados na **Tabela 2**.

TABELA 2 – Biomarcadores para prognóstico do CC

Referência	Biomarcador	População de estudo	Desempenho
Escobar-hoyos et al. (31)	KRT17 no diagnóstico e prognóstico do CC e lesões precursoras	124 amostras provenientes de pacientes dos Estados Unidos	A expressão de KRT17 foi aumentada em HSIL e CC, e pode ajudar a identificar pacientes com maior risco de mortalidade por CC.
Zhu et al. (34)	Expressão da RRBp1 no prognóstico de CC	Conduzido na China com 96 amostras de tecido de CC para imuno-histoquímica e 36 amostras para análise por Western blot e qRT-PCR	Alta expressão de RRBp1 foi relacionada ao estágio do câncer, metástase de linfonodo e menor sobrevida global.
Li et al. (36)	Níveis séricos de KLK7 para diagnóstico e prognóstico de CC	78 pacientes com CC primário acompanhados por 5 anos na China	A sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo de KLK7 foram 75,6, 80,2, 77,6 e 78,4%, respectivamente, para identificar um paciente com CC. Níveis séricos elevados foram correlacionados com pior prognóstico.
Park et al. (38)	micro-RNA-944 associado ao prognóstico de CC	116 amostras de tecidos cervicais provenientes de pacientes da Coreia	A expressão de micro-RNA-944 foi maior nos tecidos de CC e regulada positivamente em tecidos que expressam os genes E6 e E7 do HPV. micro-RNA-944 mostrou associação com pior prognóstico da doença.
Song et al. (41)	Expressão de IL-1a e IL-6 relacionadas a parâmetros clínico-patológicos e ao prognóstico do CC.	Conduzido na China com 105 amostras de tecidos de CC e seus tecidos adjacentes pareados como amostras normais	IL-1a e IL-6 foram mais expressas no tecido tumoral e correlacionadas com o tamanho do tumor, classificação histológica da doença, metástase e menor taxa de sobrevida.
Song et al. (44)	Expressão de SDF-1 e NF-kB como marcador de prognóstico no CC	Conduzido na China com 105 amostras de tecidos de CC e seus tecidos adjacentes pareados como amostras normais	SDF-1 e NF-kB foram mais expressos no tecido tumoral e correlacionadas com pior prognóstico da doença.
Talarico et al. (48)	Expressão da proteína SOD2 no prognóstico do CC em estágio IIIB.	55 amostras de tecidos provenientes de pacientes recrutadas no Brasil	A expressão elevada de SOD2 está associada à recidiva sistêmica e menor tempo de sobrevida global.
Yang; Xia, (50)	LUCAT1 expresso no sangue e células de CC como marcador do seu prognóstico	Foram selecionados 67 pacientes com CC e 60 pacientes saudáveis na China	LUCAT1 foi altamente expresso no sangue periférico e tecidos de CC e relacionado à diferenciação do câncer, estágio patológico e metástase. Sua sensibilidade foi de 67,16% e especificidade 98,33%.

Zhang; Liu; Zheng, (51)	Expressão de ADAMTS18 como marcador de prognóstico no CC	Conduzido na China com 28 amostras de tecidos normais, 35 tecidos de CC primário e 29 de CC com metástase.	Os níveis de expressão de ADAMTS18 diminuíram gradualmente do estágio inicial para o estágio final do CC e foi associado a pior prognóstico e menor tempo de sobrevida.
Zhao et al. (53)	micro-RNA-20a e micro-RNA-203 séricos como preditores de metástases no CC	80 pacientes com CC estágio I-IIA e 20 indivíduos controles saudáveis recrutados na China	O nível de micro-RNA-20a circulante pode distinguir pacientes com CC com metástase de linfonodos de pacientes não metastáticos.

CC: câncer cervical; **HSIL:** lesão intraepitelial escamosa de alto grau; **IL:** interleucina; **KLK7,** calicreína tecidual humana 7; **KRT17,** queratina 17; **RRBP1;** proteína 1 de ligação ao ribossomo do retículo endoplasmático; **SDF-1,** fator 1 derivado de células estromais ; **SOD:** superóxido dismutase.

Mais uma vez a proteína queratina (KRT4 e KRT17) foi identificada como candidata a biomarcador para o CC (31). A expressão de *KRT4* se mostrou diminuída no CCE. Em contraste, a expressão de KRT17 foi superior em HSIL e CCE em comparação com amostras normais e LSIL, estando associada à baixa sobrevida de pacientes com CCE.

A proteína 1 de ligação ao ribossomo do retículo endoplasmático (RRBP1) é uma proteína de transporte com uma sequência altamente conservada e pode estar relacionada à proliferação celular. O estudo de Zhu et al. (34), mostrou que RRBP1 é altamente expresso nos tecidos de CCE, sendo um fator prognóstico independente, correlacionado ao estágio do câncer e ocorrência de metástases em linfonodos.

As proteínas da família calicreína são secretadas principalmente por células epiteliais e estão envolvidas em vários processos fisiológicos, incluindo remodelação da matriz extracelular, descamação da pele, processamento de pró-hormônios, plasticidade neural, ativação de fatores de crescimento, digestão de proteínas de ligação ao fator de crescimento e equilíbrio eletrolítico (35). Li et al. (36) identificaram que a calicreína tecidual humana 7 (KLK7) é superexpressa no CC e pode ser um fator importante na progressão do tumor, associada ao estágio da doença, metástases de linfonodos e invasão do estroma.

O micro-RNA-944 está localizado no intron do gene da proteína tumoral p63 e parece funcionar ora como oncogene, ora como supressor de tumor, a depender da origem e do tipo de câncer

(37). No estudo de Park et al. (38), o micro-RNA-944 foi altamente expresso em tecidos de CC e associado ao estágio da doença, metástase de linfonodo, tamanho do tumor e baixa sobrevida. Além disso, sua maior expressão também parece estar relacionada à infecção por HPV e aos processos carcinogênicos desencadeados pelos genes virais *E6* e *E7*.

A interleucina 1 (IL-1) é uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel importante no crescimento tumoral e metástase (39). A interleucina 6 (IL-6) é produzida por muitos tipos de células, como fibroblastos, células do sistema imunológico e algumas células tumorais (40). Há evidências de que ambas desempenham papéis cruciais na iniciação, desenvolvimento e metástase do câncer (39, 40). O papel final da IL-1a e da IL-6 no CC permanece obscuro, no entanto, sua expressão se mostrou significativa na detecção e indicação do seu prognóstico, estando associadas à progressão, invasão e metástase do CC (41). Além disso, a taxa de sobrevida de pacientes com expressão negativa de IL-1a ou IL-6 foi significativamente melhor do que a de pacientes com expressão positiva (41).

O fator 1 derivado de células estromais (SDF-1) é uma citocina quimioatrativa que desempenha papéis cruciais no crescimento celular, apoptose, invasão e metástase de muitos tipos de tumor (42). A inflamação crônica está relacionada com o início e a progressão do CC, sendo o fator nuclear kappa (NF- κ B) responsável pela atividade de diversas citocinas associadas à essa inflamação (43). Song et al. (44) investigaram esses dois parâ-

metros como marcadores para o CC e concluíram que os níveis de expressão de SDF-1 e NF-B no CC são maiores do que nos tecidos adjacentes. A expressão de SDF-1 está correlacionada com o tamanho e o estágio do tumor e, a expressão de NF-B além dos anteriores, também está correlacionada com metástase de linfonodos. Os pacientes com expressão positiva desses marcadores tendem a ter um tempo de sobrevivência menor do que os pacientes com expressão negativa, indicando sua possível utilização como marcador de prognóstico no CC.

A família das metaloenzimas superóxido dismutase (SOD) é muito importante na defesa antioxidante. A isoforma SOD2 presente nas mitocôndrias celulares é essencial para a sobrevivência de organismos aeróbios (45), e o gene que a codifica possui expressão diferencial em associação a processos inflamatórios em células com HPV (46). Além disso, sabe-se que a proteína SOD2 é expressa diferencialmente de acordo com a gravidade da neoplasia epitelial cervical (47). Talarico et al. (48) identificaram que a alta expressão de SOD2 se correlaciona com a recorrência, a metástase e a maior mortalidade pelo CC. Isso mostra que SOD2 está associada a um prognóstico muito pessimista para o CC.

Adicionalmente, em relação a biomarcadores baseados em RNA, temos os LncRNA, um tipo de RNA não codificador com mais de 200 nucleotídeos, que desempenha um papel importante em muitas atividades biológicas, como efeito de compensação de dose, regulação epigenética, do ciclo celular e da diferenciação celular (49). Foi demonstrado que o LncRNA LUCAT1 pode estar relacionado à ocorrência de CC e o prognóstico da doença foi pior nos pacientes com alta expressão, ao longo de três anos de acompanhamento (50). Acredita-se que a detecção de LUCAT1 no sangue pode vir a ser usada como um marcador para detecção de CC inicial, avaliação da gravidade e provável desfecho da doença.

Alguns marcadores podem estar diminuídos na doença tumoral, como é o caso da proteína

ADAMTS18, que foi encontrada em baixos níveis em pacientes com CC, e sua diminuição está correlacionada com a pior evolução da doença, estágios avançados, metástase e menor sobrevivência (51). Essa proteína pertence a uma família de desintegrinas e metaloproteinases, que desempenham papéis importantes na progressão e metástase de diferentes tipos de câncer (52).

Os micro-RNA podem ter seus níveis séricos avaliados visando especificamente detectar metástases de forma menos invasiva. Zhao et al. (53) descobriram que a expressão aumentada do micro-RNA-20a pode ser um marcador sensível e específico para diferenciar pacientes de CC com metástase em linfonodos.

Biomarcadores para escolha e avaliação do tratamento

Os marcadores preditivos da terapia identificam prospectivamente a resposta provável ou a resistência a um tratamento. Eles são importantes no tratamento de pacientes com câncer, pois, muitas vezes, pacientes com o mesmo tipo histológico de malignidade respondem de maneira muito diferente a determinado medicamento (54). Muitas das novas terapias têm altos custos e em contrapartida têm eficácia apenas em uma minoria de pacientes, o que ressalta a importância de se ter marcadores preditivos precisos.

Há também marcadores tumorais utilizados no acompanhamento pós-operatório. Em várias situações, níveis séricos de marcadores de câncer podem prever a presença de doença recorrente ou metastática precoce, ou seja, antes dos achados clínicos ou radiológicos. A detecção precoce de doença recorrente ou metastática permite o início do tratamento e aumenta a chance de cura (55). Na **Tabela 3** estão agrupados os biomarcadores para direcionamento e avaliação do tratamento do CC – a seguir serão discutidas suas principais implicações clínicas.

TABELA 3 – Biomarcadores para escolha e avaliação do tratamento do CC.

Referência	Biomarcador	População de estudo	Desempenho
Braicu et al. (57)	VEGFR1 como marcador sérico para prognóstico após radioquimioterapia com cisplatina ou carboplatina e paclitaxel.	68 pacientes com CC tratados em um estudo de fase III na Alemanha	Maior expressão de VEGFR1 foi associada a maior risco de linfonodos positivos ou invasão linfática, bem como a pior sobrevida global após tratamento.
Li et al. (58)	CA125, CA153, CYFRA 21-1, SCC, CRP, IL-10, IL-6, IL-8, MCP-1, TNF-, NSE e ALB como marcadores séricos para prognóstico do CC e desfecho pós-tratamento.	Estudo retrospectivo na China incluindo 60 pacientes com estágio I e II de CC.	As concentrações séricas de CA125, CA153, CYFRA 21-1, SCC, CRP, IL-10, IL-6, IL-8, MCP-1 e TNF- foram maiores no CC do que nos controles, enquanto NSE e ALB diminuíram em pacientes com CC. CA153, SCC e TNF- elevados antes do tratamento foram associados ao aumento da mortalidade por CC.
Zhang et al. (62)	Expressão de survivina, Ki67 e VEGF no prognóstico do CC tratado com paclitaxel e carboplatina.	117 amostras de CCE provenientes da China	Alta expressão de survivina foi correlacionada com o grau patológico do CC e pior prognóstico após quimioterapia neoadjuvante.
Chen et al. (69)	polimorfismo C1772T e G1790A do gene HIF-1 alfa como preditor da resposta à quimioterapia neoadjuvante à base de platina e cirurgia radical	162 pacientes com CC em estágio IB2 a IIB submetidas ao tratamento na China	Houve associação entre polimorfismos de C1772T e resposta favorável à quimioterapia à base de platina.
Chen et al. (70)	Peptídeos séricos TKT, FGA e APOA1 para prognóstico de CC após cirurgia	39 pacientes com CC antes da cirurgia, 28 pacientes com CC após a cirurgia e 50 pacientes saudáveis, conduzido na China	A expressão de TKT e FGA em tecidos de CC pré-operatórios foi maior do que em controles normais, mas em tecidos pós-operatórios foi próxima à de controles normais.
Ye et al. (72)	SCC-Ag como marcador de prognóstico no CC após histerectomia radical	Conduzido na China com 92 pacientes acompanhadas por até 7 meses após a cirurgia	SCC-Ag elevado antes da cirurgia está relacionado a gravidade da doença e diminui drasticamente após o procedimento, indicando sua provável efetividade.
Ryu et al. (74)	Expressão de ERCC1 como preditor da resposta ao tratamento com quimioterapia à base de platina	Estudo retrospectivo com 32 pacientes com CC recorrente ou metastático e tratadas com platina na Coreia do Sul	Pacientes com ERCC1 baixo têm taxa de resposta ao tratamento e controle da doença maior do que os pacientes com ERCC1 alto.

CC: câncer cervical; CYPRA 21-1, antígeno 21-1 do fragmento de citoqueratina 19; ERCC1, proteína de reparo por excisão de DNA 1; HIF, fator de indução de hipóxia; IL: interleucina; SCC-Ag, antígeno do carcinoma de células escamosas; TNF-; fator de necrose tumoral alfa; VEGFR: receptor para fator de crescimento endotelial vascular.

Diversos estudos *in vivo* e *in vitro* indicam que os tumores com superexpressão de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) são caracterizados por um comportamento mais

agressivo (56). Braicu et al. (57) avaliaram os níveis de diferentes citocinas e seu papel preditivo para o resultado clínico em pacientes com CC avançado após histerectomia e tratamento

experimental com radioquimioterapia. Níveis circulatórios elevados de receptores para VEGF (VEGFR1) foram associados a um maior potencial metastático no CC. Atualmente, não existem ferramentas de diagnóstico pré-operatório para envolvimento de linfonodos. Assim, a identificação de um biomarcador preditivo para o envolvimento dos linfonodos é de importância clínica, e pode auxiliar na indicação cirúrgica e necessidade de tratamento adjuvante (57).

Li et al. (58) avaliaram a significância de biomarcadores séricos pré-tratamento do CC na previsão de resultados no período de dois anos após cirurgia, quimiorradioterapia ou combinação de ambos. Concentrações séricas elevadas de fator de necrose tumoral alfa (TNF-), antígeno do carcinoma de células escamosas (SCC-Ag) e antígeno de carboidrato 153 (CA153) antes da terapia foram associadas com pior prognóstico e maior mortalidade em pacientes com CC em estágio I e II. CA153 é o antígeno semelhante à mucina e se encontra aumentado nos cânceres de mama, ovário, endométrio e pulmão (59). O SCC-Ag apresenta concentrações aumentadas no pré-tratamento em 28-88% dos pacientes com CC e está associado ao estágio e tamanho do tumor, invasão do estroma e vasos linfáticos (60). O TNF- está envolvido na inflamação e promove a migração de células do CC, indicando um papel importante na sua progressão e metástase (61). O uso combinado desses três biomarcadores permitiria uma estratificação de risco e avaliação dos possíveis desfechos em pacientes com CC, fornecendo informações importantes para a definição de estratégias de tratamento. Entretanto, neste estudo não foi realizada a correlação dos biomarcadores com os desfechos após cada tipo de tratamento realizado.

Já foi investigada a correlação da expressão de survivina com o prognóstico de pacientes com CCE tratados com paclitaxel e carboplatina. Sua maior expressão foi associada à doença em estágio avançado e, também, à maior expressão de outros marcadores como VEGF e Ki67. A eficácia do tratamento foi negativamente correlacionada com a expressão de survivina (62).

Portanto, a expressão de survivina pode ser um marcador de prognóstico em CCE após quimioterapia neoadjuvante. A survivina é um membro da família dos inibidores da apoptose. Ela pode ser detectada na maioria dos tumores e está intimamente relacionada ao mau prognóstico do CC e à resistência à quimioterapia, especialmente, à base de paclitaxel (63).

Sabe-se que a hipóxia tumoral está envolvida na resistência à quimioterapia e à radioterapia, bem como no fenótipo do tumor maligno, envolvendo aumento da taxa de crescimento do tumor, invasão e metástase (64). No microambiente hipóxico, uma via de sinalização envolvendo um regulador da resposta celular à hipóxia, denominado fator de indução de hipóxia (HIF), é ativada. O HIF-1 consiste em uma subunidade HIF-1b expressa constitutivamente e uma subunidade HIF-1a regulada por oxigênio (65). HIF-1a regula a adaptação celular à hipóxia e ativa genes associados ao metabolismo energético, angiogênese, proliferação e diferenciação (66). Além disso, é altamente expressa no CC e tem influência no seu prognóstico (67,68). Dois locais de polimorfismo de nucleotídeo único, C1772T e G1790A, do gene que codifica HIF-1a causam aumento da sua atividade transcricional e foram investigados como possíveis biomarcadores para a resposta quimioterápica de pacientes com CC localmente invasivo que receberam quimioterapia neoadjuvante e cirurgia radical (69). Os tumores tiveram diferenciação pior em pacientes que tinham a variante C1772T. Houve associação entre polimorfismos de C1772T e resposta favorável à quimioterapia à base de platina, com chance aumentada de resposta ao tratamento em pacientes com o genótipo citosina/citosina (C/C) *versus* o genótipo citosina/timina (C/T).

Chen et al. (70) utilizaram a análise proteômica para descobrir marcadores séricos de prognóstico do CC e fornecer uma referência confiável para escolha do tratamento cirúrgico. A expressão de dois peptídeos, TKT e FGA, após a operação foi menor do que antes da operação, chegando próximo aos níveis normais após o procedimento, indicando que estes podem ser biomarcadores

para o prognóstico cirúrgico de pacientes com CC. O TKT, enzima crucial na via não oxidativa da via da pentose fosfato, é importante para o crescimento do câncer, incluindo CC (71). FGA refere-se ao fibrinogênio humano sintetizado no fígado, e é uma variável importante considerando que a hiperfibrinogenemia e a trombocitose ocorrem em pacientes oncológicos e contribuem para o crescimento, progressão e metástase das células cancerosas (70).

SCC-Ag é um dos biomarcadores mais estudados e aplicados para auxiliar a conduta clínica, principalmente no CCE. Entretanto, poucos estudos investigaram a mudança dinâmica nos níveis séricos de SCC-Ag durante o tratamento, desde a cirurgia até as terapias adjuvantes. Por isso, Ye et al. (72) monitoraram os níveis de SCC-Ag em pacientes durante e após o tratamento para determinar suas implicações clínico-patológicas. SCC-Ag se mostrou um excelente marcador do prognóstico do CC após cirurgia, seu nível antes da cirurgia foi relacionado ao estágio da doença, invasão do estroma e, felizmente, diminuiu drasticamente após a cirurgia.

Como discutimos anteriormente, o CC metastático ou recorrente continua sendo uma das principais causas de morte feminina. Os pacientes afetados geralmente recebem quimioterapia paliativa com derivados de platina, mas o prognóstico é extremamente ruim (73). Portanto, biomarcadores que predizem desfechos após o tratamento com derivados de platina são de grande importância para estes pacientes. O reparo eficaz do DNA confere resistência à cisplatina, sendo o gene codificador da proteína de reparo por excisão de DNA (ERCC1), crucial neste contexto e por ser menos expresso nos tecidos do CC pode emergir como um excelente preditor da resposta ao tratamento à base de platina (74).

Biomarcadores aplicados na prática clínica

Atualmente, algumas opções de biomarcadores vêm sendo implementadas para a complementação do seguimento de pacientes com CC. O SCC-Ag é o marcador sérico para CCE mais

utilizado. Encontra-se elevado em 20% a 60% dos pacientes com CC em estágio inicial, sendo que níveis anormais de SCC-Ag estão presentes em 64% dos pacientes com CCE e 25% daqueles com AC (75). Além disso, o SCC-Ag aumenta em pacientes com recorrência do tumor (76). Portanto, SCC-Ag é um biomarcador com diversas funções e capacidade de auxiliar no diagnóstico, prognóstico e tratamento do CC.

O antígeno cancerígeno 125 (CA-125) é um marcador de tumor ginecológico e doença endometrial, seus níveis elevados no sangue e secreções vaginais podem ser usados para detecção de lesões pré-cancerosas e são relacionados a um estágio mais avançado do CC, podendo estar alterados tanto no AC como no CCE (77).

O antígeno do câncer 19-9 (CA19-9) indica mau prognóstico em diferentes tipos de câncer, pode detectar precocemente uma recidiva tumoral em pacientes com CC após radioterapia (75) e seus níveis são mais elevados em pacientes com AC do que naqueles com CCE (78).

O antígeno 21-1 do fragmento de citoqueratina 19 (CYFRA 21-1) pode ser útil como um marcador prognóstico para CC (79). Seus níveis aumentados se correlacionam com o estadiamento do CC e após o tratamento indicam a presença de tecido tumoral residual que pode ser usado para prever a recorrência da doença e pode ser útil para pacientes com SCC-Ag indetectável no soro (80).

Os biomarcadores p16 e Ki-67 têm sido utilizados como ferramentas auxiliares no diagnóstico de displasias associadas ao HPV. Sua pesquisa por meio de imuno-histoquímica pode diferenciar pacientes que possuem células do colo do útero em transformação para malignidade das que possuem apenas alterações transitórias (81). Na detecção de NIC II ou maior grau, esses marcadores têm apresentado alta sensibilidade e especificidade, e podem minimizar a carga psicológica e os gastos com procedimentos para tratar lesões com baixa probabilidade de evoluírem para CC (82).

Considerações finais

Os biomarcadores podem ser extremamente

úteis na triagem, diagnóstico e prognóstico do CC, avaliação da resposta à terapia e detecção precoce de recorrência após tratamento. Sendo a detecção precoce do CC um dos aspectos mais importantes na determinação do prognóstico, tempo de sobrevivência e taxa de cura, somado às limitações de desempenho e coleta da amostra dos testes atuais, como papanicolau e detecção do HPV-DNA, torna-se ainda mais relevante e, ao mesmo tempo desafiador, o desenvolvimento de novos biomarcadores para o CC.

O presente estudo possui algumas limitações. Os resultados descritos são baseados em artigos encontrados em três bases de dados, restritos aos idiomas inglês e português, portanto tais restrições podem ter influenciado os achados obtidos. Além disso, a maioria dos biomarcadores foram avaliados em pequenas populações de países específicos e podem não apresentar o mesmo desempenho globalmente, necessitando de cautela e estudos complementares para permitir sua generalização a toda a população.

Relatamos dados importantes para o conhecimento atual e direcionamento para futuros estudos em biomarcadores para o CC. Encorajamos pesquisas para aprimorar e validar a detecção destes biomarcadores em grandes ensaios clínicos com diferentes populações, principalmente, voltados para análises séricas, como um método menos invasivo e de grande precisão, e destacamos o advento das análises genéticas, com grande potencial para ser uma tecnologia amplamente utilizada no futuro dos biomarcadores para o CC.

Notas

Apoio financeiro

Este estudo não recebeu apoio financeiro de fontes externas.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesses relevantes ao conteúdo deste estudo.

Contribuições dos autores

Todos os autores fizeram contribuições substanciais para concepção, ou delineamento, ou aquisição, ou análise ou interpretação de dados; e redação do trabalho ou revisão crítica; e aprovação final da versão para publicação.

Disponibilidade dos dados e responsabilidade pelos resultados

Todos os autores declaram ter tido total acesso aos dados obtidos e assumem completa responsabilidade pela integridade destes resultados.

Referências

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
3. Castellsagué X, Diaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: Implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):303-15. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj067>
4. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(1):1-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003>
5. Woodman C, Collins S, Young L. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(1):11-22. <https://doi.org/10.1038/NRC2050>
6. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, De Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:16086. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.86>
7. Berrington de González A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2004;90(9):1787-91. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601764>
8. Koss LG, Gompel C. Introdução à Citopatologia Ginecológica com Correlações Histológicas e Clínicas. 1st ed. São Paulo: Roca; 2006.

9. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva; 2021 Jul.
10. Bettgowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med.* 2014;6(224):224ra24. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007094>
11. Duffy M. Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. *Med Princ Pract.* 2013;22(1):4-11. <https://doi.org/10.1159/000338393>
12. Kori M, Yalcin Arga K. Potential biomarkers and therapeutic targets in cervical cancer: Insights from the meta-analysis of transcriptomics data within network biomedicine perspective. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200717>
13. Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Landoni F, Zola P, Cosio S, et al. The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(6):513-6.
14. Li Z, Chen J, Zhao S, Li Y, Zhou J, Liang J, et al. Discovery and validation of novel biomarkers for detection of cervical cancer. *Cancer Med.* 2021;10(6):2063-74. <https://doi.org/10.1002/CAM4.3799>
15. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. 3rd ed. Stewart BW, Wild CP, Bray F, Forman D, Ohgaki H, Straif K, et al., editors. International Agency for Research on Cancer; 2014.
16. Szalmás A, Kónya J. Epigenetic alterations in cervical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2009;19(3):144-52. <https://doi.org/10.1016/J.SEMCANCER.2009.02.011>
17. Taby R, Issa J. Cancer epigenetics. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(6):1-12. <https://doi.org/10.3322/CAAC.20085>
18. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1148-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA072067>
19. Brebi P, Hoffstetter R, Andana A, Ili CG, Saavedra K, Viscarra T, et al. Evaluation of ZAR1 and SFRP4 methylation status as potentials biomarkers for diagnosis in cervical cancer: exploratory study phase I. *Biomarkers.* 2014;19(3):181-8. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2013.867535>
20. Pannone G, Bufo P, Santoro A, Franco R, Aquino G, Longo F, et al. WNT pathway in oral cancer: epigenetic inactivation of WNT-inhibitors. *Oncol Rep.* 2010; 24(4):1035-41. <https://doi.org/10.3892/OR.2010.103521>
21. Mulero-Navarro S, Esteller M. Epigenetic biomarkers for human cancer: the time is now. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;68(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/J.CRITREVONC.2008.03.001>
22. Kim M-K, Lee I-H, Lee K-H, Lee YK, So KA, Hong SR, et al. DNA methylation in human papillomavirus-infected cervical cells is elevated in high-grade squamous intraepithelial lesions and cancer. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(2):e14. <https://doi.org/10.3802/JGO.2016.27.E14>
23. Jung S, Yi L, Jeong D, Kim J, An S, Oh T, et al. The role of ADCYAP1, adenylate cyclase activating polypeptide 1, as a methylation biomarker for the early detection of cervical cancer. *Oncol Rep.* 2011;25(1):245-52. <https://doi.org/10.3892/OR.00001067/HTML>
24. Wang R, Leeuwen RW, Boers A, Klip HG, Meyer T, Steenbergen RDM, et al. Genome-wide methylome analysis using MethylCap-seq uncovers 4 hypermethylated markers with high sensitivity for both adeno- and squamous-cell cervical carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(49):80735-50. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.12598>
25. Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev.* 2011;91(3):827-87. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00006.2010>
26. Li M, Li J, Ding X, He M, Cheng SY. microRNA and Cancer. *AAPS J.* 2010;12(3):309-317. <https://doi.org/10.1208/S12248-010-9194-0>
27. Ning R, Meng S, Wang L, Jia Y, Tang F, Sun H, et al. 6 Circulating miRNAs can be used as Non-invasive Biomarkers for the Detection of Cervical Lesions. *J Cancer.* 2021;12(17):5106-13. <https://doi.org/10.7150/jca.51141>
28. Berti FCB, Salviano-Silva A, Beckert HC, de Oliveira KB, Cipolla GA, Malheiros D. From squamous intraepithelial lesions to cervical cancer: Circulating microRNAs as potential biomarkers in cervical carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2019;1872(2):188306. <https://doi.org/10.1016/J.BBCAN.2019.08.001>
29. Liu SS, Chan KKL, Chu DKH, Wei TN, Lau LSK, Ngu SF, et al. Oncogenic microRNA signature for early diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Mol Oncol.* 2018;12(12):2009-2022. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12383>
30. Depianto D, Kerns ML, Dlugosz AA, Coulombe PA. Keratin 17 promotes epithelial proliferation and tumor growth by polarizing the immune response in skin. *Nat Genet.* 2010;42(10):910-4. <https://doi.org/10.1038/NG.665>
31. Escobar-Hoyos LF, Yang J, Zhu J, Cavallo JA, Zhai H, Burke S, et al. Keratin 17 in premalignant and malignant squamous lesions of the cervix: proteomic discovery and immunohistochemical validation as a diagnostic and prognostic biomarker. *Mod Pathol.* 2014;27(4):621-30. <https://doi.org/10.1038/MODPATHOL.2013.166>
32. Kim YW, Bae SM, Kim YW, Park DC, Lee KH, Liu HB, et al. Target-based molecular signature characteristics of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Int J Oncol.* 2013;43(2):539-47. <https://doi.org/10.3892/IJO.2013.1961>

33. Da Ros VG, Muñoz MW, Battistone MA, Brukman NG, Carvajal G, Curci L, et al. From the epididymis to the egg: participation of CRISP proteins in mammalian fertilization. *Asian J Androl.* 2015;17(5):711-5. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.155769>
34. Zhu J, Zhao R, Xu W, Ma J, Ning X, Ma R, et al. Correlation between reticulum ribosome-binding protein 1 (RRBP1) overexpression and prognosis in cervical squamous cell carcinoma. *Biosci Trends.* 2020;14(4):279-84. <https://doi.org/10.5582/BST.2020.03136>
35. Zhang Y, Bhat I, Zeng M, Jayal G, Wazer DE, Band H, et al. Human kallikrein 10, a predictive marker for breast cancer. *Biol Chem.* 2006;387(6):715-21. <https://doi.org/10.1515/BC.2006.090>
36. Li W, Zhao Y, Ren L, Wu X. Serum human kallikrein 7 represents a new marker for cervical cancer. *Med Oncol.* 2014;31(10):1-6. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0208-0>
37. Wen L, Li Y, Jiang Z, Zhang Y, Yang B, Han F. miR-944 inhibits cell migration and invasion by targeting MACC1 in colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2017;37(6):3415-22. <https://doi.org/10.3892/OR.2017.5611>
38. Park S, Kim J, Eom K, Oh S, Kim S, Kim G, et al. microRNA-944 overexpression is a biomarker for poor prognosis of advanced cervical cancer. *BMC Cancer.* 2019; 19(1):419. <https://doi.org/10.1186/S12885-019-5620-6>
39. Liu Q, Russell MR, Shahriari K, Jernigan DL, Lioni MI, Garcia FU, et al. Interleukin-1 β promotes skeletal colonization and progression of metastatic prostate cancer cells with neuroendocrine features. *Cancer Res.* 2013;73(11):3297-305. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3970>
40. Guo Y, Xu F, Lu T, Duan Z, Zhang Z. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(7):904-10. <https://doi.org/10.1016/J.CTRV.2012.04.007>
41. Song Z, Lin Y, Ye X, Feng C, Lu Y, Yang G, et al. Expression of IL-1 and IL-6 is Associated with Progression and Prognosis of Human Cervical Cancer. *Med Sci Monit.* 2016;22:4475-81. <https://doi.org/10.12659/MSM.898569>
42. Teng F, Tian WY, Wang YM, Zhang YF, Guo F, Zhao J, et al. Cancer-associated fibroblasts promote the progression of endometrial cancer via the SDF-1/CXCR4 axis. *J Hematol Oncol.* 2016;9:8. <https://doi.org/10.1186/S13045-015-0231-4>
43. Yasmin R, Siraj S, Hassan A, Khan AR, Abbasi R, Ahmad N. Epigenetic regulation of inflammatory cytokines and associated genes in human malignancies. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:201703. <https://doi.org/10.1155/2015/201703>
44. Song Z, Zhang X, Ye X, Feng C, Yang G, Lu Y, et al. High Expression of Stromal Cell-Derived Factor 1 (SDF-1) and NF- κ B Predicts Poor Prognosis in Cervical Cancer. *Med Sci Monit.* 2017;23:151-7. <https://doi.org/10.12659/MSM.899319>
45. Miao L, St. Clair DK. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. *Free Radic Biol Med.* 2009;47(4):344-56. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2009.05.018>
46. Termini L, Boccardo E, Esteves GH, Hirata R, Martins WK, Colo AEL, et al. Characterization of global transcription profile of normal and HPV-immortalized keratinocytes and their response to TNF treatment. *BMC Med Genomics.* 2008; 1:29. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-1-29>
47. Rabelo-Santos SH, Termini L, Boccardo E, Derchain S, Longatto-Filho A, Andreoli MA, et al. Strong SOD2 expression and HPV-16/18 positivity are independent events in cervical cancer. *Oncotarget.* 2018;9(31):21630-40. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.24850>
48. Talarico MCR, Nunes RAL, Silva GÁF, Costa LBE da, Cardoso MR, Esteves SCB, et al. High Expression of SOD2 Protein Is a Strong Prognostic Factor for Stage IIIB Squamous Cell Cervical Carcinoma. *Antioxidants.* 2021;10(5):724. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX10050724>
49. Nie W, Ge Hjuan, Yang Xqun, Sun X, Huang H, Tao X, et al. LncRNA-UCA1 exerts oncogenic functions in non-small cell lung cancer by targeting miR-193a-3p. *Cancer Lett.* 2016;371(1):99-106. <https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2015.11.024>
50. Yang T, Xia S. Study of the biological function of LncRNA LUCAT1 on cervical cancer cells by targeting miR-199b-5p. *Biosci Rep.* 2020; 40(4):BSR20200422. <https://doi.org/10.1042/BSR20200422>
51. Zhang L, Liu Y, Zheng P. Downregulation of ADAMTS18 May Serve as a Poor Prognostic Biomarker for Cervical Cancer Patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018;26(9):670-5. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000496>
52. Kaushal GP, Shah S V. The new kids on the block: ADAMTSs, potentially multifunctional metalloproteinases of the ADAM family. *J Clin Invest.* 2000;105(10):1335-7. <https://doi.org/10.1172/JCI10078>
53. Zhao S, Yao D, Chen J, Ding N. Circulating miRNA-20a and miRNA-203 for Screening Lymph Node Metastasis in Early Stage Cervical Cancer. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2013;17(8):631-6. <https://doi.org/10.1089/GTMB.2013.0085>
54. Duffy MJ. Tumor Markers in Clinical Practice: A Review Focusing on Common Solid Cancers. *Med Princ Pract.* 2012;22(1):4. <https://doi.org/10.1159/000338393>
55. Duffy MJ. Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review. *Eur J Intern Med.* 2007;18(3):175-84. <https://doi.org/10.1016/J.EJIM.2006.12.001>

56. Sehouli J, Runnebaum IB, Fotopoulou C, Blohmer U, Belau A, Leber H, et al. A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(9):2259-64. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDR628>
57. Braicu EI, Fotopoulou C, Chekerov R, Richter R, Blohmer J, Kümmel S, et al. Role of serum concentration of VEGFR1 and TIMP2 on clinical outcome in primary cervical cancer: Results of a companion protocol of the randomized, NOGGO-AGO phase III adjuvant trial of simultaneous cisplatin-based radiochemotherapy vs. carboplatin and pac. *Cytokine*. 2013;61(3):755-8. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.01.013>
58. Li J, Cheng H, Zhang P, Dong Z, Tong H li, Jackie Han JD, et al. Prognostic value of combined serum biomarkers in predicting outcomes in cervical cancer patients. *Clin Chim Acta*. 2013;424:292-7. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.07.003>
59. Molina R, Auge JM, Escudero JM, Marrades R, Viñolas N, Carcereny E, et al. Mucins CA 125, CA 19.9, CA 15.3 and TAG-72.3 as Tumor Markers in Patients with Lung Cancer: Comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE. *Tumor Biol*. 2008;29(6):371-80. <https://doi.org/10.1159/000181180>
60. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Genazzani AR. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66(1):10-20. <https://doi.org/10.1016/J.CRITREVONC.2007.09.002>
61. Hidalgo K, Rojas IG, Penissi AB, Rudolph MI. TNF increases in vitro migration of human HPV18-positive SW756 cervical carcinoma cells. *Biocell*. 2005;29(3):303-11. <https://doi.org/10.32604/BIOCELL.2005.29.303>
62. Zhang Y, Yan H, Li R, Guo Y, Zheng R. High expression of survivin predicts poor prognosis in cervical squamous cell carcinoma treated with paclitaxel and carboplatin. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15607. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015607>
63. Do M, Kwak IH, Ahn JH, Lee IJ, Lee JH. Survivin protects fused cancer cells from cell death. *BMB Rep*. 2017;50(7):361-366. <https://doi.org/10.5483/BMBREP.2017.50.7.185>
64. Höckel M, Schlenger K, Aral B, Mitze M, Schäffer U, Vaupel P. Association between Tumor Hypoxia and Malignant Progression in Advanced Cancer of the Uterine Cervix. *Cancer Res*. 1996;56(19):4509-15.
65. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(12):5510-4. <https://doi.org/10.1073/PNAS.92.12.5510>
66. Carmeliet P, Dor Y, Herber JM, Fukumura D, Brusselmans K, Dewerchin M, et al. Role of HIF-1alpha in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature*. 1998;394(6692):485-90. <https://doi.org/10.1038/28867>
67. Huang M, Chen Q, Xiao J, Yao T, Bian L, Liu C, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor-1 is a predictor of poor prognosis in cervical cancer: a clinicopathologic study and a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(6):1054-64. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000162>
68. Seeber LMS, Horrée N, Vooijs MAGG, Heintz APM, van der Wall E, Verheijen RHM, et al. The role of hypoxia inducible factor-1alpha in gynecological cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78(3):173-84. <https://doi.org/10.1016/J.CRITREVONC.2010.05.003>
69. Chen Q, Tian W, Huang M, Liu C, Yao T, Guan M. Association Between HIF-1 Alpha Gene Polymorphisms and Response in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *Med Sci Monit*. 2016;22:3140-6. <https://doi.org/10.12659/MSM.897486>
70. Chen Y, Xiong X, Wang Y, Zhao J, Shi H, Zhang H, et al. Proteomic Screening for Serum Biomarkers for Cervical Cancer and Their Clinical Significance. *Med Sci Monit*. 2019;25:288-97. <https://doi.org/10.12659/MSM.911478>
71. Yang J, Xiong X, Liu S, Zhu J, Luo M, Liu L, et al. Identification of novel serum peptides biomarkers for female breast cancer patients in Western China. *Proteomics*. 2016;16(6):925-34. <https://doi.org/10.1002/pmic.201500321>
72. Ye S, Sun X, Kang B, Wu F, Zheng Z, Xiang L, et al. The kinetic profile and clinical implication of SCC-Ag in squamous cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy using the Simoa assay: a prospective observational study. *BMC Cancer*. 2020;20(138):1-11. <https://doi.org/10.1186/S12885-020-6630-0>
73. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse S, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013. National Cancer Institute. Bethesda, MD [Internet]. National Cancer Institute; 2016. Disponível em: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/. Acesso em: 13 abr 2023
74. Ryu H, Song IC, Choi YS, Yun HJ, Jo DY, Kim JM, et al. ERCC1 expression status predicts the response and survival of patients with metastatic or recurrent cervical cancer treated via platinum-based chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9402. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009402>
75. Laengsri V, Kerdpin U, C P, Treeratanapiboon L, Nuchnoi P. Cervical Cancer Markers: Epigenetics and microRNAs. *Lab Med*. 2018;49(2):97-111. <https://doi.org/10.1093/LABMED/LMX080>

76. Salvatici M, Achilarré MT, Sandri MT, Boveri S, Vanna Z, Landoni F. Squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) during follow-up of cervical cancer patients: Role in the early diagnosis of recurrence. *Gynecol Oncol.* 2016;142(1):115-9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.029>

77. He SM, Xing F, Sui H, Wu Y, Wang Y, Wang D, et al. Determination of CA-125 levels in the serum, cervical and vaginal secretions, and endometrium in Chinese women with precancerous disease or endometrial cancer. *Med Sci Monit.* 2011;17(11):618-25. <https://doi.org/10.12659/msm.882046>

78. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother.* 2004;58(1):24-38. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2003.11.003>

79. Piao X, Kong TW, Chang SJ, Paek J, Chun M, Ryu HS. Pretreatment serum CYFRA 21-1 level correlates significantly with survival of cervical cancer patients: a multivariate analysis of 506 cases. *Gynecol Oncol.* 2015;138(1):89-93. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2015.04.012>

80. Pras E, Willemse PHB, Canrinus AA, De Bruijn HWA, Sluiter WJ, Ten Hoor KA, et al. Serum squamous cell carcinoma antigen and CYFRA 21-1 in cervical cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(1):23-32. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01805-3](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01805-3)

81. Kundrod K, Smith C, Hunt B, Schwarz R, Schmeler K, Richards-Kortum R. Advances in technologies for cervical cancer detection in low-resource settings. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19(8):695-714. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1648213>

82. Magkana M, Mentzelopoulou P, Magkana E, Pampanos A, Daskalakis G, Domali E, et al. The p16/ki-67 assay is a safe, effective and rapid approach to triage women with mild cervical lesions. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253045. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253045>

Lucimara Rodrigues Carobeli

Mestra em Biociências e Fisiopatologia pela Universidade Estadual de Maringá (UEM), em Maringá, PR, Brasil. Graduada em Biomedicina pela Universidade Estadual de Maringá (UEM), em Maringá, PR, Brasil.

Eliane Papa Ambrosio Albuquerque

Doutora em Ciências Biológicas (Genética) pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), em Botucatu, SP, Brasil; com pós-doutorado em Imunogenética pela Universidade Estadual de Maringá (UEM), em Maringá, PR, Brasil; Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Maringá (UEM), em Maringá, PR, Brasil; Professora do Departamento de Biotecnologia, genética e Biologia Celular da Universidade Estadual de Maringá (UEM), em Maringá, PR, Brasil.

Endereço para correspondência

Lucimara Rodrigues Carobeli

Universidade Estadual de Maringá

Av. Colombo, 5790

Jardim Universitário, 87020-900

Maringá, PR, Brasil

Os textos deste artigo foram revisados pela SK Revisões Acadêmicas e submetidos para validação das autoras antes da publicação.