

Avances y desafíos en la inmunoterapia celular adoptiva contra el cáncer de cuello uterino: una revisión de alcance

Advances and challenges in adoptive cellular immunotherapy for cervical cancer: a scoping review

Brian Mauricio Alfonso Díaz^{1*} , Maicol Andrés Avellaneda Arciniegas¹ , Leidy Johanna Rueda Díaz¹ , Bladimiro Rincón-Orozco¹ 

 * brian_alfonsod@hotmail.com

¹ Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Colombia

Recibido: 09/04/2025. Aprobado: 13/08/2025

Resumen

Introducción: La inmunoterapia celular es una estrategia terapéutica que emplea el sistema inmunitario para combatir el cáncer y ha mostrado resultados favorables en diversos tipos de tumores. **Objetivos:** Este trabajo evaluó la evidencia sobre Terapias Celulares Adoptivas (TCA) que han sido usadas en el tratamiento de mujeres con cáncer de cuello uterino.

Metodología: Se incluyeron estudios que evaluaron TCA en cualquier fase del cáncer de cuello uterino, excluyendo aquellos con un solo paciente. Se realizó una búsqueda en bases de datos como PubMed, Web of Science, Scopus y Google Scholar, empleando Rayyan para la revisión sistemática y Zotero para la gestión de referencias. **Resultados:** El análisis incluyó tres estudios en países de altos ingresos sobre TCA combinada con quimiorradioterapia. Dos abordaron linfocitos infiltrantes de tumor (LIT) y uno la infusión de Células asesinas naturales inducidas por citocinas CIK (del inglés, cytokine-induced killer cells). Todos fueron ensayos clínicos en fase I y II. **Conclusiones:** Las TCA muestran potencial como tratamiento complementario, pero se requieren estudios adicionales para evaluar su eficacia y seguridad.

Palabras clave: Inmunoterapia Adoptiva; Linfocitos Infiltrantes de Tumor; Neoplasias del Cuello Uterino; Sistema Inmunológico; Terapia CAR-T; Virus del Papiloma Humano

Abstract

Introduction: Cellular immunotherapy is a therapeutic strategy that employs the immune system to fight cancer and has shown favorable outcomes in various types of tumors. **Objectives:** This work evaluated the evidence on adoptive cell therapies (ACT) that have been used in the treatment of women with cervical cancer. **Methodology:** Studies evaluating ACT at any stage of cervical cancer were included, excluding those with a single patient. A search was conducted in databases such as PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar, using Rayyan for the systematic review and Zotero for reference management. **Results:** The analysis included three studies from high-income countries on ACT combined with chemoradiotherapy. Two addressed tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) and one the infusion of cytokine-induced killer (CIK) cells. All were phase I and II clinical trials. **Conclusions:** ACT shows potential as complementary treatment, but further studies are needed to assess its efficacy and safety.

Keywords: Immunotherapy, Adoptive; Lymphocytes, Tumor-Infiltrating; Uterine Cervical Neoplasms; Immune System; CAR T Cell Therapy; Human Papillomavirus Viruses

Forma de citar: Alfonso BM, Avellaneda-Arciniegas MA, Rueda LJ, Rincón-Orozco B. Avances y desafíos en la inmunoterapia celular adoptiva contra el cáncer de cuello uterino: una revisión de alcance. Salud UIS. 2025; 57: e25v57r03. doi: <https://doi.org/10.18273/saluduis.57.e:25v57r03>



Introducción

El cáncer de cuello uterino (CCU) es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en mujeres mundialmente, reportando aproximadamente 660,000 casos durante el 2020. En ese año, cerca del 94% de las 350,000 muertes atribuidas a este tipo de cáncer ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos, destacando la gravedad de la enfermedad en estas regiones¹.

Las tasas de incidencia y mortalidad más altas por CCU se registran en África subsahariana, América Central y el sudeste asiático². Estas diferencias regionales en la carga de este cáncer están estrechamente relacionadas con las desigualdades en el acceso a la vacunación, servicios de detección y tratamiento, factores de riesgo; además, de los determinantes socioeconómicos como el género, prejuicios de género y pobreza².

A pesar de los importantes avances en la prevención del CCU mediante vacunación. Las principales alternativas de tratamiento de este cáncer incluyen cirugía, quimiorradioterapia o quimioterapia sistémica. Sin embargo, las opciones de tratamiento sistémico en especial para el cáncer de cuello uterino avanzado, metastásico o recurrente siguen siendo limitadas³.

La inmunoterapia ha transformado el panorama del tratamiento del cáncer⁴. Durante la década de los 90, Li y colaboradores destacaron el papel de los linfocitos T CD8+ y CD4+ en el tratamiento de participantes receptores de trasplante de médula ósea (TMO) frente a infecciones letales por citomegalovirus (CMV), evidenciando que la transferencia celular adoptiva podía recuperar la inmunidad dirigida al CMV⁵. Posteriormente, Cassian Yee y colaboradores reportaron la primera aplicación de TCA como tratamiento efectivo contra el melanoma metastásico⁶. Seguidamente, en el año 2003, Kaech y colaboradores demostraron la durabilidad excepcional y la capacidad defensiva de los linfocitos T CD8+ de memoria central tras una infección viral aguda, se descubrió que la expresión del receptor de interleucina-7 (IL-7 receptor, IL-7R) no solo era un factor correlativo, sino que desempeñaba un papel funcional esencial en el desarrollo de las células de memoria. Así, la presencia de IL-7R α permite diferenciar entre las células T CD8+ efectoras y aquellas con potencial para convertirse en células de memoria⁷. Este descubrimiento es clave para comprender las señales y mecanismos que regulan la generación de células de memoria⁷. En 2006, Smyth Mark J. y su equipo informaron sobre la capacidad de NKG2D para controlar el crecimiento de tumores experimentales y la metástasis de fibrosarcoma. NKG2D es un receptor de activación homodimérico clave, expresado en la superficie de casi todas las células asesinas naturales, algunas células T CD8+, así como en un pequeño subconjunto de células T CD4+⁸. Por último, Adusumillo Prasad y colaboradores señalaron la eficacia en la lucha contra el mesotelioma pleural empleando el uso localizado de las células T con receptores de antígeno químérico CAR-T (del inglés, *chimeric antigen receptor T-cell*)⁹.

Entre las diversas formas de inmunoterapia, la TCA ha demostrado ser especialmente efectiva en el tratamiento de neoplasias hematológicas como la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B refractaria⁴. La TCA aprovecha los procesos fisiológicos de vigilancia inmunológica para combatir el cáncer¹⁰. Se ha observado que las personas con cáncer generan respuestas inmunitarias, tanto innatas como adaptativas, a su enfermedad, y se han identificado una serie de antígenos tumorales que desencadenan una respuesta inmune¹⁰. Sin embargo, en el caso de los cánceres ginecológicos recurrentes o avanzados, como el CCU, las opciones de tratamiento estándar son escasas y su eficacia suele ser limitada⁴. Aunque la TCA se está integrando progresivamente en el tratamiento de tumores sólidos, su aplicación en el tratamiento de cánceres ginecológicos es un área que aún requiere investigación⁴.

A pesar de existir evidencia científica que evalúa los efectos de la TCA, esta información se encontraba dispersa en la literatura lo que dificulta el acceso rápido a datos relevantes como los antígenos diana, los resultados obtenidos y los coadyuvantes utilizados en el tratamiento de tumores sólidos. Con el objetivo de llenar las lagunas en el conocimiento sobre la aplicación de terapias en cánceres no hematológicos, esta revisión de alcance buscó sintetizar las evidencias disponibles en la literatura científica para identificar los avances de la inmunoterapia celular en mujeres con CCU desde la década de los 90. Para ello, se realizó una búsqueda preliminar en PUBMED, la base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas y JBI Evidence Synthesis y no se encontraron revisiones de alcance publicadas o en curso sobre esta temática. Por tanto, esta revisión se centró en sintetizar las evidencias

disponibles sobre los resultados de la terapia celular adoptiva de transferencia celular en mujeres con CCU, con el fin de responder a las siguientes preguntas:

Preguntas de revisión

¿Qué resultados se han obtenido con las terapias adoptivas de transferencia celular en las mujeres tratadas por CCU?

¿Qué antígenos se han utilizado como blancos en las terapias adoptivas de transferencia celular en el tratamiento de CCU?

¿Qué coadyuvantes se han usado en las terapias adoptivas de transferencia celular para el tratamiento de CCU?

Metodología

La revisión de alcance se realizó siguiendo la metodología de la *Joanna Briggs Institute* (JBI) para este tipo de revisiones¹¹.

Criterios de elegibilidad

Participantes

Estudios realizados con muestras de tumores primarios o adyacentes, del CCU, histológicamente confirmados provenientes de mujeres vivas, biobancos o muestras parafinadas. Se excluyeron los estudios con un único paciente (por ejemplo, informes de casos), así como los estudios que reclutaron varios tipos de cáncer donde no se pueda extraer la información de interés.

Concepto

Se consideraron estudios que evaluaban cualquiera de las terapias adoptivas de transferencia celular, como son la terapia de células T con receptor de antígeno químérico (T-CAR) y la terapia con linfocitos infiltrantes de tumor (LIT).

Contexto

Estudios realizados en cualquier lugar del mundo.

Tipos de estudios

Esta revisión de alcance consideró una variedad de diseños de estudio, incluyendo estudios experimentales y cuasi experimentales. Se incluyeron ensayos controlados, tanto aleatorios como no aleatorios, así como ensayos clínicos en cualquiera de sus fases (fase 0 a IV), independientemente del número de brazos, la existencia de randomización o cegamiento.

Estrategia de búsqueda

Se empleó una estrategia de búsqueda de tres pasos como recomendado por el JBI¹¹ para identificar tanto estudios publicados como no publicados. En el primer paso, se realizó una búsqueda preliminar en PubMed y Web of Science, para identificar estudios relevantes al tema. En el segundo paso, las palabras clave presentes en los títulos y resúmenes de los artículos relevantes, así como los términos de índice usados para describir los artículos, se emplearon y ajustaron para desarrollar una ecuación de búsqueda exhaustiva que se replicó en PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Scopus, Google Scholar, LA Referencia y ProQuest (véase el **Anexo I**). Los motores de búsqueda como Google Scholar, LA Referencia y ProQuest permitieron recuperar literatura gris. En el tercer paso se examinó la lista de referencias de todas las fuentes de evidencia incluidas en la revisión para identificar estudios adicionales.

Se incluyeron estudios publicados en inglés, español y portugués, desde el año 1991 hasta agosto de 2024. La elección de este período de tiempo se debe a que, aunque la inmunoterapia tiene sus raíces en el siglo XIX, fue a partir de 1990 cuando comenzaron a desarrollarse enfoques más específicos y modernos en este campo.

Selección de estudios/fuentes de pruebas

Después de la búsqueda, todas las citas identificadas se verificaron y se cargaron en el software gestor de referencias bibliográficas Zotero versión 6.0.27. Se eliminaron los duplicados. Tras una prueba inicial, dos revisores independientes evaluaron los títulos y resúmenes para establecer su relevancia según los criterios de inclusión de la revisión. Las fuentes potencialmente relevantes se recuperaron en su totalidad y los detalles de sus citas se importaron al Rayyan (Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar). El texto completo de las citas seleccionadas fue evaluado en profundidad en relación con los criterios de inclusión por dos o más revisores independientes. Se registraron y se reportaron en la revisión de alcance las razones para la exclusión de las fuentes de evidencia a texto completo que no cumplieron con los criterios de inclusión. Cualquier desacuerdo que surgiera entre los revisores en cada etapa del proceso de selección se resolvió mediante discusión, o con la intervención de uno o más revisores adicionales. Los resultados de la búsqueda y el proceso de inclusión de estudios se informaron en detalle en la revisión de alcance final y se presentaron en un diagrama de flujo como sugerido por la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), para revisiones de alcance *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR)¹².

Extracción de datos

Dos revisores independientes recopilaron y extrajeron los datos de los documentos seleccionados para la revisión de alcance utilizando una herramienta de extracción de datos, plantilla de excel, desarrollada por los autores. Los datos recopilados incluyen detalles específicos sobre los participantes, el concepto, el contexto, los métodos del estudio y los hallazgos principales que fueran relevantes para la pregunta o preguntas de la revisión.

Se proporcionó un borrador del formulario de extracción el cual se realizó en una planilla de Excel (véase el **Anexo 2**) el cual contuvo título, año de publicación, autores, *abstract*, palabras claves y *Digital Object Identifier* (DOI). El borrador de la herramienta de extracción de datos se modificó y revisó según fue necesario durante el proceso de extracción de datos de cada fuente de evidencia incluida. Las modificaciones se detallaron en la revisión del alcance. Cualquier desacuerdo que surgió entre los revisores se resolvió mediante discusión, o con uno o varios revisores adicionales. Si procedía, se contactó con los autores de los artículos para solicitar datos que faltaban o datos adicionales, cuando fue necesario.

Presentación y análisis de datos

Los datos recopilados de las fuentes bibliográficas respondieron al objetivo y a las preguntas de la revisión. Los resultados de la revisión son presentados en forma de tablas, acompañados de un resumen narrativo.

Resultados

La estrategia de búsqueda implementada para esta revisión permitió identificar 979 estudios relacionados con el tema de interés: terapias adoptivas contra el cáncer de cuello uterino. Estos estudios se recolectaron y se cargaron en el gestor de referencias Zotero (versión 6.0.27). Posteriormente, se depuraron los duplicados, resultando en un total de 720 estudios. Sin embargo, se excluyó un estudio adicional debido a que la revista lo retiró por problemas legales asociados con el desarrollo de la investigación. Los 719 estudios restantes se cargaron en el software libre Rayyan. Dos revisores realizaron la lectura por título y resumen, considerando los criterios de inclusión para la revisión, lo que resultó en 14 estudios seleccionados para la lectura completa del texto. Por último, una vez terminada la lectura por texto completo, cuatro estudios atendieron los criterios de inclusión y exclusión para ser parte de la presente revisión de alcance. El proceso de búsqueda y selección de los estudios se presenta en la **Figura 1**. Los motivos de exclusión de los estudios por texto completo se presentan en el **Anexo 2**.

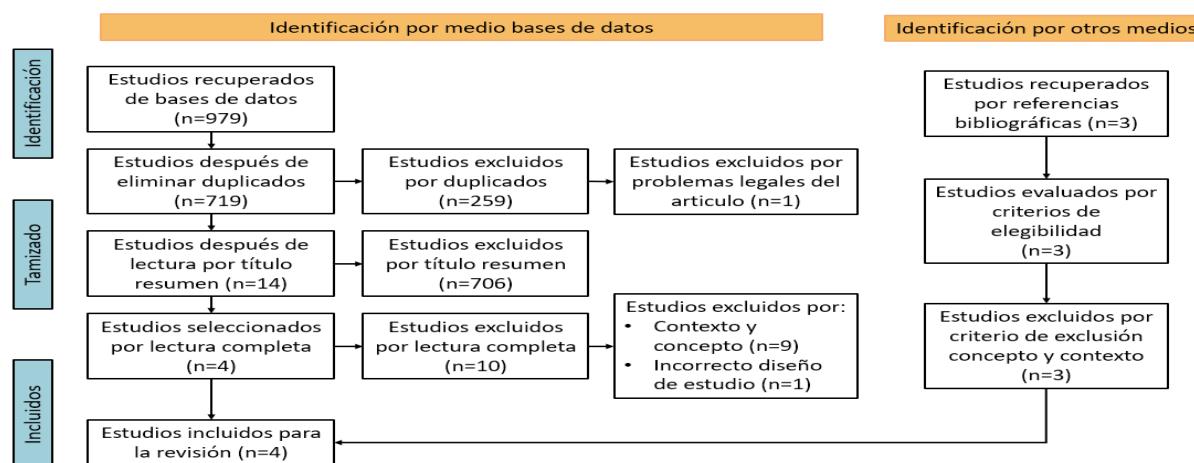


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección e inclusión de estudios.

Descripción de los estudios incluidos en la revisión

De los cuatro estudios incluidos, uno corresponde a un ensayo clínico fase I¹³ y tres en fase II^{14,15,16}. Los estudios fueron desarrollados en China^{13,16}, Estados Unidos¹⁴ e Italia¹⁵, y fueron publicados en inglés entre 2012 y 2022. El tamaño de muestra de los estudios varió entre cinco y 29 mujeres participantes. Las características de los estudios incluidos pueden identificarse en la **Tabla I**.

Tabla I. Estudios incluidos por país, año de publicación y diseño del estudio.

Autor	Objetivo	País	Tipo de estudio (Fase)
Stevanović et al ¹⁴ , 2015	Determinar si TAC podría mediar en la regresión del CCU metastásico.	Estados Unidos	II
Huang et al ¹³ , 2022	Explorar la seguridad, viabilidad y respuesta tumoral preliminar de la inmunoterapia adyuvante utilizando LIT autólogos después CCRT en participantes con CCU localmente avanzado	China	I
Rutella sergio et al ¹⁵ , 2012	Determinar la viabilidad y seguridad de infusions repetidas de células CIK generadas con el protocolo ITG2.	Italia	I/II
Li Ning et al ¹⁶ , 2019	Tratamiento combinado con células CIK autólogas, radioterapia y quimioterapia en el cáncer de cuello uterino avanzado	China	I/II

TAC= Terapia celular adoptiva, CCU= Cáncer de cuello uterino, LIT = Linfocitos infiltrantes tumorales, CCRT= Quimiorradioterapia concurrente, Protocolo ITG2= Protocolo para la generación de células CIK, CIK= Células asesinas inducidas por citocinas.

Hallazgos de la revisión

Terapias adoptivas

Resultados obtenidos con las terapias adoptivas de transferencia celular en las mujeres tratadas por CCU y uso de coadyuvantes **Tabla 2**.

Tabla 2. Terapias adoptivas evaluadas en los estudios incluidos en la revisión (n = 4).

Autor	Tamaño de muestra	Terapia	Antígenos	Coadyuvantes	Principales hallazgos
Stevanović et al ¹⁴ , 2015	PT=29 PCCU = 17 PNCCU=11 PM=1	LIT	Oncoproteínas: E6, E7	Quimioterapia acondicionadora con ciclofosfamida y fludarabina, seguida de infusión de VPH-LIT en dosis única y aldesleukina.	La reactividad de las células T al VPH en el producto de infusión de LIT y en la sangre periférica después del tratamiento se correlacionó positivamente con la respuesta clínica. Se ampliaron con éxito los LIT de 20 participantes, con una viabilidad del 74,1%. 12 participantes reportaron efectos adversos, debido principalmente a la CCRT, con un solo caso de toxicidad grave. Nueve de las 12 participantes lograron una respuesta completa tras recibir LIT.
Huang et al ¹³ , 2022	PCCU =27	LIT	Oncoproteínas: E6, E7	Quimioterapia basada en cisplatino junto con radioterapia simultánea, seguida de infusión de LIT después de la quimiorradioterapia.	La supervivencia global promedio fue de 4.5 meses. La infusión de CIK expandidas demostró ser segura y sin eventos adversos. Sin embargo, se observó una menor densidad celular en la generación de CIK en el grupo de PTs con respecto a las PC. Asimismo, la frecuencia de células NK no mostró diferencias significativas ($p > 0.05$).
Rutella sergio et al ¹⁵ , 2012	PTs = 5 PC = 10	CIK	MICA/B	Quimioterapia (dos ciclos, con o sin platino) neoadyuvante o radioquimioterapia, seguida de cirugía radical.	
Li Ning et al ¹⁶ , 2019	PCCU= 89	CIK	N/A	Las participantes recibieron quimiorradioterapia simultánea basada en paclitaxel o gemcitabina con cisplatino, junto con radioterapia y braquiterapia. En casos de tratamiento radical se empleó irradiación pélvica, y en recurrencias, se administraron 60 a 66 Gy al volumen tumoral macroscópico (GTV).	Un mes después del tratamiento, la tasa de respuesta en el grupo tratado con células CIK alcanzó el 88,64 % (39 de 44 participantes), en comparación con el 68,89 % (31 de 45 participantes) en el grupo control. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

PT= Participantes tratadas, PCCU= Participantes con cáncer de cuello uterino, PNCCU= Participantes con otro tipo de cáncer, PM= Participantes muertos durante el estudio, LIT = Linfocitos infiltrantes tumorales, CIK= Células asesinas inducidas por citocinas. CCRT= Quimiorradioterapia concurrente, MICA/B= *MHC class I polypeptide-related sequence A* (MICA) y *MHC class I polypeptide-related sequence B* (MICB), VPH= Virus del Papiloma Humano, PTs= Participantes con tumores sólidos avanzados, PC= Participantes control sanas, NK = Natural-killer, N/A= No aplica._Gy= Gy (Gray), unidad que mide la dosis absorbida de radiación, GTV= Volumen tumoral macroscópico

- Terapia CAR-T: Ninguno de los estudios incluidos evaluó la terapia CAR-T.
- Terapia LIT: Dos estudios evaluaron la terapia LIT^{13,14}. Stevanović y colaboradores¹⁴, reportaron que tres de las nueve participantes con CCU lograron una respuesta objetiva tumoral a esta terapia. De estas, dos experimentaron una respuesta completa, mientras que una tuvo una respuesta parcial. Las respuestas completas se mantuvieron durante 15 a 22 meses después del tratamiento inicial, mientras que la respuesta parcial sólo duró tres meses tras el primer tratamiento. La respuesta clínica se relacionó positivamente con la reactividad de las células T al Virus del Papiloma Humano (VPH) en el producto de infusión. La reactividad se midió mediante ensayos de producción de interferón gamma y regulación positiva de CD137 ($p= 0.0238$, para los tres ensayos). Por otro lado, la frecuencia de células T reactivas al VPH en sangre periférica un mes después del tratamiento mostró una asociación positiva con la respuesta clínica ($p = 0.0238$).

Huang y colaboradores¹³, demostraron que de las 27 mujeres con CCU con enfermedad en estadio III-IV, 20 experimentaron una exitosa expansión de los LIT, con una viabilidad del 74,1%. Por otro lado, doce participantes recibieron quimioterapia concurrente CCRT (del inglés, *concurrent chemoradiotherapy*), seguida de terapia LIT, reportando una respuesta adversa y poco favorable atribuibles a la CCRT. Sin embargo, no presentaron efectos adversos autoinmunes, como neumonitis, hepatitis o miocarditis, ni mortalidad relacionada con el tratamiento. Una de las participantes (8,3%) experimentó toxicidad grave con una reacción de hipersensibilidad de grado III después de la infusión de LIT. De las 12 participantes tratadas con CCRT y LIT, diez alcanzaron una respuesta completa. De estas, cinco participantes lograron una respuesta completa (RC) a los tres meses después de la infusión de LIT; sin embargo, una de estas presentó enfermedad progresiva (EP) después de 14 meses de haber presentado una RC. Las otras cinco mujeres inicialmente experimentaron una respuesta parcial (RP) después de tres meses de tratamiento y luego alcanzaron una RC en los siguientes dos a cinco meses. Dicha respuesta se mantuvo durante un período de 9 a 22 meses como control de la enfermedad.

- Células asesinas naturales NK (del inglés, *Natural Killers*): Dos estudios analizaron la terapia CIK^{15,16}. Rutella y colaboradores¹⁵, evaluaron la terapia en cinco mujeres que presentaban tumores sólidos avanzados con células asesinas inducidas por citoquinas (CIK), ya que tratamientos como la radioterapia y quimioterapia presentaron una respuesta positiva. Ninguna de las participantes presentó efectos adversos secundarios que estuvieran asociados directamente con el tratamiento CIK. La mediana de supervivencia fue de 4.5 meses desde la primera infusión de células CIK. Durante los ensayos, tres participantes se sometieron inicialmente a quimioterapia neoadyuvante o radioquimioterapia, seguida de cirugía radical como tratamiento principal obteniendo como resultado una recurrencia en el tumor, tanto dentro del campo previamente irradiado (dos participantes) o fuera de él (una participante). Por otro lado, otra de las participantes no respondió favorablemente a la radioquimioterapia neoadyuvante y no se sometió a cirugía. Durante el procedimiento, en el momento de la recurrencia, todas las participantes recibieron en promedio dos ciclos de quimioterapia, basada en platino y sin platino, pero su probabilidad de respuesta a cualquier tratamiento fue limitada.

En el estudio de Li y colaboradores¹⁶, las participantes de ambos grupos con CCU recibieron un esquema de quimioterapia basado en la combinación de paclitaxel o gemcitabina con cisplatino, administrado en ciclos de 28 días. La estrategia terapéutica incluyó radioterapia conformacional externa junto con braquiterapia intracavitaria. El protocolo de cultivo y administración de células CIK autólogas se desarrolló con transfusiones diarias durante cuatro días consecutivos, conformando un ciclo completo. En el grupo de tratado con células CIK, se extrajo sangre periférica un día antes de iniciar la primera sesión de quimioterapia (aproximadamente cuatro semanas después de finalizar la radioterapia), con el objetivo de aislar y expandir las células CIK en cultivo. Tras un periodo de cultivo de 14 días, se realizó la primera transfusión de células CIK, seguida por la segunda sesión de quimioterapia, administrada una semana después del ciclo de transfusión. Una segunda muestra de sangre periférica fue recolectada el día anterior a la segunda sesión de quimioterapia. Este esquema terapéutico, que alternó quimioterapia y transfusión de células CIK, se repitió entre 4 y 6 veces durante el tratamiento¹⁶.

En el grupo tratado con células CIK, se observó un incremento significativo en los niveles de linfocitos T CD3⁺ y en la relación CD4⁺/CD8⁺ al día 25 posterior al tratamiento, en comparación con el día 14 ($P < 0,05$ o $P < 0,01$). No obstante, al comparar el día 14 con los basales, se evidenció una ligera disminución en los niveles de CD3⁺, CD4⁺ y en la relación CD4⁺/CD8⁺, sin alcanzar significancia estadística ($P > 0,05$). En el grupo control, los niveles de CD3⁺, CD4⁺ y la relación CD4⁺/CD8⁺ tendieron a aumentar, mientras que el nivel de CD8⁺ presentó una ligera reducción al día 25 en comparación con el día 14; sin embargo, estas variaciones tampoco fueron estadísticamente significativas ($P > 0,05$). El seguimiento de todos los participantes se realizó mediante contacto telefónico, con una duración que osciló entre 10 y 38 meses, alcanzando una tasa de seguimiento del 100 %. Las tasas de supervivencia a 1, 2 y 3 años en el grupo que recibió tratamiento con células CIK (93,18 %, 77,27 % y 47,73 %, respectivamente) fueron mayores en comparación con las del grupo control (88,88 %, 68,89 % y 42,22 %, respectivamente); sin embargo, dichas diferencias no alcanzaron significancia estadística ($P > 0,05$)¹⁶.

Antígenos dirigidos

La inmunoterapia, a diferencia de las terapias sistémicas convencionales, opera mediante mecanismos alternativos¹⁷. En el caso específico de la terapia LIT se presenta como una opción prometedora para el tratamiento del cáncer de cuello uterino, dado que estos tumores sólidos suelen presentar de manera casi universal los antígenos E6 y E7 del VPH^{17,18}. En el estudio de Stevanović y colaboradores los antígenos estudiados son E6 y E7 ya que son blancos terapéuticos de interés debido a su expresión constitutiva, especificidad tumoral y relevancia funcional¹⁷. Además, estos antígenos pueden ser reconocidos y atacados por el sistema inmunológico adaptativo, en particular por los LIT, que poseen la capacidad de identificar células tumorales que expresan antígenos específicos.¹⁸ Por otro lado, las células NK, que son linfocitos pertenecientes al sistema inmunológico innato, tienen como objetivo las células tumorales que han sido afectadas o alteradas por el virus¹⁹. Por este motivo, Rutella y colaboradores¹⁵ reportan que las CIK, que se expanden *ex vivo*, exhiben un fenotipo híbrido T-NK y poseen una actividad antitumoral que no está restringida por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad, conocido en inglés como *Major Histocompatibility Complex* (MHC), sino principalmente de la interacción del grupo 2 de NK, miembro D (NKG2D) por ligandos NKG2D en células tumorales y de vías mediadas por perforina²⁰. En consecuencia, las células CIK no muestran especificidad hacia un antígeno objetivo particular y demuestran una citotoxicidad notable frente a una amplia gama de neoplasias²¹.

Coadyuvantes

Para mejorar la eficacia de la TAC, se han implementado diferentes estrategias coadyuvantes orientadas a optimizar la expansión, persistencia y función de las células T administradas. Entre estas intervenciones destacan el uso de citocinas como la interleucina-2 (IL-2), la interleucina-7 (IL-7), la interleucina-15 (IL-15) y la interleucina-21 (IL-21), que favorecen la supervivencia y activación de los linfocitos T, así como el preacondicionamiento depletiando linfocitos mediante quimioterapia, cuyo objetivo es modificar el entorno inmunológico para facilitar la acción de las células transferidas²².

El tratamiento usado en el estudio de Huang y colaboradores, las participantes recibieron radioterapia de haz externo EBRT (del inglés, *External Beam Radiation Therapy*) dirigida al tumor primario y los ganglios linfáticos regionales en riesgo, con una dosis total de 45 Gy. Posteriormente, se intensificó el tratamiento sobre el tumor cervical mediante braquiterapia, administrando entre 30 y 40 Gy adicionales, alcanzando así una dosis acumulada igual o superior a 85 Gy. Durante el curso de la EBRT, se aplicó cisplatino semanal a una dosis de 30–40 mg/m², hasta completar un máximo de seis ciclos. Tres días después de finalizar la quimiorradioterapia concurrente (CCRT) y la braquiterapia, se infundieron células TIL autólogas previamente expandidas *ex vivo* ($> 1 \times 10^9$ células en una única dosis). Finalmente, tras la infusión celular, se administró interleucina-2 (IL-2) en bolo (400.000 UI por dosis cada 24 horas), completando un total de siete aplicaciones¹³.

En cuanto al estudio de Stevanović y su equipo, utilizaron un esquema de quimioterapia de acondicionamiento para inducir linfodepleción, que consistió en la administración intravenosa de ciclofosfamida (60 mg/kg/día durante dos días) y fludarabina (25 mg/m²/día durante cinco días). Posteriormente, se realizó una única infusión intravenosa de LIT específicos contra el VPH, seguida de aldesleucina en bolo (720.000 UI/kg cada 8 horas), hasta alcanzar el límite de tolerancia del paciente o un máximo de 15 dosis¹⁴.

En otro enfoque terapéutico, como lo es la terapia CIK, Rutella y colaboradores no reportó su tratamiento de preacondicionamiento¹⁵. Por último, el estudio realizado por Li y su equipo, se informó que, en ambos grupos de tratamiento, se administró quimioterapia basada en la combinación de cisplatino con paclitaxel o gemcitabina, aplicada en ciclos de 28 días¹⁶. La estrategia de radioterapia consistió en una técnica conformada, complementada con braquiterapia intracavitaria. En el caso de las participantes que recibieron radioterapia con intención radical, se aplicó una irradiación pélvica total de entre 30 y 36 Gy, mediante un esquema de cuatro campos de 20 Gy, junto con braquiterapia intracavitaria de 30 a 38 Gy, alcanzando dosis totales entre 70 y 76 Gy en el punto A, y entre 50 y 56 Gy en el punto B. Para aquellas con recurrencia pélvica, la dosis dirigida al volumen tumoral macroscópico fue de 60 a 66 Gy. En todos los casos, la radioterapia fue administrada de manera concomitante con la quimioterapia¹⁶.

Discusión

Esta es la primera revisión de alcance sobre terapia celular avanzada contra CCU. Fueron identificados cuatro estudios en los últimos 14 años, todos desarrollados en países de altos ingresos, que evaluaron la TAC para establecer nuevos métodos terapéuticos combinados con CCRT en el tratamiento primario para mejorar el pronóstico en el CCU¹³. Nuestros hallazgos muestran que dos de estos estudios se enfocaron en la terapia con LIT, estos evaluaron cómo usar esta terapia contra el VPH E6 y E7 dada su reactividad^{14,15}. Por otro lado, los otros dos estudios se centraron en otro tipo de TAC, las CIK, cuya finalidad fue determinar la viabilidad y seguridad de las infusions repetidas de células CIK generadas con el protocolo ITG2¹⁵. Todos los estudios incluidos en esta revisión son ensayos clínicos de fases I y II.

El CCU en su etapa metastásica es un importante desafío terapéutico y, en general, se considera una enfermedad incurable²³. El tratamiento primario, basado en quimioterapia con compuestos de platino, rara vez logra un control prolongado de la enfermedad¹⁴. La incorporación de bevacizumab a la quimioterapia de primera línea ha logrado una mejora modesta en la supervivencia promedio, representando un avance clínico; sin embargo, aún se requieren tratamientos más eficaces²⁴. La quimioterapia de segunda línea presenta tasas de respuesta bajas y no ha mostrado beneficios significativos en la supervivencia^{25,26}. Asimismo, los ensayos clínicos con pequeñas moléculas dirigidas no han identificado nuevos agentes con tasas de respuesta superiores.

Por lo tanto, se necesitan estrategias terapéuticas innovadoras que superen las limitaciones de los medicamentos oncológicos convencionales¹⁴. En este contexto, la inmunoterapia emerge como una alternativa prometedora, ya que opera mediante mecanismos que difieren de las terapias sistémicas convencionales¹⁴. Esta estrategia resulta atractiva como una opción prometedora para los cánceres de cuello uterino, dado que estos tumores suelen presentar los antígenos E6 y E7 del VPH^{16,17}.

Cabe destacar que la presente revisión de alcance no identificó estudios que evaluaron la terapia con células CAR-T en CCU. No obstante, se encuentran en curso algunos ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov que exploran la terapia CAR-T en tumores sólidos²⁷. En el caso específico del CCU, la mayoría de estos ensayos clínicos se encuentran en fases tempranas (fase I o I/II) y aún en etapa de reclutamiento, como ocurre con los estudios dirigidos contra antígenos como *Cluster of Differentiation 22* (CD22), *Disialoganglioside GD2* (GD2), *Prostate-Specific Membrane Antigen* (PSMA), *Mucin-1* (MUC1) y *Mesotelina 36* (MSLN) (NCT03356795).

Los estudios que evaluaron la terapia con LIT reportaron hallazgos prometedores. En particular, se observó que las células T reactivas contra los antígenos E6 y E7 del VPH podrían contribuir a las respuestas clínicas observadas¹⁴. Asimismo, se identificó una correlación positiva entre la citotoxicidad de las células T infundidas y su presencia en sangre periférica, asociación que se vinculó con la regresión tumoral. Sin embargo, no puede descartarse que otras poblaciones de células T, con especificidades antigenicas distintas, también hayan participado en las respuestas clínicas²⁸. Por ejemplo, en melanoma las respuestas tumorales a la terapia con LIT pueden ser mediadas por células T que reaccionan contra productos de genes mutados²⁹. En el CCU también se presentan mutaciones genéticas somáticas y las células que se administraron a los participantes podrían haber incluido células T dirigidas a estas mutaciones^{29,30}.

Por otro lado, el estudio realizado por Huang y colaboradores reportó una tasa de respuesta completa del 75% tras la administración de LIT luego de CCRT en pacientes con enfermedad avanzada (estadios de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) IIIA-IVA), con supervivencias libres de progresión y global que alcanzaron 23 y 25 meses, respectivamente¹³. Estos hallazgos sugieren que la infusión de auto-LIT podría ofrecer beneficios clínicos a largo plazo; sin embargo, se requieren ensayos fase II con mayores tamaños de muestra y grupos control, para confirmar su eficacia²⁷⁻³³. Por este motivo, algunos investigadores han señalado recientemente que la implementación temprana de TAC basada en LIT, antes de recurrir a otras estrategias de inmunoterapia en participantes aptos, podría conferir ventajas clínicas en el tratamiento de tumores sólidos³⁴⁻³⁶.

Respecto a la terapia CIK, los estudios incluidos demostraron la seguridad y factibilidad, sin reportarse eventos adversos graves^{15,16}. Se resalta la capacidad del protocolo ITG2 para generar cantidades suficientes de células efectoras inmunitarias sin promover la expansión de células T reguladoras¹⁵. Los hallazgos sugieren que las CIK podrían ser más eficaces en etapas tempranas de la enfermedad, cuando la carga tumoral es reducida, o en contextos adyuvantes. Aunque, se observaron mejoras en parámetros como calidad de vida y respuesta clínica a corto plazo, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia a 1, 2 y 3 años en comparación con los grupos control¹⁶.

Actualmente, se están investigando múltiples dianas terapéuticas para el uso de células CART-T en tumores sólidos. Sin embargo, la evidencia disponible indica que, hasta el momento, esta terapia ha sido aplicada predominantemente en neoplasias hematológicas³⁷. Una revisión de alcance que incluyó 105 publicaciones y 21 ensayos clínicos mostró que las CAR-T estaban dirigidas contra los antígenos CD19, CD22 o el antígeno de maduración de células B³⁸. Este enfoque restrictivo en antígenos asociados a cánceres hematológicos refleja la falta de blancos terapéuticos validados para tumores sólidos³⁸. En contraste, los antígenos E6 y E7 son objetivos terapéuticos usados en la terapia LIT, debido a su expresión constante, su especificidad tumoral, su importancia funcional, así como por su capacidad para ser reconocidos y atacados por este tipo de TAC^{16, 17}.

En el contexto de la terapia CIK, las moléculas de histocompatibilidad no clásicas *MHC class I polypeptide-related sequence A* (MICHA) y *MHC class I polypeptide-related sequence B* (MICB) han sido identificadas como objetivos terapéuticos relevantes³⁹. Estas proteínas de estrés se expresan en diferentes tipos de células, incluyendo células tumorales y desempeñan un papel importante en la respuesta inmune³⁹. En este mecanismo, los anticuerpos se unen a una célula objetivo, y esta unión es reconocida por células inmunitarias efectoras, como las células NK o los macrófagos, que luego destruyen la célula marcada³⁹. Esta habilidad ofrece una alternativa terapéutica potente en la lucha contra algunos cánceres como el CCU, ya que la expresión de MICHA/B es limitada en los tejidos normales; sin embargo, la activación de las células CIK mediante la estabilización de MICHA/B y la inducción de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos ADCC (del inglés, *Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*) el cual es un mecanismo donde las CIK destruyen las células cancerosas que han sido marcadas por anticuerpos³⁹. La liberación de MICHA/B en diferentes tumores sólidos hace que este enfoque terapéutico sea universalmente aplicable²².

Para finalizar, los estudios analizados evidencian que la eficacia terapéutica de la TAC en neoplasias ginecológicas, particularmente en el CCU, está estrechamente relacionada con la incorporación de estrategias coadyuvantes que permitan optimizar tanto la funcionalidad como la persistencia de las células transferidas³⁹. Entre estas estrategias se destaca el uso de citocinas inmunomoduladoras como la interleucina-2 (IL-2), así como los regímenes de acondicionamiento linfodepletorio previos a la infusión celular⁴⁰. Estas intervenciones no solo favorecen la expansión de las células adoptivas, sino que también modifican el microambiente inmunológico, reduciendo poblaciones celulares inmunosupresoras⁴¹.

En esta línea, el protocolo descrito en la terapia TIL contempló un esquema secuencial basado en quimiorradioterapia conformada (mediante EBRT y braquiterapia intracavitaria), seguido por una única administración de TIL autólogos expandidos *ex vivo*, complementada con dosis controladas de IL-2. Este diseño terapéutico refleja un abordaje integrado que busca potenciar la respuesta inmunológica en un entorno previamente sensibilizado por radiación y quimioterápicos¹³. De manera similar, el segundo estudio de TIL empleó un régimen linfodepletorio con ciclofosfamida y fludarabina antes de la infusión de TIL específicos frente a antígenos del VPH, seguido por la administración de aldesleucina en dosis elevadas¹⁴. Esta secuencia terapéutica se alinea con modelos inmunológicos que han demostrado una mayor eficacia en tumores sólidos, al favorecer la reconstitución de un nicho inmunológico más favorable para la expansión de células T efectoras⁴¹.

En contraste, los estudios centrados en la utilización CIK muestran cierta variabilidad metodológica. En el trabajo de Rutella, no se reportó la aplicación de un régimen de acondicionamiento previo, lo cual podría impactar negativamente en la eficacia clínica, ya que la ausencia de linfodeplección podría limitar la expansión de las células infundidas o permitir la persistencia de mecanismos inmunosupresores locales¹⁵. Por su parte, en el otro estudio de terapia CIK sí incluyó quimiorradioterapia y braquiterapia intracavitaria, pero no especificó un protocolo

linfodepletor específico, lo que plantea interrogantes sobre la estandarización de los esquemas terapéuticos adoptivos en este contexto¹⁶. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la noción de que el éxito clínico de la TAC no reside únicamente en el tipo de células utilizadas, sino en la adecuada configuración del tratamiento adyuvante, el cual constituye un componente crítico para superar las barreras impuestas por el microambiente tumoral inmunosupresor⁴¹.

Limitaciones

Esta revisión tiene algunas limitaciones. En primer lugar, únicamente incluimos estudios publicados en tres idiomas (inglés, español y portugués), lo que pudo excluir investigaciones relevantes en otros idiomas que podrían haber aportado información valiosa para responder las preguntas de la revisión. Otra limitación fue que, debido a las restricciones en las suscripciones proporcionadas por nuestra institución, solo pudimos acceder a un conjunto específico de bases de datos (PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Scopus, Google Scholar, La Referencia y ProQuest), lo que puede no reflejar la totalidad de la evidencia disponible. A pesar de estas limitaciones, creemos que esta revisión proporciona una visión general valiosa del estado actual de la investigación sobre TAC en CCU.

Conclusiones

Actualmente, existe un número limitado de ensayos clínicos que evalúan TAC en CCU, orientadas en mejorar la seguridad de expansión e infusión de productos como LIT y CIK. En particular, en la terapia CAR-T existe un vacío de conocimiento en torno a posibles antígenos diana de tumores sólidos que puedan ser abordados mediante estas estrategias, lo cual limita su aplicabilidad en este contexto y pone de manifiesto la necesidad de avanzar en la caracterización antigénica de este tipo de tumores.

Nuestra revisión identificó cuatro ensayos clínicos entre las fases I y II evaluados en la literatura científica en los últimos 14 años. En general, la TAC mostró un enfoque terapéutico prometedor en los grupos de estudio, conformados por mujeres con enfermedad avanzada o recurrente, que previamente han recibido múltiples tratamientos. Sin embargo, a día de hoy persiste un gran desconocimiento respecto a los resultados clínicos, la eficacia a largo plazo y el perfil de seguridad de las TAC contra el CCU, lo cual limita su implementación clínica, por lo que se requieren estudios adicionales con diseños más robustos y mayores poblaciones muestrales para obtener una mayor información de estas terapias.

El CCU continúa representando un significativo desafío de salud pública a nivel global, si bien las estrategias preventivas, como la vacunación contra el VPH y los programas de detección han demostrado ser eficaces, su implementación no ha sido del todo óptima. En países como Estados Unidos la adopción de la vacuna ha sido inferior a lo esperado y la detección no ocurre de manera oportuna en gran número de casos, arrojando como resultados una proporción significativa de mujeres continúa desarrollando enfermedad en estadios avanzados, para la cual los tratamientos convencionales son escasos. En este contexto, la TAC se perfila como una alternativa terapéutica innovadora y altamente personalizada, con el potencial de superar muchas de las limitaciones inherentes a la quimioterapia tradicional. No obstante, es imperativo avanzar en la generación de evidencia clínica sólida que respalde su uso y clarifique su papel real en el tratamiento de tumores sólidos.

Contribución de autores

BMAD, MAAA y LJRD, realizar el diseño, adquisición, análisis e interpretación de los datos. BMAD y MAAA, redacción del trabajo. LJRD y BRO revisión crítica del contenido intelectual. Todos los autores contribuyeron en la redacción y aprobación final del contenido intelectual. Asimismo, declaran su responsabilidad por la integridad del trabajo y manifiestan que este ha sido realizado de manera rigurosa y conforme a estándares científicos y éticos.

Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento a la Universidad Industrial de Santander por el acceso a sus bases de datos, lo que permitió la recopilación y consulta del material bibliográfico necesario para esta investigación.

Consideraciones éticas

Esta revisión de alcance no requirió aval de comité de ética en investigación porque su unidad de análisis fueron estudios primarios previamente desarrollados. Los datos reportados son fieles al contenido original declarado por los autores de los estudios incluidos. Además, estos fueron debidamente citados.

Conflictos de interés

No existe conflicto de interés por parte de los autores

Financiación

Esta investigación fue apoyada por los proyectos Minciencias 463-2023 y SGR 8934, identificado con el código BPIN 202000010037.

Apoyo tecnológico de IA

Los autores informan que no usaron Inteligencia Artificial, modelo de lenguaje, aprendizaje automático o tecnologías similares para crear o ayudar con la elaboración o edición de cualquiera de los contenidos de este documento.

Referencias

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. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021; 149(4): 778–89. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
3. Giannella L, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Grelloni C, Bogani G, Dri M, et al. Long-Term Follow-Up Outcomes in Women with In Situ/Microinvasive Adenocarcinoma of the Uterine Cervix Undergoing Conservative Treatment—Cervical Adenocarcinoma Study Group Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology. *Cancers (Basel).* 2024; 16(6): 1241. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers16061241>
4. Son J, George GC, Nardo M, Krause KJ, Jazaeri AA, Biter AB, et al. Adoptive cell therapy in gynecologic cancers: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2022; 165(3): 664–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.03.013>
5. Li CR, Greenberg PD, Gilbert MJ, Goodrich JM, Riddell SR. Recovery of HLA-restricted cytomegalovirus (CMV)-specific T-cell responses after allogeneic bone marrow transplant: correlation with CMV disease and effect of ganciclovir prophylaxis. *Blood.* 1994; 83(7): 1971–9. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V83.7.1971.1971>
6. Yee C, Thompson JA, Byrd D, Riddell SR, Roche P, Celis E, et al. Adoptive T cell therapy using antigen-specific CD8+ T cell clones for the treatment of patients with metastatic melanoma: in vivo persistence, migration, and antitumor effect of transferred T cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99(25): 16168–73. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.242600099>
7. Smyth MJ, Swann J, Cretney E, Zerafa N, Yokoyama WM, Hayakawa Y. NKG2D function protects the host from tumor initiation. *J Exp Med.* 2005; 202(5): 583–8. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20050994>
8. Kaech SM, Tan JT, Wherry EJ, Koniuczny BT, Surh CD, Ahmed R. Selective expression of the interleukin 7 receptor identifies effector CD8 T cells that give rise to long-lived memory cells. *Nat Immunol.* 2003; 4(12): 1191–8. doi: <https://doi.org/10.1038/ni1009>

9. Adusumilli PS, Cherkassky L, Villena-Vargas J, Colovos C, Servais E, Plotkin J, et al. Regional delivery of mesothelin-targeted CAR T cell therapy generates potent and long-lasting CD4-dependent tumor immunity. *Sci Transl Med.* 2014; 6(261): 261ra151. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010162>
10. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22: 329-60. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803>
11. Peters MD, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil H. Chapter 11: Scoping Reviews. *JBI Manual for Evidence Synthesis.* 2020. doi: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-24-09>
12. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018; 169(7): 467-73. doi: <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
13. Huang H, Nie CP, Liu XF, Song B, Yue JH, Xu JX, et al. Phase I study of adjuvant immunotherapy with autologous tumor-infiltrating lymphocytes in locally advanced cervical cancer. *J Clin Invest.* 2022; 132(15): e151939. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI157726>
14. Stevanović S, Draper LM, Langhan MM, Campbell TE, Kwong ML, Wunderlich JR, et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *J Clin Oncol.* 2015; 33(14): 1543-50. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.9093>
15. Rutella S, Iudicone P, Bonanno G, Fioravanti D, Procoli A, Lavorino C, et al. Adoptive immunotherapy with cytokine-induced killer cells generated with a new good manufacturing practice-grade protocol. *Cytotherapy.* 2012; 14(7): 841-50. doi: <https://doi.org/10.3109/14653249.2012.681038>
16. Li N, Tian YW, Xu Y, Meng DD, Gao L, Shen WJ, et al. Combined treatment with autologous CIK cells, radiotherapy and chemotherapy in advanced cervical cancer. *Pathology & Oncology Research.* 2019; 25(2): 691-6. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-0541-2>
17. Hinrichs CS, Rosenberg SA. Exploiting the curative potential of adoptive T-cell therapy for cancer. *Immunol Rev.* 2014; 257(1): 56-71. doi: <https://doi.org/10.1111/imr.12132>
18. Hinrichs CS, Restifo NP. Reassessing target antigens for adoptive T-cell therapy. *Nat Biotechnol.* 2013; 31(11): 999-1008. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt.2725>
19. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer.* 2010; 10(8): 550-60. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc2886>
20. Liang X, Hu X, Hu Y, Zeng W, Zeng G, Ren Y, et al. Recovery and functionality of cryopreserved peripheral blood mononuclear cells using five different xeno-free cryoprotective solutions. *Cryobiology.* 2019; 86: 25-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2019.01.004>
21. Thorne SH, Negrin RS, Contag CH. Synergistic antitumor effects of immune cell-viral biotherapy. *Science.* 2006; 311(5768): 1780-4. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1121411>
22. Groh V, Wu J, Yee C, Spies T. Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation. *Nature.* 2002; 419(6908): 734-8. doi: <https://doi.org/10.1038/nature01112>
23. Ramondetta L. What is the appropriate approach to treating women with incurable cervical cancer? *J Natl Compr Canc Netw.* 2013; 11(3): 348-55. doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2013.0044>

24. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370(8): 734-43. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309748>

25. Monk BJ, Mas Lopez L, Zarba JJ, Oaknin A, Tarpin C, Termrungruanglert W, et al. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(22): 3562-9. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9571>

26. Mackay HJ, Tinker A, Winquist E, Thomas G, Swenerton K, Oza A, et al. A phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic cervical carcinoma: NCIC CTG Trial IND.184. *Gynecol Oncol.* 2010; 116(2): 163-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.08.012>

27. Xu Y, Jiang J, Wang Y, Wang W, Li H, Lai W, et al. Engineered T Cell Therapy for Gynecologic Malignancies: Challenges and Opportunities. *Front Immunol.* 2021; 12: 725330. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.725330>

28. Robbins PF, Lu YC, El-Gamil M, Li YF, Gross C, Gartner J, et al. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. *Nat Med.* 2013; 19(6): 747-52. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3161>

29. Ojesina AI, Lichtenstein L, Freeman SS, Pedamallu CS, Imaz-Rosshandler I, Pugh TJ, et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. *Nature.* 2014; 506(7488): 371-5. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12881>

30. Wright AA, Howitt BE, Myers AP, Dahlberg SE, Paleyandolo E, Van Hummelen P, et al. Oncogenic mutations in cervical cancer: genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer.* 2013; 119(21): 3776-83. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.28288>

31. Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, Sherry RM, Topalian SL, Restifo NP, et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(10): 2346-57. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.240>

32. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2008; 26(35): 5802-12. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4368>

33. Mordhorst LB, Karlsson L, Bärmark B, Sorbe B. Combined external and intracavitary irradiation in treatment of advanced cervical carcinomas: predictive factors for treatment outcome and early and late radiation reactions. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24(7): 1268-75. doi: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000208>

34. Rose PG, Ali S, Whitney CW, Lanciano R, Stehman FB. Outcome of stage IVA cervical cancer patients with disease limited to the pelvis in the era of chemoradiation: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2011; 121(3): 542-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.02.024>

35. Seitter SJ, Sherry RM, Yang JC, Robbins PF, Shindorf ML, Copeland AR, et al. Impact of prior treatment on the efficacy of adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(19): 5289-98. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1171>

36. Besser MJ, Shapira-Frommer R, Itzhaki O, Treves AJ, Zippel DB, Levy D, et al. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma: intent-to-treat analysis and efficacy after failure to prior immunotherapies. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(17): 4792-800. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0380>

37. Andreu-Sanz D, Gregor L, Carlini E, Scarella D, Marr C, Kobold S. Predictive value of preclinical models for CAR-T cell therapy clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2025; 13(6): e011698. doi: <https://doi.org/10.1136/jitc-2025-011698>
38. Turicek DP, Giordani VM, Moraly J, Taylor N, Shah NN. CAR T-cell detection scoping review: an essential biomarker in critical need of standardization. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2023; 11(5): e006596. doi: <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-006596>
39. Bremers AJ, Parmiani G. Immunology and immunotherapy of human cancer: present concepts and clinical developments. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2000; 34(1): 1-25. doi: [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(99\)00059-1](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(99)00059-1)
40. Fernández VA, Martínez PB, Granhøj JS, Borch TH, Donia M, Svane IM. Biomarkers for response to TIL therapy: a comprehensive review. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2024; 12(3): e008640. doi: <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008640>
41. Giudice E, Mirza MR, Lorusso D. Advances in the management of recurrent cervical cancer: state of the art and future perspectives. *Current Oncology Reports*. 2023; 25: 1307-26. doi: <https://doi.org/10.1007/s11912-023-01463-9>

Anexos

Anexo I: Ecuaciones de búsqueda

ID Búsqueda	PubMed
#1	Adoptive Immunotherapy[MeSH Terms]
#2	"Adoptive Immunotherapy"[Title/Abstract] OR "Cellular Immunotherapy, Adoptive"[Title/Abstract] OR "Adoptive Cellular Immunotherapies"[Title/Abstract] OR "Adoptive Cellular Immunotherapy"[Title/Abstract] OR "Chimeric Antigen Receptor Therapy"[Title/Abstract] OR "CAR-T"[Title/Abstract] OR "T-Cell"[Title/Abstract] OR "T Cell"[Title/Abstract] OR "Cell-based immunotherapy"[Title/Abstract] OR "Cell based immunotherapy"[Title/Abstract] OR TIL[Title/Abstract] OR TILs[Title/Abstract] OR ACT[Title/Abstract] OR "TCR-T"[Title/Abstract] OR "Biological therapy"[Title/Abstract]
#3	#1 OR # 2
#4	Uterine Cervical Neoplasms[MeSH Terms]
#5	"Cervical Neoplasm" OR "Cervical Neoplasms" OR "Cervix Neoplasm" OR "Cervix Neoplasms" OR "Cancer of the Uterine Cervix" OR "Cancer of the Cervix" OR "Cervical Cancer" OR "Cervical Cancers" OR "Cancer of Cervix" OR "Cervix Cancer" OR "tumor cervix" OR "endocervical adenocarcinoma"
#6	#4 OR #5
#7	Women (no explotado)
#8	Girl OR Girls OR Woman OR Women's OR Women OR "cancer patients" OR female* OR patient*
#9	#7 OR #8
#10	clinical trial [MeSH Terms]
#11	trial OR Intervention
#12	#10 OR #11
#13	#3 AND #6 AND #9 AND 12
TOTAL	104

ID Búsqueda	Web of Science
#1	TS=("Adoptive Immunotherapy" OR "Cellular Immunotherapy, Adoptive" OR "Adoptive Cellular Immunotherapies" OR "Adoptive Cellular Immunotherapy" OR "Chimeric Antigen Receptor Therapy" OR "CAR-T" OR "T-Cell" OR "T Cell" OR "Cell-based immunotherapy" OR "Cell based immunotherapy" OR TIL OR TILs OR ACT OR "TCR-T" OR "Biological therapy")
#2	TS=("Cervical Neoplasm" OR "Cervical Neoplasms" OR "Cervix Neoplasm" OR "Cervix Neoplasms" OR "Cancer of the Uterine Cervix" OR "Cancer of the Cervix" OR "Cervical Cancer" OR "Cervical Cancers" OR "Cancer of Cervix" OR "Cervix Cancer" OR "tumor cervix" OR "endocervical adenocarcinoma")
#3	TS=(Girl OR Girls OR Woman OR Women's OR Women OR "cancer patients" OR female* OR patient*)
#4	TS=(trial OR Intervention)
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4 and Article (Document Types)
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4
TOTAL	186

ID Búsqueda	ScienceDirect
#1	((“CAR T” OR “T Cell” OR TIL) AND (“Cervical cancer” OR “Cervix cancer” OR “cervical neoplasm”) AND (trial))
#2	Filter: Research article
TOTAL	19
ID Búsqueda	Scopus
#1	(TITLE-ABS-KEY (“Adoptive Immunotherapy” OR “Cellular Immunotherapy, Adoptive” OR “Adoptive Cellular Immunotherapies” OR “Adoptive Cellular Immunotherapy” OR “Chimeric Antigen Receptor Therapy” OR “CAR-T” OR “T-Cell” OR “T Cell” OR “Cell-based immunotherapy” OR “Cell based immunotherapy” OR til OR tils OR act OR “TCR-T” OR “Biological therapy”))
#2	(TITLE-ABS-KEY (“Cervical Neoplasm” OR “Cervical Neoplasms” OR “Cervix Neoplasm” OR “Cervix Neoplasms” OR “Cancer of the Uterine Cervix” OR “Cancer of the Cervix” OR “Cervical Cancer” OR “Cervical Cancers” OR “Cancer of Cervix” OR “Cervix Cancer” OR “tumor cervix” OR “endocervical adenocarcinoma”))
#3	(TITLE-ABS-KEY (girl OR girls OR woman OR women’s OR women OR “cancer patients” OR female* OR patient*))
#4	(TITLE-ABS-KEY (trial OR intervention))
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4
#6	LIMIT-TO (LANGUAGE , “English”) LIMIT-TO (LANGUAGE , “Spanish”) LIMIT-TO (DOCTYPE , “article”)
TOTAL	331
ID Búsqueda	ProQuest
#1	Tesauro: Immunotherapy
#2	T/R: “Adoptive Immunotherapy” OR “Cellular Immunotherapy, Adoptive” OR “Adoptive Cellular Immunotherapies” OR “Adoptive Cellular Immunotherapy” OR “Chimeric Antigen Receptor Therapy” OR “CAR-T” OR “T-Cell” OR “T Cell” OR “Cell-based immunotherapy” OR “Cell based immunotherapy” OR TIL OR TILs OR ACT OR “TCR-T” OR “Biological therapy”
#3	#1 OR #2
#4	Tesauro:Uterine cancer
#6	#4 OR #5
#7	Tesauro: Women
#8	T/R: Girl OR Girls OR Woman OR Women’s OR Women OR “cancer patients” OR female* OR patient*
#9	#7 OR #8
#10	Tesauro: clinical trials
#11	T/R: trial OR Intervention
#12	#10 OR #11
#13	#3 AND #6 AND #9 AND 12
TOTAL	331

Google Scholar

With all of the words	cervical cancer trial
With the exact phrase	
With at least one of the words	CAR TIL
Without the words	review
Where my words occur	(in the title of the article)
Return articles authored by	
Return articles published in	
Return article dated between	

Anexo 2: Artículos excluidos

Artículo excluidos por lectura de texto completo		Motivo de exclusión
N	Referencia	
1	Hijikata Y, Okazaki T, Tanaka Y, Murahashi M, Yamada Y, Yamada K, Takahashi A, Inoue H, Kishimoto J, Nakanishi Y, Oda Y. A phase I clinical trial of RNF43 peptide-related immune cell therapy combined with low-dose cyclophosphamide in patients with advanced solid tumors. <i>PLoS one</i> . 2018 Jan 2;13(1):e0187878.	No atendió el criterio de exclusión concepto
2	Lu YC, Parker L, Lu T, Zheng Z, Yao X, Robbins PF, van der Bruggen P, Klebanoff CA, Hinrichs CS, Goff S, Sherry R. A Phase I study of an HLA-DPB1* 0401-restricted T cell receptor targeting MAGE-A3 for patients with metastatic cancers. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> . 2015 Dec;3(2):1-2.	No atendió el criterio de exclusión concepto y contexto
3	Hinrichs CS, Stevanovic S, Draper L, Langhan M, Dudley M, Wunderlich J, Rosenberg SA. Adoptive transfer of tumor infiltrating lymphocytes for metastatic cervical cancer. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> . 2013 Nov;1:1-.	No atendió el criterio de exclusión concepto
4	de Jong A, van der Hulst JM, Kenter GG, Drijfhout JW, Franken KL, Vermeij P, Offringa R, van der Burg SH, Melief CJ. Rapid enrichment of human papillomavirus (HPV)-specific polyclonal T cell populations for adoptive immunotherapy of cervical cancer. <i>International journal of cancer</i> . 2005 Mar 20;114(2):274-82.	No atendió el criterio de exclusión concepto y tipo de estudio
5	Heusinkveld M, Goedemans R, Briet RJ, Gelderblom H, Nortier JW, Gorter A, Smit VT, Langeveld AP, Jansen JC, Van Der Burg SH. Systemic and local human papillomavirus 16-specific T-cell immunity in patients with head and neck cancer. <i>International journal of cancer</i> . 2012 Jul 15;131(2):E74-85.	No atendió el criterio de exclusión concepto y contexto
6	Switzer K, Rabinovich B, JN Cooper L. Transposon-based engineering of clinical-grade T cells for cancer therapy. <i>Current Drug Therapy</i> . 2012 Mar 1;7(1):36-41.	No atendió el criterio de exclusión concepto
7	Lu YC, Parker LL, Lu T, Zheng Z, Toomey MA, White DE, Yao X, Li YF, Robbins PF, Feldman SA, Van Der Bruggen P. Treatment of patients with metastatic cancer using a major histocompatibility complex class II-restricted T-cell receptor targeting the cancer germline antigen MAGE-A3. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2017 Oct 10;35(29):3322.	No atendió el criterio de exclusión concepto
8	Jin J, Gkitsas N, Fellowes VS, Ren J, Feldman SA, Hinrichs CS, Stroncek DF, Highfill SL. Enhanced clinical-scale manufacturing of TCR transduced T-cells using closed culture system modules. <i>Journal of translational medicine</i> . 2018 Dec;16:1-3.	No atendió el criterio de exclusión concepto y contexto
9	Stevanović S, Helman SR, Wunderlich JR, Langhan MM, Doran SL, Kwong ML, Somerville RP, Klebanoff CA, Kammula US, Sherry RM, Yang JC. A phase II study of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers. <i>Clinical Cancer Research</i> . 2019 Mar 1;25(5):1486-93.	No atendió el criterio de exclusión concepto
10	Qiao G, Wang X, Zhou X, Morse MA, Wu J, Wang S, Song Y, Jiang N, Zhao Y, Zhou L, Zhao J. Immune correlates of clinical benefit in a phase I study of hyperthermia with adoptive T cell immunotherapy in patients with solid tumors. <i>International Journal of Hyperthermia</i> . 2019 Nov 29;36(sup1):74-82.	No atendió el criterio de exclusión concepto
11	Hinrichs CS, Doran SL, Stevanovic S, Adhikary S, Mojadidi M, Kwong ML, Faquin WC, Feldman S, Somerville R, Sherry RM, Yang JC. A phase I/II clinical trial of E6 T-cell receptor gene therapy for human papillomavirus (HPV)-associated epithelial cancers.	No atendió el criterio de exclusión concepto
12	Ramos CA, Narala N, Vyas GM, Leen AM, Gerdemann U, Sturgis EM, Anderson ML, Savoldo B, Heslop HE, Brenner MK, Rooney CM. Human papillomavirus type 16 E6/E7-specific cytotoxic T lymphocytes for adoptive immunotherapy of HPV-associated malignancies. <i>Journal of immunotherapy</i> . 2013 Jan 1;36(1):66-76.	No atendió el criterio de exclusión concepto y contexto
13	Somerville RP, Devillier L, Parkhurst MR, Rosenberg SA, Dudley ME. Clinical scale rapid expansion of lymphocytes for adoptive cell transfer therapy in the WAVE® bioreactor. <i>Journal of translational medicine</i> . 2012 Dec;10:1-1..	No atendió el criterio de exclusión concepto y contexto