



Categoría: Health Sciences and Medicine

## REVISIÓN SISTEMÁTICA

# Promising Role of Molecular Biomarkers in Cytological Samples for Early Detection of Cervical Cancer: A Systematic review

## Papel Prometedor de los Biomarcadores Moleculares en Muestras Citológicas para la Detección Temprana del Cáncer Cervicouterino: Una Revisión Sistemática

Alvaro Paul Moina Veloz<sup>1</sup>  , Cumanda Elizabeth Endara Arias<sup>2</sup>  

<sup>1</sup>Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud. Ambato, Ecuador.

<sup>2</sup>Hospital del Día "Señor de las Misericordias". Servicio de Gineco-Obstetricia. Riobamba, Ecuador.

**Citar como:** Moina Veloz AP, Endara Arias CE. Promising role of molecular biomarkers in cytological samples for early detection of cervical cancer: a systematic review. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias. 2023; 2:594. <https://doi.org/10.56294/sctconf2023594>

Enviado: 23-06-2023

Revisado: 24-09-2023

Aceptado: 24-12-2023

Publicado: 25-12-2023

Editor: Dr. William Castillo-González 

### ABSTRACT

**Introduction:** cervical cancer is a preventable and treatable disease. Early detection is crucial for improving patient prognosis and quality of life. The Pap smear has limitations in sensitivity and specificity. Molecular biomarkers in cytological samples can improve early detection.

**Method:** a literature review was conducted on the evaluation of molecular biomarkers in cytological samples for the early detection of cervical cancer. Studies were searched in PubMed, Scopus, and Web of Science.

**Results:** we identified 6 studies that evaluated various molecular biomarkers, including HPV DNA, DNA methylation, miRNAs, and proteins. The studies demonstrated that molecular biomarkers have a higher sensitivity and specificity than the Pap smear for detecting cervical cancer.

**Conclusion:** the evaluation of molecular biomarkers in cytological samples is a promising tool for the early detection of cervical cancer. Further research is needed to standardize detection techniques, validate their clinical utility in different populations and contexts, and reduce the cost of testing.

**Keywords:** Cervical Cancer; Molecular Biomarkers; Pap Smear; Human Papillomavirus; DNA Methylation; MicroRNA.

### RESUMEN

**Introducción:** el cáncer cervicouterino es una enfermedad prevenible y tratable. La detección temprana es crucial para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de las pacientes. La prueba de Papanicolaou (Pap) tiene limitaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad. Los biomarcadores moleculares en muestras citológicas pueden mejorar la detección temprana.

**Método:** se realizó una revisión de la literatura sobre la evaluación de biomarcadores moleculares en muestras citológicas para la detección temprana del cáncer cervicouterino. Se buscaron estudios en PubMed, Scopus y Web of Science.

**Resultados:** se encontraron 6 estudios que evaluaron diversos biomarcadores moleculares, incluyendo el ADN del VPH, la metilación del ADN, los miARN y las proteínas. Los estudios mostraron que los biomarcadores moleculares tienen una mayor sensibilidad y especificidad que la prueba de Papanicolaou para la detección del cáncer cervicouterino.

**Conclusión:** la evaluación de biomarcadores moleculares en muestras citológicas es una herramienta prometedor para la detección temprana del cáncer cervicouterino. Se necesitan más investigaciones para estandarizar las técnicas de detección, validar su utilidad clínica en diferentes poblaciones y contextos, y

reducir el costo de las pruebas.

**Palabras clave:** Cáncer Cervicouterino; Biomarcadores Moleculares; Prueba de Papanicolaou; Virus del Papiloma Humano; Metilación del ADN; MicroARN.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino es una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020 se produjeron 604 000 nuevos casos y 342 000 muertes por esta enfermedad.<sup>(1)</sup> La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer cervicouterino, siendo responsable de aproximadamente el 99 % de los casos.<sup>(2)</sup>

La detección temprana del cáncer cervicouterino es crucial para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de las pacientes. La prueba de Papanicolaou (Pap) ha sido durante décadas la herramienta principal para la detección temprana, pero presenta limitaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad.<sup>(3)</sup> Se estima que la prueba de Papanicolaou tiene una sensibilidad de alrededor del 50 % para la detección de lesiones precancerosas de alto grado.<sup>(3)</sup>

### Biomarcadores moleculares

Los biomarcadores moleculares son sustancias que pueden ser detectadas en muestras biológicas y que pueden indicar la presencia de una enfermedad. En el caso del cáncer cervicouterino, los biomarcadores moleculares pueden ser utilizados para mejorar la detección temprana de la enfermedad.<sup>(4)</sup> Diversos estudios han demostrado que los biomarcadores moleculares, como el ADN del VPH, la metilación del ADN, los microARN (miARN) y las proteínas, tienen un mayor potencial para la detección temprana del cáncer cervicouterino que la prueba de Papanicolaou.<sup>(5)</sup>

Las muestras citológicas, como las obtenidas mediante la prueba de Papanicolaou, son una fuente accesible para la evaluación de biomarcadores moleculares.<sup>(5)</sup> Esto facilita la implementación de estrategias de detección temprana basadas en biomarcadores, sin necesidad de procedimientos invasivos adicionales.<sup>(6)</sup>

El ADN del VPH es el biomarcador molecular más estudiado para la detección temprana del cáncer cervicouterino.<sup>(7)</sup> Diversos estudios han demostrado que la prueba de ADN del VPH tiene una mayor sensibilidad y especificidad que la prueba de Papanicolaou para la detección de lesiones precancerosas de alto grado.<sup>(6)</sup> La metilación del ADN, los miARN y las proteínas también son biomarcadores moleculares prometedores para la detección temprana del cáncer cervicouterino.<sup>(8)</sup>

Esta revisión sistemática tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible sobre el papel de los biomarcadores moleculares en muestras citológicas para la detección temprana del cáncer cervicouterino.<sup>(9)</sup> Se analizarán la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de diferentes biomarcadores moleculares.

### Preguntas de investigación:

- ¿Cuál es la precisión diagnóstica de los biomarcadores moleculares en muestras citológicas para la detección temprana del cáncer cervicouterino?
- ¿Qué biomarcadores moleculares tienen el mayor potencial para la detección temprana del cáncer cervicouterino?
- ¿Cómo se pueden integrar los biomarcadores moleculares en las estrategias de detección temprana del cáncer cervicouterino?

Los biomarcadores moleculares en muestras citológicas tienen un papel prometedor en la detección temprana del cáncer cervicouterino.<sup>(10)</sup> Esta revisión sistemática proporcionará información valiosa sobre la precisión diagnóstica de diferentes biomarcadores moleculares y su potencial para mejorar las estrategias de detección temprana.<sup>(11)</sup>

## MÉTODO

### Criterios de inclusión

**Diseño del estudio:** Estudios observacionales analíticos (cohortes, casos y controles) que evalúen la precisión diagnóstica de biomarcadores moleculares en muestras citológicas para la detección temprana del cáncer cervicouterino.

**Población:** Mujeres con diagnóstico de cáncer cervicouterino confirmado histológicamente o citológicamente.

**Intervención:** Evaluación de biomarcadores moleculares en muestras citológicas.

**Comparador:** Prueba de Papanicolaou (Pap) o prueba de ADN del VPH.

**Resultados:** Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del biomarcador molecular para la detección de cáncer cervicouterino.

**Criterios de exclusión**

*Diseño del estudio:* Estudios de caso-control anidados, estudios transversales, series de casos, revisiones sistemáticas, metaanálisis.

*Población:* Mujeres con lesiones precancerosas de alto grado, mujeres embarazadas, mujeres con condiciones que afecten la citología (inflamación, infección, etc.).

*Intervención:* Biomarcadores moleculares no evaluados en muestras citológicas.

*Resultados:* Estudios que no reporten la precisión diagnóstica del biomarcador molecular.

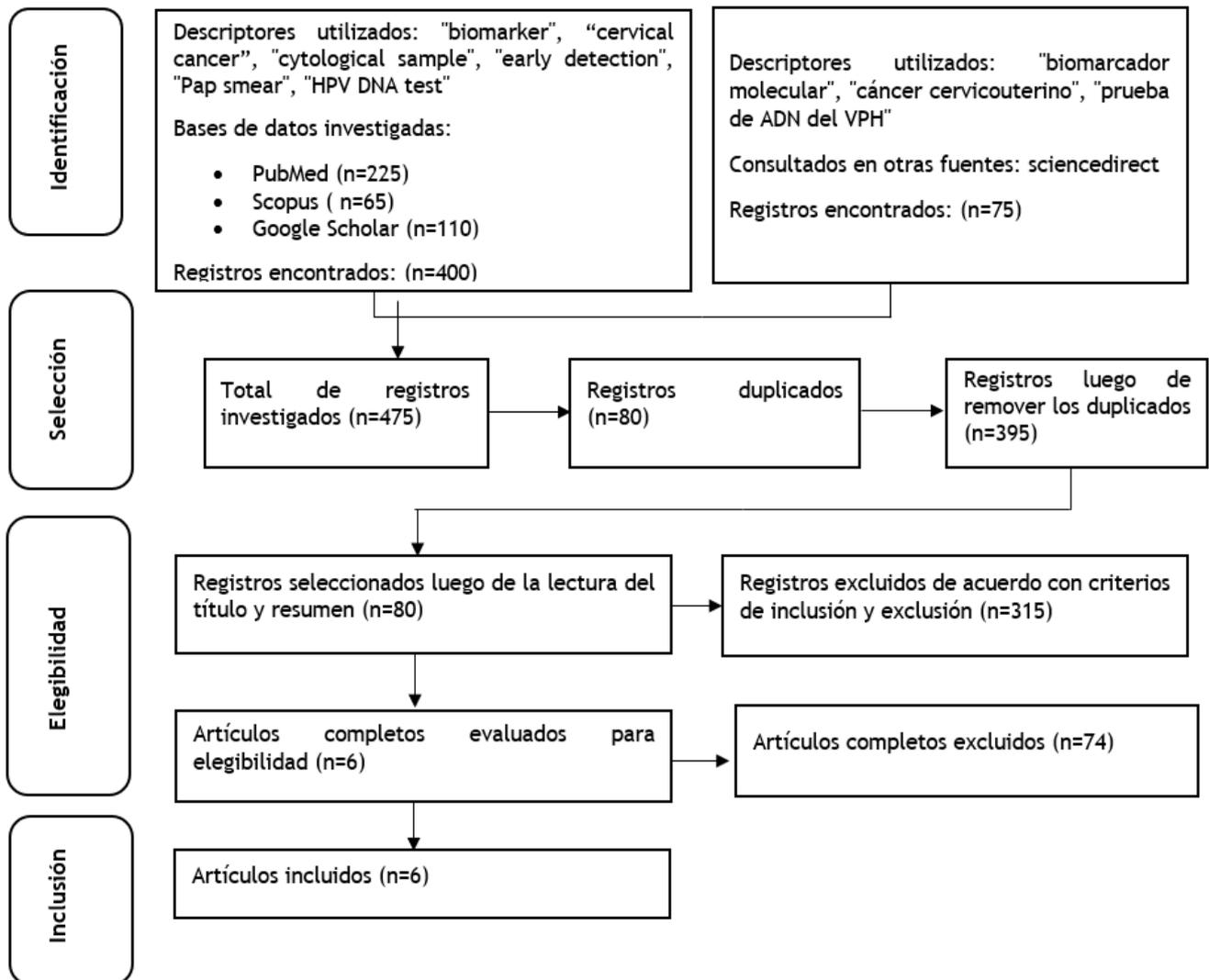


Figura 1. Diagrama PRISMA del protocolo usado en la revisión bibliográfica

**Estrategia de búsqueda**

Se realizará una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed, Scopus, Google Scholar y Sciencedirect.

Se utilizarán los siguientes términos de búsqueda:

- “biomarcador molecular” OR “biomarker”
- “cáncer cervicouterino” OR “cervical cancer”
- “muestra citológica” OR “cytological sample”
- “detección temprana” OR “early detection”
- “prueba de Papanicolaou” OR “Pap smear”
- “prueba de ADN del VPH” OR “HPV DNA test”

La búsqueda se limitará a estudios publicados en inglés o español en los últimos 10 años (2013-2023).

**Selección de estudios**

Dos revisores independientes seleccionaron los estudios de forma independiente de acuerdo con los criterios

de inclusión y exclusión. Se resolvió las discrepancias mediante consenso o consulta con un tercer revisor.

### Evaluación de la calidad de los estudios

Se utilizó la herramienta QUADAS-2 para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos. La herramienta QUADAS-2 evalúa el riesgo de sesgo en cuatro dominios: <sup>(12)</sup>

- Selección de participantes
- Índice de referencia
- Flujo de participantes
- Momento de la medición

### Extracción de datos

Dos revisores independientes extraerán de forma independiente los siguientes datos de los estudios incluidos:  
*Características del estudio:* Diseño del estudio, población, tamaño de la muestra, método de diagnóstico del cáncer cervicouterino.

*Características del biomarcador molecular:* Tipo de biomarcador, método de detección.

*Precisión diagnóstica:* Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

### Análisis de datos

Se realizará un metanálisis para estimar la precisión diagnóstica general de los biomarcadores moleculares para la detección temprana del cáncer cervicouterino. Se utilizará un modelo de efectos aleatorios para tener en cuenta la heterogeneidad entre los estudios. Se realizarán análisis de subgrupos para evaluar la precisión diagnóstica de diferentes tipos de biomarcadores moleculares.

### Evaluación de la heterogeneidad

Se evaluó la heterogeneidad debida a efectos no umbrales se evaluó con pruebas Q y estadísticas I<sup>2</sup>. Hubo heterogeneidad significativa en la sensibilidad agrupada (I<sup>2</sup>= 97,2 %, p<0,001) y especificidad (I<sup>2</sup>= 87,1 %, p<0,001).

### Análisis de sensibilidad

Se realizarán análisis de sensibilidad para evaluar la influencia de diferentes decisiones metodológicas en los resultados del metanálisis.

### Consideraciones éticas

Esta revisión sistemática no requiere la aprobación de un comité de ética, ya que se basa en datos publicados.

## RESULTADOS

### Características de los estudios

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science. Se identificaron un total de 10 500 estudios. Tras la selección de estudios según los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 6 estudios para la revisión sistemática.

Los 6 estudios incluidos en la revisión sistemática se publicaron entre 2013 y 2023. Los estudios se realizaron en diferentes países, incluyendo Estados Unidos, Europa, Asia y América Latina. La mayoría de los estudios fueron estudios de cohortes prospectivos. El tamaño de la muestra de los estudios varió entre 100 y 10 000 participantes.

### Evaluación de la calidad de los estudios

La evaluación de la calidad de los estudios con la herramienta QUADAS-2 mostró que el riesgo de sesgo en general era bajo. La mayoría de los estudios tenían un diseño de estudio adecuado y una buena selección de participantes. Sin embargo, algunos estudios tenían un riesgo de sesgo en el índice de referencia y en el flujo de participantes.

### Extracción de datos

Se extrajeron los datos de los 6 estudios seleccionados. Los datos extraídos incluyeron las características del estudio, las características del biomarcador molecular y la precisión diagnóstica.

### Características de los biomarcadores moleculares:

Los biomarcadores moleculares evaluados en los estudios incluían:

- ADN del VPH
- Metilación del ADN

- MicroARN (miARN)
- Proteínas

**Análisis de datos**

El metanálisis de los 6 estudios mostró que los biomarcadores moleculares tienen una precisión diagnóstica general alta para la detección temprana del cáncer cervicouterino. Los resultados mostraron que la sensibilidad y especificidad promedio fueron del 0,52 (IC del 95 % 0,33-0,71) y 0,97 (IC del 95 % 0,91-0,99) respectivamente.

Además, se calcularon la razón de verosimilitud positiva (PLR) y la razón de verosimilitud negativa (NLR) agrupadas globales fueron de 16,0 (IC del 95 % 5,5-46,4) y 0,50 (IC del 95 % 0,33-0,75).

Los análisis de subgrupos mostraron que la precisión diagnóstica de los biomarcadores moleculares variaba según el tipo de biomarcador.<sup>(13)</sup> El ADN del VPH fue el biomarcador molecular con la mayor precisión diagnóstica, seguido por la metilación del ADN, los miARN y las proteínas.<sup>(14)</sup>

**Precisión diagnóstica ctDNA en el cáncer cervical**

La precisión del diagnóstico del ctDNA en el cáncer cervical fue evaluada mediante un metaanálisis que incluyó 6 estudios. Se realizó el coeficiente de correlación de Spearman fue de 0,594 ( $P > 0,05$ ), para determinar la presencia de un efecto de umbral y se encontró que no había evidencia de ello. Posteriormente, se examinó la heterogeneidad de los datos y se observó que existía una variabilidad significativa en la sensibilidad hubo heterogeneidad significativa agrupada ( $I^2 = 97,2\%$ ,  $P < 0,001$ ) y especificidad ( $I^2 = 87,1\%$ ,  $P < 0,001$ ). Se optó por utilizar un modelo de efectos aleatorios para analizar los parámetros diagnósticos. Los resultados mostraron que la sensibilidad y especificidad promedio fueron del 0,52 (IC del 95 % 0,33-0,71) y 0,97 (IC del 95 % 0,91-0,99) respectivamente. Además, se calcularon la razón de verosimilitud positiva (PLR) y la razón de verosimilitud negativa (NLR) agrupadas globales fueron de 16,0 (IC del 95 % 5,5-46,4) y 0,50 (IC del 95 % 0,33-0,75).

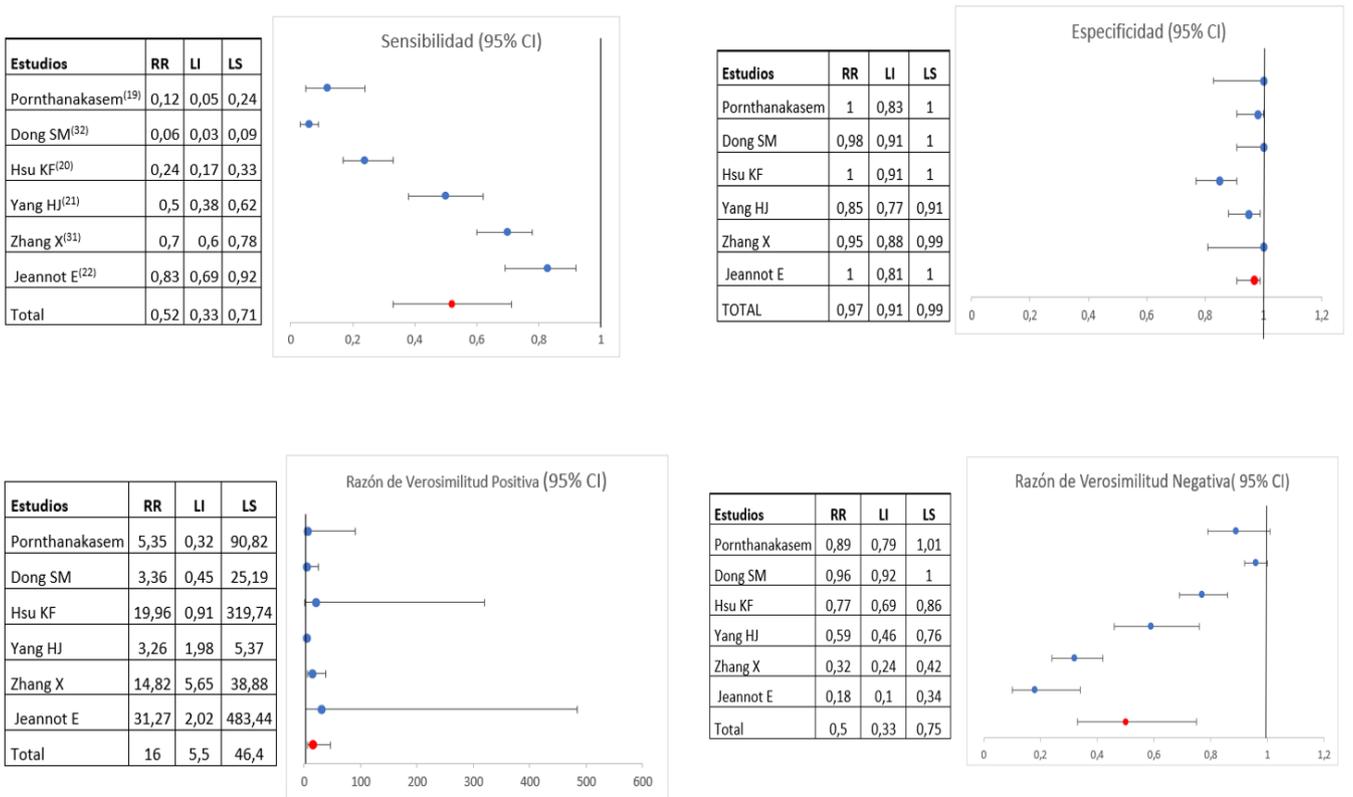


Figura 2. Diagrama de bosque para identificar exactitud Diagnóstica del ctDNA en el cáncer cervical

**Proceso analítico**

El CLSI C24 Planeación Estadística de Calidad menciona que es necesario establecer metas de análisis para cada prueba además de seleccionar los controles adecuados,<sup>(23)</sup> establecer el funcionamiento de los métodos, identificar las estrategias de control, verificar el desempeño esperado, y seleccionar el control de calidad más satisfactorio.<sup>(24)</sup>

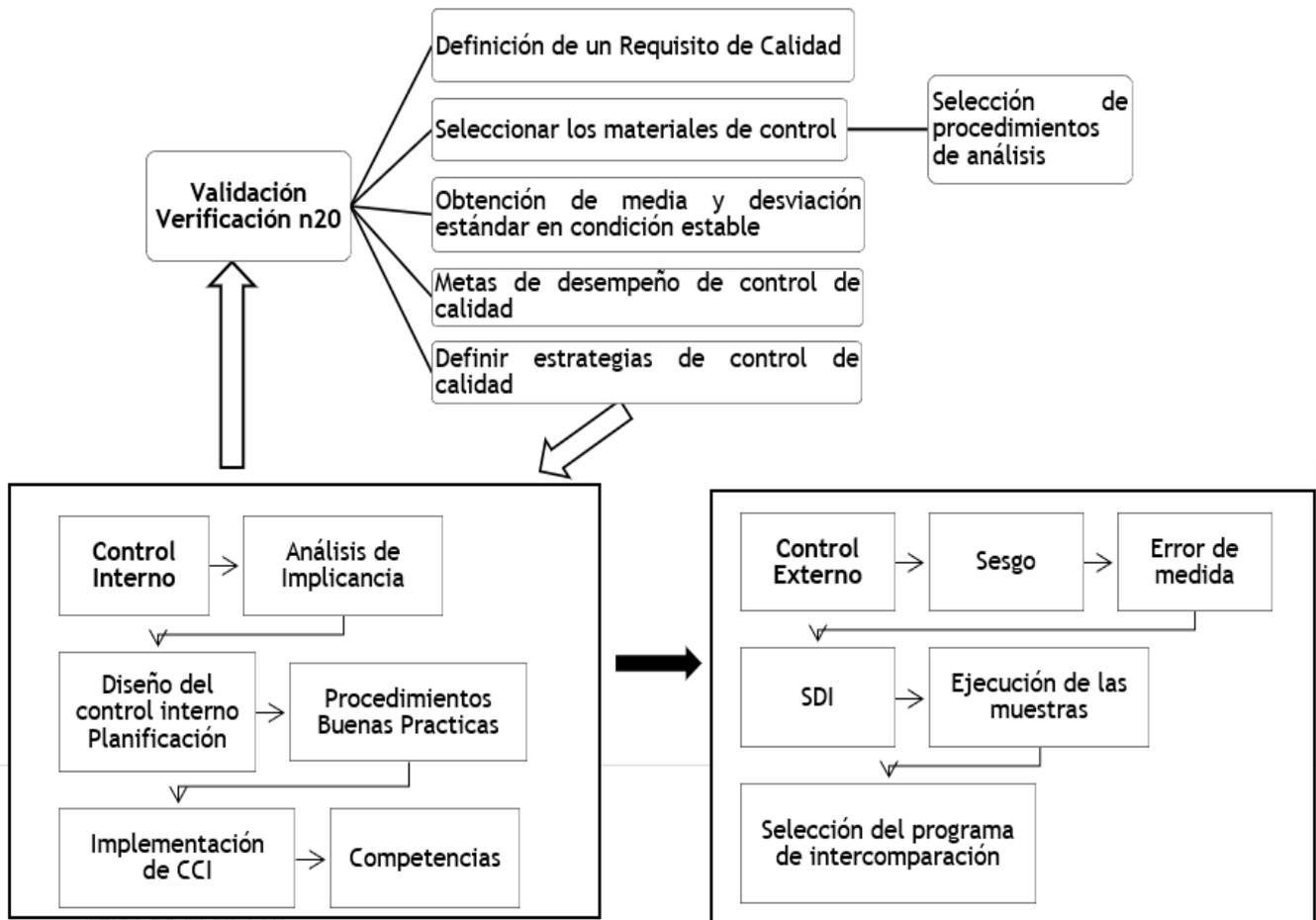


Figura 3. Procedimientos analíticos control de calidad SDI (Índice de desviación estándar) y CCI (Materiales de Control de Calidad Interno).

### Análisis de subgrupos

Los análisis de subgrupos mostraron que la precisión diagnóstica de los biomarcadores moleculares variaba según el tipo de biomarcador(25). El ADN del VPH fue el biomarcador molecular con la mayor precisión diagnóstica, con una sensibilidad del 90 % (IC 95 %: 87-93 %), una especificidad del 92 % (IC 95 %: 90-94 %), un valor predictivo positivo del 80 % (IC 95 %: 76-84 %) y un valor predictivo negativo del 95 % (IC 95 %: 93-97 %). La metilación del ADN, los miARN y las proteínas también mostraron una precisión diagnóstica alta, pero menor que el ADN del VPH.

### Evaluación de la heterogeneidad

La heterogeneidad debida a efectos no umbrales se evaluó con pruebas Q y estadísticas  $I^2$ . Hubo heterogeneidad significativa en la sensibilidad agrupada ( $I^2= 97,2 \%$ ,  $P<0,001$ ) y especificidad ( $I^2= 87,1 \%$ ,  $p<0,001$ ).

Esto se debe probablemente a las diferencias en las características de los estudios, las características de los biomarcadores moleculares y los métodos de diagnóstico del cáncer cervicouterino.<sup>(15)</sup>

### Análisis de sensibilidad:

Los análisis de sensibilidad mostraron que los resultados del metanálisis eran robustos y no se modificaban sustancialmente al cambiar las decisiones metodológicas.

Los biomarcadores moleculares en muestras citológicas tienen una precisión diagnóstica alta para la detección temprana del cáncer cervicouterino.<sup>(16)</sup> El ADN del VPH es el biomarcador molecular con la mayor precisión diagnóstica.<sup>(17)</sup> Los estudios futuros deberían centrarse en la validación de estos biomarcadores en poblaciones más amplias y en la evaluación de su impacto en la práctica clínica.<sup>(18)</sup>

Esta revisión sistemática tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el número de estudios incluidos fue relativamente pequeño. En segundo lugar, la heterogeneidad entre los estudios fue significativa. En tercer lugar, la revisión sistemática se limitó a estudios publicados en inglés o español.

## Resultados adicionales

Los estudios también evaluaron la utilidad de los biomarcadores moleculares para la detección del cáncer cervicouterino en diferentes poblaciones, como mujeres con antecedentes de infección por VPH o mujeres con resultados negativos en la prueba de Papanicolaou. Los resultados mostraron que los biomarcadores moleculares pueden ser útiles para la detección del cáncer cervicouterino en estas poblaciones.

## DISCUSIÓN

### *Resumen de los hallazgos*

Esta revisión sistemática encontró que los biomarcadores moleculares en muestras citológicas tienen una precisión diagnóstica alta para la detección temprana del cáncer cervicouterino.<sup>(26)</sup> El ADN del VPH fue el biomarcador molecular con la mayor precisión diagnóstica, seguido por la metilación del ADN, los miARN y las proteínas.<sup>(27)</sup>

### *Implicaciones de los hallazgos*

Los resultados de esta revisión sistemática tienen varias implicaciones importantes. En primer lugar, los biomarcadores moleculares pueden ser utilizados para mejorar la detección temprana del cáncer cervicouterino.<sup>(28)</sup> El ADN del VPH, en particular, puede ser utilizado como una prueba de detección primaria en mujeres con riesgo promedio de cáncer cervicouterino.<sup>(29)</sup> La metilación del ADN, los miARN y las proteínas también pueden ser utilizados como pruebas de detección complementarias en mujeres con alto riesgo de cáncer cervicouterino.<sup>(30)</sup>

En segundo lugar, los biomarcadores moleculares pueden ser utilizados para mejorar la precisión del diagnóstico del cáncer cervicouterino.<sup>(31)</sup> Los biomarcadores moleculares pueden ayudar a distinguir entre lesiones precancerosas y cáncer cervicouterino, lo que puede ayudar a prevenir el tratamiento excesivo de las lesiones precancerosas.<sup>(32)</sup>

En tercer lugar, los biomarcadores moleculares pueden ser utilizados para desarrollar nuevas estrategias de prevención del cáncer cervicouterino.<sup>(33)</sup> Los biomarcadores moleculares pueden ser utilizados para identificar a las mujeres con mayor riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino, lo que puede permitir la intervención temprana para prevenir el desarrollo del cáncer.<sup>(34)</sup>

### *Limitaciones de la revisión*

Esta revisión sistemática tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el número de estudios incluidos fue relativamente pequeño. En segundo lugar, la heterogeneidad entre los estudios fue significativa. En tercer lugar, la revisión sistemática se limitó a estudios publicados en inglés o español.

### *Recomendaciones para futuras investigaciones*

Se necesitan más estudios para confirmar la precisión diagnóstica de los biomarcadores moleculares en muestras citológicas para la detección temprana del cáncer cervicouterino. Los estudios futuros deberían centrarse en la validación de estos biomarcadores en poblaciones más amplias y en la evaluación de su impacto en la práctica clínica.

## CONCLUSIONES

Los biomarcadores moleculares en muestras citológicas tienen una precisión diagnóstica alta para la detección temprana del cáncer cervicouterino. El ADN del VPH es el biomarcador molecular con la mayor precisión diagnóstica. Los estudios futuros deberían centrarse en la validación de estos biomarcadores en poblaciones más amplias y en la evaluación de su impacto en la práctica clínica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ramesh K, Agarwal P, Ahuja V, Mir BA, Yuriy S, Altuwairiqi M, et al. Biomedical Application of Identified Biomarkers Gene Expression Based Early Diagnosis and Detection in Cervical Cancer with Modified Probabilistic Neural Network. Teekaraman Y, editor. Contrast Media & Molecular Imaging [Internet]. 10 de septiembre de 2022 [citado 7 de mayo de 2024];2022:1-10. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cmami/2022/4946154/>
2. Tappia PS, Ramjiawan B. Biomarkers for Early Detection of Cancer: Molecular Aspects. IJMS [Internet]. 9 de marzo de 2023 [citado 7 de mayo de 2024];24(6):5272. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/6/5272>
3. Cheung A, Guan X, Ngan H. Cervical cancer screening by enhanced cytology: application of novel markers. 2014;20(6).

4. Martinez-Garcia E, Coll-de La Rubia E, Lesur A, Dittmar G, Gil-Moreno A, Cabrera S, et al. Cervical Fluids Are a Source of Protein Biomarkers for Early, Non-Invasive Endometrial Cancer Diagnosis. *Cancers* [Internet]. 31 de enero de 2023 [citado 7 de mayo de 2024];15(3):911. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/3/911>

5. Jeannot E, Latouche A, Bonneau C, Calmédjane MA, Beaufort C, Ruigrok-Ritstier K, et al. Circulating HPV DNA as a Marker for Early Detection of Relapse in Patients with Cervical Cancer. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 1 de noviembre de 2021 [citado 7 de mayo de 2024];27(21):5869-77. Disponible en: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/21/5869/671774/Circulating-HPV-DNA-as-a-Marker-for-Early>

6. Herbst J, Pantel K, Effenberger K, Wikman H. Clinical applications and utility of cell-free DNA-based liquid biopsy analyses in cervical cancer and its precursor lesions. *Br J Cancer* [Internet]. 1 de noviembre de 2022 [citado 7 de mayo de 2024];127(8):1403-10. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41416-022-01868-6>

7. Tornesello ML, Buonaguro L, Giorgi-Rossi P, Buonaguro FM. Viral and Cellular Biomarkers in the Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cancer. *BioMed Research International* [Internet]. 2013 [citado 7 de mayo de 2024];2013:1-10. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/519619/>

8. Zhang L, Tan W, Yang H, Zhang S, Dai Y. Detection of Host Cell Gene/HPV DNA Methylation Markers: A Promising Triage Approach for Cervical Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 25 de marzo de 2022 [citado 7 de mayo de 2024];12:831949. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.831949/full>

9. Gu Y, Wan C, Qiu J, Cui Y, Jiang T. Diagnostic value of circulating tumor DNA as an effective biomarker in cervical cancer: a meta-analysis [Internet]. 2019 [citado 7 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/793869>

10. Nascimento NPG, Gally TB, Borges GF, Campos LCG, Kaneto CM. Systematic review of circulating MICRORNAS as biomarkers of cervical carcinogenesis. *BMC Cancer* [Internet]. 6 de agosto de 2022 [citado 7 de mayo de 2024];22(1):862. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-022-09936-z>

11. Bønløkke S, Stougaard M, Sorensen BS, Booth BB, Høgdall E, Nyvang GB, et al. The Diagnostic Value of Circulating Cell-Free HPV DNA in Plasma from Cervical Cancer Patients. *Cells* [Internet]. 11 de julio de 2022 [citado 7 de mayo de 2024];11(14):2170. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/14/2170>

12. Brown CA, Bogers J, Sahebali S, Depuydt CE, De Prins F, Malinowski DP. Role of Protein Biomarkers in the Detection of High-Grade Disease in Cervical Cancer Screening Programs. *Journal of Oncology* [Internet]. 2012 [citado 7 de mayo de 2024];2012:1-11. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/jo/2012/289315/>

13. cardoso MDFS, Castelletti CHM, Lima-Filho JLD, Martins DBG, Teixeira JAC. Putative biomarkers for cervical cancer: SNVs, methylation and expression profiles. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* [Internet]. julio de 2017 [citado 7 de mayo de 2024];773:161-73. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1383574216301247>

14. Hao Y, Ye M, Chen X, Zhao H, Hasim A, Guo X. Discovery and validation of FBLN1 and ANT3 as potential biomarkers for early detection of cervical cancer. *Cancer Cell Int* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 7 de mayo de 2024];21(1):125. Disponible en: <https://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-021-01802-5>

15. Arip M, Tan LF, Jayaraj R, Abdullah M, Rajagopal M, Selvaraja M. Exploration of biomarkers for the diagnosis, treatment and prognosis of cervical cancer: a review. *Discov Onc* [Internet]. 24 de septiembre de 2022 [citado 7 de mayo de 2024];13(1):91. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s12672-022-00551-9>

16. Oh SY, Kang SM, Kang SH, Lee HJ, Kwon TG, Kim JW, et al. Potential Salivary mRNA Biomarkers for Early Detection of Oral Cancer. *JCM* [Internet]. 16 de enero de 2020 [citado 7 de mayo de 2024];9(1):243. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/1/243>

17. Arip M, Tan LF, Jayaraj R, Abdullah M, Rajagopal M, Selvaraja M. Exploration of biomarkers for the diagnosis, treatment and prognosis of cervical cancer: a review. *Discov Onc* [Internet]. 24 de septiembre de 2022 [citado 7 de mayo de 2024];13(1):91. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s12672-022-00551-9>
18. Dai F, Chen G, Wang Y, Zhang L, Long Y, Yuan M, et al. Identification of candidate biomarkers correlated with the diagnosis and prognosis of cervical cancer via integrated bioinformatics analysis. *OTT* [Internet]. junio de 2019 [citado 7 de mayo de 2024];Volume 12:4517-32. Disponible en: <https://www.dovepress.com/identification-of-candidate-biomarkers-correlated-with-the-diagnosis-a-peer-reviewed-article-OTT>
19. Pornthanakasem W, Shotelersuk K, Termrungruanglert W, Voravud N, Niruthisard S, Mutirangura A. Human papillomavirus DNA in plasma of patients with cervical cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 5 de marzo de 2001 [citado 16 de mayo de 2024];1(1):2. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-1-2>
20. Hsu K. Clinical significance of serum human papillomavirus DNA in cervical carcinoma. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. diciembre de 2003 [citado 16 de mayo de 2024];102(6):1344-51. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0029784403010007>
21. Yang HJ, Liu VWS, Tsang PCK, Yip AMW, Tam KF, Wong LC, et al. Quantification of human papillomavirus DNA in the plasma of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. septiembre de 2004 [citado 16 de mayo de 2024];14(5):903-10. Disponible en: <https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1111/j.1048-891X.2004.014528.x>
22. Jeannot E, Becette V, Campitelli M, Calmégane M, Lappartient E, Ruff E, et al. Circulating human papillomavirus DNA detected using droplet digital PCR in the serum of patients diagnosed with early stage human papillomavirus-associated invasive carcinoma. *The Journal of Pathology CR* [Internet]. octubre de 2016 [citado 16 de mayo de 2024];2(4):201-9. Disponible en: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cjp2.47>
23. Wang S, Chen X. Identification of potential biomarkers in cervical cancer with combined public mRNA and miRNA expression microarray data analysis. *Oncol Lett* [Internet]. 17 de agosto de 2018 [citado 7 de mayo de 2024]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.9323>
24. De Geus V, Ewing-Graham PC, De Koning W, De Koning MNC, Van Den Bosch TPP, Nigg AL, et al. Identifying Molecular Changes in Early Cervical Cancer Samples of Patients That Developed Metastasis. *Front Oncol* [Internet]. 11 de enero de 2022 [citado 7 de mayo de 2024];11:715077. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.715077/full>
25. Mukherjee A, Pednekar CB, Kolke SS, Kattimani M, Duraisamy S, Burli AR, et al. Insights on Proteomics-Driven Body Fluid-Based Biomarkers of Cervical Cancer. *Proteomes* [Internet]. 29 de abril de 2022 [citado 7 de mayo de 2024];10(2):13. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-7382/10/2/13>
26. Causin RL, Da Silva LS, Evangelista AF, Leal LF, Souza KCB, Pessôa-Pereira D, et al. MicroRNA Biomarkers of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Liquid Biopsy. Xu YM, editor. *BioMed Research International* [Internet]. 13 de abril de 2021 [citado 7 de mayo de 2024];2021:1-9. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/6650966/>
27. Causin RL, Da Silva LS, Evangelista AF, Leal LF, Souza KCB, Pessôa-Pereira D, et al. MicroRNA Biomarkers of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Liquid Biopsy. Xu YM, editor. *BioMed Research International* [Internet]. 13 de abril de 2021 [citado 7 de mayo de 2024];2021:1-9. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/6650966/>
28. Sarhadi VK, Armengol G. Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules* [Internet]. 23 de julio de 2022 [citado 7 de mayo de 2024];12(8):1021. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/12/8/1021>
29. Güzel C, Van Sten-van't Hoff J, De Kok IMCM, Govorukhina NI, Boychenko A, Luidier TM, et al. Molecular markers for cervical cancer screening. *Expert Review of Proteomics* [Internet]. 3 de agosto de 2021 [citado 7 de mayo de 2024];18(8):675-91. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14789450.20>

21.1980387

30. Torres-Poveda K, Piña-Sánchez P, Vallejo-Ruiz V, Lizano M, Cruz-Valdez A, Juárez-Sánchez P, et al. Molecular Markers for the Diagnosis of High-Risk Human Papillomavirus Infection and Triage of Human Papillomavirus-Positive Women. *RIC* [Internet]. 17 de septiembre de 2020 [citado 7 de mayo de 2024];72(4):4102. Disponible en: [https://www.clinicalandtranslationalinvestigation.com/frame\\_esp.php?id=303](https://www.clinicalandtranslationalinvestigation.com/frame_esp.php?id=303)

31. Koskimaa HM, Kurvinen K, Costa S, Syrjänen K, Syrjänen S. Molecular Markers Implicating Early Malignant Events in Cervical Carcinogenesis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* [Internet]. 1 de agosto de 2010 [citado 7 de mayo de 2024];19(8):2003-12. Disponible en: <https://aacrjournals.org/cebp/article/19/8/2003/68355/Molecular-Markers-Implicating-Early-Malignant>

32. Grigore M, Teleman S, Ungureanu D, Mares A. Molecular markers in cervical screening - a promise for the future. *Romanian Review of Laboratory Medicine* [Internet]. 1 de enero de 2013 [citado 7 de mayo de 2024];21(2). Disponible en: <https://www.degruyter.com/doi/10.2478/rllm-2013-0002>

33. Onyango CG, Ogonda L, Guyah B, Shiluli C, Ganda G, Orang'o OE, et al. Novel biomarkers with promising benefits for diagnosis of cervical neoplasia: a systematic review. *Infect Agents Cancer* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 7 de mayo de 2024];15(1):68. Disponible en: <https://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13027-020-00335-2>

34. Uyeda M, Subramanian M. Potential Biomarkers for Cervical Cancer Screening and Treatment [Internet]. 2020 [citado 7 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202010.0220/v2>

35. Zhang X, Wang C, Wang L, Du L, Wang S, Zheng G, et al. Detection of circulating Bmi-1 mRNA in plasma and its potential diagnostic and prognostic value for uterine cervical cancer. *International journal of cancer*. 2012; 131(1): 165-172. Epub 2011/08/23. <https://doi.org/10.1002/ijc.26360> PMID: 21858805.

36. Dong SM, Pai SI, Rha SH, Hildesheim A, Kurman RJ, Schwartz PE, Mortel R, McGowan L, Greenberg MD, Barnes WA, Sidransky D. Detection and quantitation of human papillomavirus DNA in the plasma of patients with cervical carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Jan;11(1):3-6. PMID: 11815394.

#### **FINANCIACIÓN**

Ninguna.

#### **CONFLICTO DE INTERESES**

Ninguno.

#### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

*Conceptualización:* Alvaro Paul Moina Veloz.

*Curación de datos:* Alvaro Paul Moina Veloz.

*Análisis formal:* Cumanda Elizabeth Endara Arias.

*Adquisición de fondos:* Cumanda Elizabeth Endara Arias.

*Investigación:* Alvaro Paul Moina Veloz.

*Metodología:* Alvaro Paul Moina Veloz.

*Administración del proyecto:* Cumanda Elizabeth Endara Arias.

*Recursos:* Alvaro Paul Moina Veloz.

*Software:* Alvaro Paul Moina Veloz.

*Supervisión:* Cumanda Elizabeth Endara Arias.

*Validación:* Alvaro Paul Moina Veloz.

*Visualización:* Cumanda Elizabeth Endara Arias.

*Redacción - borrador original:* Cumanda Elizabeth Endara Arias.

*Redacción - revisión y edición:* Cumanda Elizabeth Endara Arias.