

Kajian Potensi Biomarker Molekuler untuk Deteksi Dini Kanker Serviks, Hati dan *Nasofaring* serta Prospektif Pengembangan Kit Diagnostiknya

Siti Roisah^{*}, Dina Mulyanti, Fetri Lestari

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

* sitiroisah194@gmail.com, dina.sukma83@gmail.com, fetri.lestari@unisba.ac.id

Abstract. In 2020, there are 19.3 million cancer cases in the world and 396,914 cases are cancer cases in Indonesia. Cervical cancer (9.2%) in early cervical atypia has a long transit time to reach invasive cancer so that it can be an opportunity to identify pre-cancer. Cases of liver cancer (5.4%) the main risk factor is patients with hepatitis B and C which accounted for up to 70%. Nasopharyngeal cancer (5%) is difficult to diagnose clinically at an early stage because of its hidden location in the nasopharynx. High metastatic rate, causing nasopharyngeal cancer is often found at an advanced stage. Therefore, it is important to develop early detection for cervical, liver and nasopharyngeal cancer. This study aims to determine the development of molecular biomarkers and their potential as a diagnostic screening tool in early detection. Search and selection of articles according to inclusion criteria through the Science Direct database, PubMed and Taylor & Francis obtained 23 articles. The results of the article search show that miRNA, plasma protein Hsp90 α , and DNA methylation can be detected at an early stage of cancer development so that they have high potential for use in early cancer detection. miRNA was able to provide a specificity value of >90% in the detection of cervical and liver cancer. circRNA and plasma protein Hsp90 α have >90% specificity for liver cancer. DNA methylation as in the RERG gene has a specificity of 100% for nasopharyngeal cancer but its sensitivity is only 60%. The results of the research article conclude that these molecular biomarkers can support screening methods in increasing the effectiveness of early detection and can reduce the false positive rate in cancer patients, and the molecular biomarker detection method can be applied using the qRT-PCR method.

Keywords: *Early Detection, Molecular Biomarkers, Diagnosis, Cervical Cancer, Liver Cancer, Nasopharyngeal Cancer.*

Abstrak. Pada tahun 2020, terdapat 19,3 juta kasus kanker di dunia dan 396.914 kasusnya merupakan kasus kanker di Indonesia. Kanker serviks (9,2%) pada atypia serviks dini memiliki waktu transit yang lama hingga mencapai kanker invasif sehingga dapat menjadi kesempatan untuk mengidentifikasi pra-kanker. Kasus kanker hati (5,4%) faktor risiko utamanya yaitu pasien dengan hepatitis B dan C yang menyumbang hingga 70%. Kanker nasofaring (5%) sulit didiagnosis secara klinis pada stadium awal karena letaknya yang tersembunyi di nasofaring. Tingkat metastasis yang tinggi, menyebabkan kanker nasofaring sering dijumpai pada stadium lanjut. Maka dari itu penting mengembangkan deteksi dini untuk kanker serviks, hati dan nasofaring. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perkembangan biomarker molekuler dan potensinya sebagai alat skrining diagnostik dalam deteksi dini. Pencarian dan seleksi artikel sesuai kriteria inklusi melalui database Science Direct, PubMed dan Taylor & Francis diperoleh sebanyak 23 artikel. Hasil penelusuran artikel menunjukkan bahwa miRNA, protein plasma Hsp90 α , dan metilasi DNA dapat terdeteksi pada tahap awal perkembangan kanker sehingga potensinya tinggi untuk digunakan dalam deteksi dini kanker. miRNA mampu memberikan nilai spesifisitas >90% dalam deteksi kanker serviks dan hati. circRNA dan protein plasma Hsp90 α memiliki spesifisitas >90% untuk kanker hati. Metilasi DNA seperti pada gen RERG memiliki spesifisitas 100% untuk kanker nasofaring namun sensitivitasnya hanya 60%. Hasil penelitian artikel menyimpulkan, biomarker molekuler tersebut dapat menjadi penunjang metode skrining dalam meningkatkan efektivitas deteksi dini dan dapat mengurangi tingkat positif palsu pada pasien kanker, dan metode deteksi biomarker molekuler tersebut dapat diterapkan menggunakan metode qRT-PCR.

Kata Kunci: *Deteksi Dini, Biomarker Molekuler, Diagnosis, Kanker Serviks, Kanker Hati, Kanker Nasofaring.*

A. Pendahuluan

Penyakit kanker di dunia termasuk di Indonesia sendiri, hingga saat ini masih menjadi permasalahan yang serius. Pada tahun 2020, terdapat 19,3 juta kasus kanker di dunia dan 396.914 kasusnya merupakan kasus kanker di Indonesia. Dimana kanker payudara dengan 65,858 kasus (16,6%), kanker serviks uteri dengan 36,633 kasus (9,2%), kanker paru-paru 34,783 kasus (8,8%), kanker hati 21,392 kasus (5,4%), dan nasofaring 19,943 kasus (5%) yang menjadi 5 jenis kanker dengan prevalensi tertinggi di Indonesia. Kemudian kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia dengan 10 juta kasus pada tahun 2020. Di Indonesia sendiri pada tahun yang sama, kasus kematian mencapai 234,511 (*The Global Cancer Observatory*, 2020; Sung *et al.*, 2021).

Kanker serviks (80-90%) disebabkan oleh infeksi human papilloma virus (HR-HPV) risiko tinggi. Kanker serviks ini menjadi penyakit yang tepat untuk penerapan proses skrining dan diagnosis dini. Karena atypia serviks dini memiliki waktu transit yang lama hingga mencapai kanker invasif sehingga dapat menjadi kesempatan untuk mengidentifikasi pra-kanker dan diperoleh tahap pengobatan yang efektif (Dasari, Wudayagiri dan Valluru, 2015). Meskipun kanker serviks dapat dicegah dengan tindakan vaksin HPV dan skrining rutin (Sung *et al.*, 2021), namun sejauh ini metode skrining atau diagnostik yang digunakan yaitu pengamatan mikroskopis sampel yang dibiopsi seringkali menghasilkan keterlambatan untuk intervensi yang berhasil (Dasari, Wudayagiri dan Valluru, 2015). Saat ini berkembang pendekatan deteksi molekuler DNA atau RNA dalam mengidentifikasi HPV (Tsikouras *et al.*, 2016). Pengobatan yang efektif untuk kanker serviks dapat meningkatkan kesembuhan pada 80% wanita dengan penyakit stadium awal (stadium I-II) dan pada 60% wanita dengan penyakit stadium III (Koh *et al.*, 2019).

Kanker hati primer merupakan penyebab kematian urutan ketiga di seluruh dunia (Sung *et al.*, 2021). Salah satunya yaitu *Hepatocellular Carcinoma* (HCC) yang merupakan keganasan paling umum karena penyakit hati kronis yang disebabkan oleh infeksi virus hepatitis B (HBV) atau virus hepatitis C (HCV) (Yamashita dan Kaneko, 2021). Perkembangan pendekatan terapeutik HCC baik untuk stadium awal maupun lanjut telah banyak dicapai, namun belum banyak dikembangkan terhadap biomarker HCC dibalik sensitivitasnya yang rendah tetapi memiliki spesifisitas yang tinggi dalam diagnosis dini (Piñero, Dirchwolf dan Pessôa, 2020).

Kanker nasofaring merupakan kasus yang jarang dengan tingkat kejadian dan kematian <1% (Sung *et al.*, 2021). Namun di Indonesia, berdasarkan data *Global Cancer Observatory* (GCO) tahun 2020, kanker nasofaring menempati urutan kelima dengan prevalensi selama 5 tahun terakhir 54.670 kasus. Kanker nasofaring sulit didiagnosis secara klinis pada stadium awal karena letaknya yang tersembunyi di nasofaring. Tetapi tingkat metastasis yang tinggi, menyebabkan kanker nasofaring terdeteksi pada stadium lanjut (stadium klinis III dan IV) dan lebih dari 70% pasien berada pada stadium lanjut saat didiagnosis di klinik (Poluan *et al.*, 2020).

Saat ini banyak dikembangkan mengenai metode diagnosis kanker terutama dalam hal untuk deteksi dini yang ditujukan untuk mengenali kanker pada tahap lebih awal sehingga tercapai pengobatan terapeutik yang cepat dan tepat yang pada akhirnya diharapkan dapat meningkatkan keberlangsungan hidup serta mengurangi angka kematian pasien kanker. Salah satunya yaitu dengan deteksi biomarker molekuler dimana menurut FDA-NIH *Biomarker working grup* (2016) biomarker merupakan suatu karakteristik tertentu yang dapat diukur sebagai parameter kondisi tubuh normal dan atau adanya suatu penyakit, juga untuk mengetahui respon akibat suatu paparan atau perlakuan. Definisi karakteristik dalam biomarker mencakup karakteristik molekuler, histologis, radiografi atau fisiologis. Umumnya biomarker ini ditemukan didalam cairan tubuh seperti darah, serum, urin, atau cairan serebrospinal, tetapi dapat juga dideteksi didalam sel tumor. Biomarker yang berasal dari beberapa sumber molekuler, termasuk DNA, RNA, atau protein seperti hormon dan antibodi (Bhakta dan Mishra, 2021).

Berdasarkan pemaparan diatas, terkait tingginya kasus kanker sehingga perlu terus

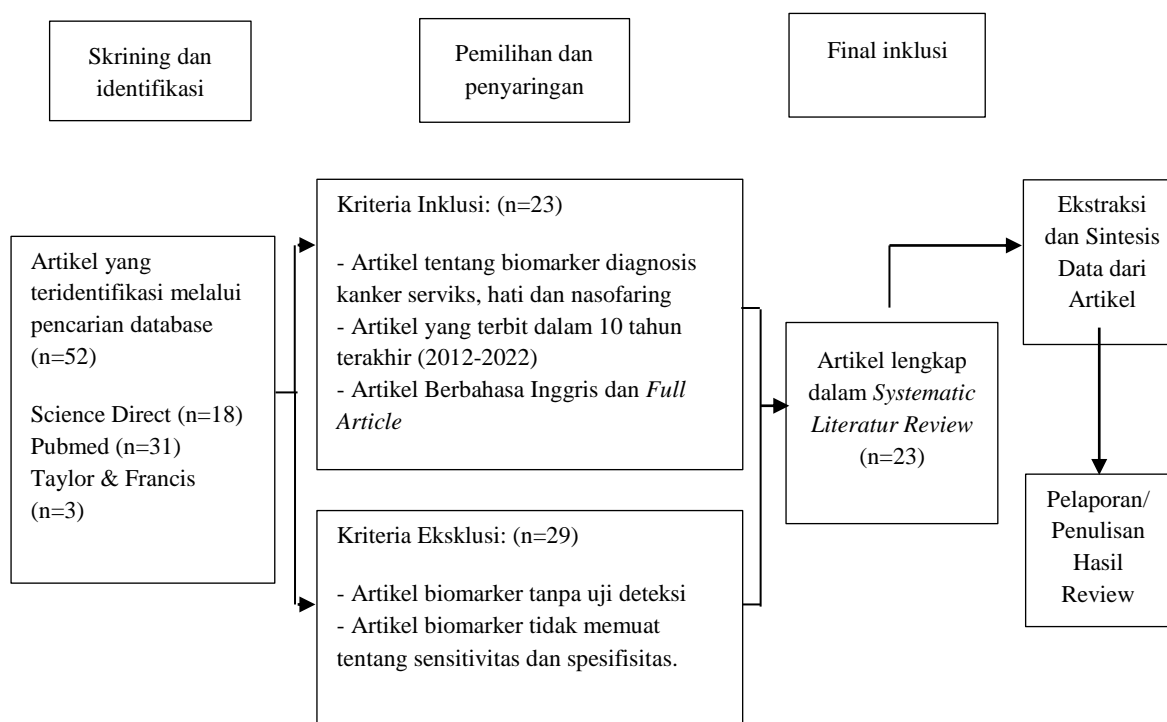
dikembangkan mengenai deteksi dini kanker dan pada penelitian ini berfokus pada kanker serviks, kanker hati, dan kanker nasofaring yang masuk kedalam 5 jenis kanker dengan prevalensi tertinggi di Indonesia. Sehingga diperoleh rumusan masalah yaitu, “apa saja biomarker molekuler baru yang dapat dikembangkan dalam mendeteksi dini kanker serviks, hati dan nasofaring?”, “bagaimana potensi biomarker molekuler tersebut dalam mendeteksi kanker lebih dini?”, serta “bagaimana penerapan metode deteksi terhadap biomarker molekuler tersebut?”. Tujuan penelitian ini dapat diuraikan sbb.

1. Untuk mengetahui perkembangan biomarker molekuler dalam deteksi dini kanker serviks, kanker hati dan kanker nasofaring.
2. Untuk mengetahui potensi biomarker molekuler tersebut dalam mendeteksi kanker.
3. Untuk mengetahui penerapan metode deteksinya dalam pengembangan kit diagnostiknya.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara *Systematic Literature Review* (SLR) melalui beberapa tahapan yaitu penelusuran artikel, penyaringan artikel, final inklusi, ekstraksi dan sintesis data, kemudian pelaporan dengan menuliskan hasil review. Artikel diperoleh dari database bereputasi Science Direct, Pubmed dan Taylor & Francis. Tahap seleksi artikel mengacu pada kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini diantaranya artikel tentang biomarker diagnosis untuk kanker serviks, hati dan nasofaring yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir serta berbahasa inggris, dengan versi *full article*. Kriteria eksklusinya berupa artikel biomarker tanpa uji deteksi dan artikel yang tidak memuat tentang sensitivitas dan spesifisitas.

Tahap selanjutnya dalam mengekstraksi data dari artikel yang telah dipilih berdasarkan biomarker diagnosis kanker serviks, hati dan nasofaring meliputi, bentuk, sampel, jumlah kadar, metode yang digunakan untuk deteksi dan nilai diagnostiknya (sensitivitas dan spesifisitas). Kemudian dari data tersebut disintesis sehingga dapat menjawab rumusan masalah terkait biomarker diagnosis kanker serviks, hati dan nasofaring yang berpotensi untuk deteksi dini dalam pengembangan kit diagnostiknya.



Gambar 1. Diagram Metodologi Penelitian

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan Kanker Serviks (*Cervical Cancer/CC*)

Tabel 1. Biomarker Diagnosis Kanker Serviks

| No | Biomarker | Bentuk | Sampel | Nilai Diagnostik | | Metode Deteksi | Pustaka |
|------------------|---|--------------|---------------------|------------------|------------------|--|---------------------------------|
| | | | | Sensitivitas (%) | Spesifisitas (%) | | |
| 1 | Hipermetilasi SOX14 | Metilasi DNA | Sel berbasis cairan | 74,42 | 81,48 | PCR spesifik metilasi kuantitatif (QMSP) | (Zhao <i>et al.</i> , 2021) |
| 2 | PVT1 | lncRNAs | Serum darah | 86,7 | 73,3 | qRT-PCR | (Yang <i>et al.</i> , 2016) |
| 3 | Exosomal lncRNA DLX6-AS1 | lncRNAs | Serum | 88,2 | 78,1 | qRT-PCR | (Ding <i>et al.</i> , 2021) |
| 4 | Metilasi promotor SEPT9 | Protein | Jaringan tumor | 73,1 | 78,7 | Imunohistokimia | (Jiao <i>et al.</i> , 2019) |
| 5 | CA 72-4 | Protein | Serum darah | 94,67 | 55,77 | Electrochemiluminescence (ECL) | (Li, Men dan Zhang, 2020) |
| | CA 15,3 | | | 59,62 | 88,89 | | |
| 6 | NRP-1 | Protein | Jaringan tumor | N/A | N/A | Imunohistokimia | (Yang <i>et al.</i> , 2015) |
| | sNRP-1 | | Serum darah | 70,97 | 73,68 | | |
| 7 | ACTN4/aktinin-4 | Protein | Serum darah | 76,3 | 87,7 | ELISA | (Ma <i>et al.</i> , 2020) |
| 8 | Matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) | Protein | Serum darah | 46,7 | 86,7 | ELISA | (Zhu <i>et al.</i> , 2018) |
| | MMP-7 dan SCC-Ag | | | 84,4 | 73,3 | | |
| 9 | ZNF582 metilasi gen | Protein | Jaringan tumor | 69,9 | 84,3 | PCR spesifik metilasi (MSP) | (Fu, Wang dan Zhe, 2021) |
| 10 | miR-21-5p | miRNA | Urin | 88 | 98 | qRT-PCR | (Aftab <i>et al.</i> , 2021) |
| | miR-155-5p | | | 86,7 | 91,7 | | |
| | miR-199a-5p | | | 93,8 | 88,3 | | |
| | miR-145-5p | | | 89,1 | 91,7 | | |
| | miR-218-5p | | | 67,7 | 60 | | |
| | miR-34a-5p | | | 83,3 | 72,7 | | |
| | miR-145-5p, miR-218-5p dan miR-34a-5p | | | 100 | 92,8 | | |
| Gabungan 6 miRNA | 100 | 100 | | | | | |
| 11 | miRNA-29a | miRNA | Darah | 87,1 | 89,3 | qRT-PCR | (Du <i>et al.</i> , 2020) |
| | miRNA-25 | | | N/A | N/A | | |
| | miRNA-486-5p | | | N/A | N/A | | |
| | SCC-Ag | 62,1 | | 62,9 | | | |
| | Gabungan miRNA-29a, miRNA-25, miRNA-486-5p dan SCC Ag | 80 | | 96,7 | | | |
| 12 | miR-9 | miRNA | Jaringan tumor | 67,3 | 80 | qRT-PCR | (Park <i>et al.</i> , 2017) |
| | miR-21 | | | 82,7 | 72 | | |
| | miR-155 | | | 65,4 | 96 | | |
| 13 | miR-145 | miRNA | Plasma darah | 81,7 | 63,3 | qRT-PCR | (Wei, Wenming dan Jun-bo, 2017) |

Berdasarkan data tersebut, jenis biomarker yang berpotensi untuk dikembangkan dalam skrining awal kanker serviks yaitu miRNA didalam darah maupun urin karena memiliki nilai diagnostik dengan spesifisitas yang tinggi. Menurut penelitian Du *et al* (2020) miRNA dalam darah pasien kanker serviks stadium awal sangat diekspresikan meningkat dibandingkan pasien normal, sehingga hal ini menjadi keuntungan untuk deteksi dini pasien kanker serviks.

Kanker Hati (Hepatocellular Carcinoma/HCC)

Tabel 2. Biomarker Diagnosis Kanker Hati

| No | Biomarker | Bentuk | Sampel | Nilai Diagnostik | | Metode Deteksi | Pustaka |
|----|--|---------|----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------------------|
| | | | | Sensitivitas (%) | Spesifisitas (%) | | |
| 1 | Plasma Hsp90 α | Protein | Plasma darah | 92,41 | 90,27 | ELISA | (Fu <i>et al.</i> , 2017) |
| 2 | Lnc-PCDH9-13:1 | LncRNA | Saliva | >85 | >85 | qRT-PCR | (Xie <i>et al.</i> , 2018) |
| 3 | miR-122 miR-224 | miRNA | Plasma darah | 87,5 92,5 | 95 90 | qRT-PCR | (Amr <i>et al.</i> , 2017) |
| 4 | Circular RNAs 0064286 Circular RNAs 0000475 | CircRNA | Serum darah | 88,3 78,3 | 96 56 | qRT-PCR | (Zaky <i>et al.</i> , 2021) |
| 5 | Kidney-type glutaminase (GLS1) | Enzim | Jaringan tumor | 96,51 | 75,21 | Imunohistokimia | (Yu <i>et al.</i> , 2015) |

Untuk biomarker diagnosis kanker hati, miRNA dalam plasma darah berpotensi untuk dikembangkan dalam skrining awal kanker. Akan tetapi jenis biomarker circRNA dan plasma Hsp90 α mungkin lebih berpotensi untuk dikembangkan karena nilai diagnostik dari spesifisitasnya lebih tinggi, terutama untuk protein plasma Hsp90 α dari hasil penelitian Fu *et al* (2017) menunjukkan tingkat ekspresi yang meningkat pada pasien kanker hati stadium awal.

Kanker Nasofaring/KNF (*Nasopharyngeal Carcinoma/NPC*)

Tabel 3. Biomarker Diagnosis Kanker Nasofaring

| No | Biomarker | Bentuk | Sampel | Nilai Diagnostik | | Metode Deteksi | Pustaka |
|----|------------------------------|---------|--------------|------------------|------------------|----------------|----------------------------|
| | | | | Sensitivitas (%) | Spesifisitas (%) | | |
| 1 | <i>REG</i> | ccfDNA | Plasma Darah | 60 | 100 | qRT-PCR | (Xu <i>et al.</i> , 2020) |
| | <i>ZNF671</i> | | | 64,7 | 80 | | |
| | <i>ITGA4</i> | | | 75 | 60 | | |
| | <i>SHISA3</i> | | | 42,9 | 90 | | |
| | <i>REG</i> dan <i>ZNF671</i> | | | 93,8 | 80 | | |
| 2 | BATF2 | Protein | Serum darah | 89 | 86 | qRT-PCR | (Cui <i>et al.</i> , 2021) |
| 3 | LMP-1 | Protein | Swab | N/A | N/A | qRT-PCR | (Lao <i>et al.</i> , 2019) |
| | LMP-2 | | | N/A | N/A | | |
| | LMP-1 dan LMP-2 | | | 99 | 98,04 | | |

| No | Biomarker | Bentuk | Sampel | Nilai Diagnostik | | Metode Deteksi | Pustaka |
|----|---|--------|--------------|------------------|------------------|----------------|----------------------------|
| | | | | Sensitivitas (%) | Spesifisitas (%) | | |
| 4 | miR-29c-3p | miRNA | Serum darah | 61,54 | 71,79 | qRT-PCR | (Li <i>et al.</i> , 2022) |
| | miR-143-5p | | | 66,67 | 76,92 | | |
| | miR-150-5p | | | 58,97 | 75,64 | | |
| | miR-145-3p | | | 43,59 | 83,33 | | |
| | miR-205-5p | | | 89,74 | 57,69 | | |
| | Gabungan miR-29c-3p, miR-143-5p, dan miR-205-5p | | | 87,18 | 88,46 | | |
| 5 | miR-16 | miRNA | Plasma darah | 68,7 | 50,7 | qRT-PCR | (Liu <i>et al.</i> , 2013) |
| | miR-21 | | | 76 | 69,9 | | |
| | miR-24 | | | 66,8 | 57,5 | | |
| | miR-155 | | | 75,1 | 69,9 | | |
| | miR-378 | | | 67,1 | 60,4 | | |
| | Gabungan miR-16, 21, 24, 155, 378 | | | 87,7 | 82 | | |

Untuk deteksi dini kanker nasofaring, jenis biomarker yang dapat dikembangkan yaitu DNA yang bersirkulasi didalam darah atau protein, karena nilai diagnostiknya jauh lebih unggul dibandingkan jenis biomarker miRNA. Biomarker metilasi DNA berdasarkan hasil penelitian Xu *et al* (2020), menunjukkan tingkat ekspresi yang meningkat pada tahap awal perkembangan kanker sehingga tepat untuk digunakan dalam deteksi dini kanker nasofaring. Dalam melihat potensi biomarker-biomarker tersebut dalam mendiagnosis masing-masing jenis kankernya utamanya dilihat dari besaran nilai diagnostik spesifisitasnya masing-masing dalam mendeteksi jenis kanker tersebut kemudian dipertimbangkan dari nilai sensitivitasnya. Nilai spesifisitas dan sensitivitas ini diperoleh dari hasil kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) yang merupakan suatu metode analisis yang di representasikan dalam bentuk grafik dan digunakan untuk mengevaluasi kinerja metode klasifikasi diagnostik biner (Nahm, 2022).

Nilai spesifisitas menyatakan kemampuan biomarker untuk memperoleh hasil negatif terhadap penyakit kanker tersebut. Sedangkan nilai sensitivitas menyatakan seberapa mampu biomarker dapat memperoleh hasil positif terhadap penyakit kanker tersebut. Tes yang ideal akan memiliki nilai spesifisitas dan sensitivitas yang sama dengan 1. Namun dalam praktik klinisnya hal ini sulit diperoleh karena sensitivitas dan spesifisitas cenderung menurun ketika salah satu dari keduanya meningkat (Nahm, 2022). Semakin tinggi nilai spesifisitas menunjukkan semakin baik karena akan semakin rendah hasil positif palsu, akan tetapi tidak dengan menjadikan nilai sensitivitas lebih rendah karena akan meningkatkan hasil negatif palsu (Lee dan Allerberger, 2019).

Dari data diatas berdasarkan penelitian 10 tahun terakhir mengenai biomarker diagnosis kanker serviks dan hati, jenis biomarker miRNA berpotensi untuk dikembangkan dalam deteksi dini karena nilai diagnostiknya tinggi yaitu >90%. Untuk diagnosis kanker hati, jenis biomarker circRNA 0064286 (88,3% vs 96%) dan protein plasma Hsp90 α (92,41% vs 90,27%) juga berpotensi untuk dikembangkan karena nilai diagnostik spesifisitasnya >90%. Dan pada kanker nasofaring, jenis biomarker DNA gen *REMG* (100% vs 60%) dan protein BATF2 (86% vs 89%) lebih berpotensi untuk dikembangkan dibandingkan jenis biomarker miRNA, karena nilai diagnostik miRNA dalam diagnosis KNF relatif rendah <80%.

Biomarker ini penting dalam deteksi dini kanker karena penyimpangan jumlahnya didalam tubuh dapat menunjukkan perkembangan kanker (Aftab *et al.*, 2021). Proses pengambilan sampel untuk deteksi biomarker dapat dilakukan melalui darah, urin ataupun swab seperti yang dilakukan pada jurnal penelitian sehingga menjadikan tahap deteksi dini

pada pasien lebih sederhana.

Dalam pendeteksian biomarker, qRT-PCR menjadi metode yang paling banyak digunakan. Harapannya ini dapat menjadi acuan untuk masa yang akan datang dalam pengembangan metode sehingga nantinya diperoleh metode yang lebih akurat dan sensitif dalam deteksi biomarker molekuler ini.

D. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan secara *Systematic Literatur Review* (SLR) dapat disimpulkan bahwa:

1. Biomarker molekuler yang dapat dikembangkan untuk deteksi dini kanker serviks adalah miRNA. Untuk kanker hati juga miRNA, circRNA atau protein. Dan untuk kanker nasofaring dapat dikembangkan biomarker metilasi DNA atau protein.
2. Jenis biomarker miRNA memiliki nilai diagnostik spesifisitas yang tinggi >90% dalam diagnosis kanker serviks dan hati, namun relatif rendah dalam diagnosis kanker nasofaring <80%. circRNA, protein dan metilasi DNA memiliki nilai spesifisitas >90%. miRNA, protein plasma Hsp90 α , dan metilasi DNA dapat terdeteksi pada tahap awal perkembangan kanker sehingga potensinya besar dalam deteksi dini.
3. Metode deteksi biomarker molekuler tersebut dapat diterapkan menggunakan metode qRT-PCR.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang turut membantu dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] Aftab, M., Poojary, S.S., Seshan, V., Kumar, S., Agarwal, P., Tandon, S., Zutshi, V. dan Das, B.C. (2021). "Urine miRNA signature as a potential non-invasive diagnostic and prognostic biomarker in cervical cancer," *Scientific Reports*, 11(1), hal. 1–13. doi:10.1038/s41598-021-89388-w.
- [2] Amr, K.S., Abd, H., Atia, E., Abd, R., Elbnhawy, E. dan Ezzat, W.M. (2017). "ScienceDirect Early diagnostic evaluation of miR-122 and miR-224 as biomarkers for hepatocellular carcinoma," *Genes & Diseases*, 4(4), hal. 215–221. doi:10.1016/j.gendis.2017.10.003.
- [3] Bhakta, S. dan Mishra, P. (2021). *Molecularly imprinted polymer-based sensors for cancer biomarker detection*, *Sensors and Actuators Reports*. Elsevier B.V. doi:10.1016/j.snr.2021.100061.
- [4] Cui, Z., Lin, Y., Hu, D., Wu, J., Peng, W. dan Chen, Y. (2021). "Diagnostic and Prognostic Potential of Circulating and Tissue BATF2 in Nasopharyngeal Carcinoma," *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8(October), hal. 1–10. doi:10.3389/fmolb.2021.724373.
- [5] Dasari, S., Wudayagiri, R. dan Valluru, L. (2015). "Cervical cancer: Biomarkers for diagnosis and treatment," *Clinica Chimica Acta*, 445, hal. 7–11. doi:10.1016/j.cca.2015.03.005.
- [6] Ding, X.Z., Zhang, S.Q., Deng, X.L. dan Qiang, J.H. (2021). "Serum Exosomal lncRNA DLX6-AS1 Is a Promising Biomarker for Prognosis Prediction of Cervical Cancer," *Technology in cancer research & treatment*, 20(1128), hal. 1–6. doi:10.1177/1533033821990060.
- [7] Du, S., Zhao, Y., Lv, C., Wei, M., Gao, Z. dan Meng, X. (2020). "Applying Serum Proteins and MicroRNA as Novel Biomarkers for Early-Stage Cervical Cancer Detection," *Scientific Reports*, (001), hal. 20–22. doi:10.1038/s41598-020-65850-z.
- [8] Fu, S., Wang, F. dan Zhe, X. (2021). "The Value and Clinical Significance of ZNF582 Gene Methylation in the Diagnosis of Cervical Cancer," hal. 403–411.
- [9] Fu, Y., Xu, X., Huang, D., Cui, D., Liu, L., Liu, Junwei, He, Z., Liu, Jingjing, Zheng, S.

- dan Luo, Y. (2017). “EBioMedicine Plasma Heat Shock Protein 90alpha as a Biomarker for the Aftab, M., Poojary, S.S., Seshan, V., Kumar, S., Agarwal, P., Tandon, S., Zutshi, V. dan Das, B.C. (2021). “Urine miRNA signature as a potential non-invasive diagnostic and prognostic biomarker in cervical cancer,” *Scientific Reports*, 11(1), hal. 1–13. doi:10.1038/s41598-021-89388-w.
- [10] Amr, K.S., Abd, H., Atia, E., Abd, R., Elbnhawy, E. dan Ezzat, W.M. (2017). “ScienceDirect Early diagnostic evaluation of miR-122 and miR-224 as biomarkers for hepatocellular carcinoma,” *Genes & Diseases*, 4(4), hal. 215–221. doi:10.1016/j.gendis.2017.10.003.
- [11] Bhakta, S. dan Mishra, P. (2021). *Molecularly imprinted polymer-based sensors for cancer biomarker detection*, *Sensors and Actuators Reports*. Elsevier B.V. doi:10.1016/j.snr.2021.100061.
- [12] Cui, Z., Lin, Y., Hu, D., Wu, J., Peng, W. dan Chen, Y. (2021). “Diagnostic and Prognostic Potential of Circulating and Tissue BATF2 in Nasopharyngeal Carcinoma,” *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8(October), hal. 1–10. doi:10.3389/fmolb.2021.724373.
- [13] Dasari, S., Wudayagiri, R. dan Valluru, L. (2015). “Cervical cancer: Biomarkers for diagnosis and treatment,” *Clinica Chimica Acta*, 445, hal. 7–11. doi:10.1016/j.cca.2015.03.005.
- [14] Ding, X.Z., Zhang, S.Q., Deng, X.L. dan Qiang, J.H. (2021). “Serum Exosomal lncRNA DLX6-AS1 Is a Promising Biomarker for Prognosis Prediction of Cervical Cancer,” *Technology in cancer research & treatment*, 20(1128), hal. 1–6. doi:10.1177/1533033821990060.
- [15] Du, S., Zhao, Y., Lv, C., Wei, M., Gao, Z. dan Meng, X. (2020). “Applying Serum Proteins and MicroRNA as Novel Biomarkers for Early-Stage Cervical Cancer Detection,” *Scientific Reports*, (001), hal. 20–22. doi:10.1038/s41598-020-65850-z.
- [16] Fu, S., Wang, F. dan Zhe, X. (2021). “The Value and Clinical Significance of ZNF582 Gene Methylation in the Diagnosis of Cervical Cancer,” hal. 403–411.
- [17] Fu, Y., Xu, X., Huang, D., Cui, D., Liu, L., Liu, Junwei, He, Z., Liu, Jingjing, Zheng, S. dan Luo, Y. (2017). “EBioMedicine Plasma Heat Shock Protein 90alpha as a Biomarker for the
- [18] *Diagnosis of Liver Cancer : An Of fi cial , Large-scale , and Multicenter Clinical Trial,* EBioMedicine, 24, hal. 56–63. doi:10.1016/j.ebiom.2017.09.007.
- [19] Jiao, X., Zhang, S., Jiao, J., Zhang, T., Qu, W., Muloye, G.M., Kong, B., Zhang, Q. dan Cui, B. (2019). “Promoter methylation of SEPT9 as a potential biomarker for early detection of cervical cancer and its overexpression predicts radioresistance,” *Clinical Epigenetics*, 11(1), hal. 1–14. doi:10.1186/s13148-019-0719-9.
- [20] Koh, W., Abu-rustum, N.R., Bean, S., Bradley, K., Campos, S.M., Cho, K.R., Chon, H.S., Chu, C., Clark, R., Cohn, D., Crispens, M.A., Damast, S., Dorigo, O., Eifel, P.J., Fisher, C.M., Frederick, P., Reynolds, R.K., Tillmanns, T., Ueda, S., Wyse, E. dan Yashar, C.M. (2019). “Cervical Cancer, Version 3. 2019,” 17(1), hal. 64–84. doi:10.6004/jnccn.2019.0001.
- [21] Lao, T.D., Nguyen, T.A.H., Ngo, K.D., Thieu, H.H., Nguyen, M.T., Nguyen, D.H. dan Le, T.A.H. (2019). “Molecular screening of nasopharyngeal carcinoma: Detection of LMP-1, LMP-2 gene expression in vietnamese nasopharyngeal swab samples,” *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20(9), hal. 2757–2761. doi:10.31557/APJCP.2019.20.9.2757.
- [22] Lee, M.M.G. dan Allerberger, F. (2019). “How to : evaluate a diagnostic test,” 25, hal. 54–59. doi:10.1016/j.cmi.2018.06.011.
- [23] Li, M., Men, X. dan Zhang, X. (2020). “Diagnostic value of carbohydrate antigen 72-4 combined with carbohydrate antigen 15.3 in ovarian cancer, cervical cancer and

- endometrial cancer,” *Journal of B.U.ON.*, 25(4), hal. 1918–1927.
- [24] Li, R., Lu, C., Yang, W., Zhou, Y., Zhong, J., Chen, X., Li, X., Huang, G., Peng, X., Liu, K., Zhang, C., Hu, H. dan Lai, Y. (2022). “A panel of three serum microRNA can be used as potential diagnostic biomarkers for nasopharyngeal carcinoma,” *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(2), hal. 1–9. doi:10.1002/jcla.24194.
- [25] Liu, X., Luo, H., Tian, W., Lu, J., Li, G., Wang, L., Liang, B., Peng, X., Lin, S., Peng, Y., Liu, X., Luo, H., Tian, W., Lu, J., Li, G., Wang, L., Zhang, B., Liang, B. dan Peng, X. (2013). “Diagnostic and prognostic value of plasma microRNA deregulation in nasopharyngeal carcinoma Diagnostic and prognostic value of plasma microRNA deregulation in nasopharyngeal carcinoma,” *Cancer Biology & Therapy*, 4047. doi:10.4161/cbt.26170.
- [26] Ma, X., Xue, H., Zhong, J., Feng, B. dan Zuo, Y. (2020). “Serum Actinin-4 Levels as a Potential Diagnostic and Prognostic Marker in Cervical Cancer,” *Disease Markers*, 2020. doi:10.1155/2020/5327378.
- [27] Nahm, F.S. (2022). “Receiver operating characteristic curve : overview and practical use for clinicians.”
- [28] Park, S., Eom, K., Kim, J., Bang, H., Wang, H., Ahn, S., Kim, G., Jang, H., Kim, S., Lee, D., Park, K.H. dan Lee, H. (2017). “biomarkers for HPV positive and negative cervical cancer,” hal. 1–8. doi:10.1186/s12885-017-3642-5.
- [29] Piñero, F., Dirchwolf, M. dan Pessôa, M.G. (2020). “Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Prognosis and Treatment Response Assessment,” *Cells*, hal. 1–27.
- [30] Poluan, R.H., Sudigyo, D., Rahmawati, G., Setiasari, D.W., Sesotyosari, S.L., Wardana, T., Astuti, I., Setyo, D., Indrasari, S.R., Herawati, C. dan Mubarika, S. (2020). “Transcriptome Related to Avoiding Immune Destruction in Nasopharyngeal Cancer in Indonesian Patients Using Next-Generation Sequencing,” *Transcriptome Related to Avoiding Immune Destruction in Nasopharyngeal Cancer*, 21, hal. 2593–2601. doi:10.31557/APJCP.2020.21.9.2593.
- [31] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. dan Bray, F. (2021). “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), hal. 209–249. doi:10.3322/caac.21660.
- [32] The Global Cancer Observatory (2020). “Cancer Incident in Indonesia,” *International Agency for Research on Cancer*, 858, hal. 1–2.
- [33] Tsikouras, P., Zervoudis, S., Manav, B., Tomara, E., Iatrakis, G., Romanidis, C., Bothou, A. dan Galazios, G. (2016). “Cervical cancer: Screening, diagnosis and staging,” *Journal of B.U.ON.*, 21(2), hal. 320–325.
- [34] Wei, H., Wen-ming, C. dan Jun-bo, J. (2017). “Plasma miR-145 as a novel biomarker for the diagnosis and radiosensitivity prediction of human cervical cancer,” (1). doi:10.1177/0300060517709614.
- [35] Xie, Z., Zhou, F., Yang, Y., Li, L., Lei, Y., Lin, X., Li, H., Pan, X., Chen, J., Wang, G., Liu, H., Jiang, J. dan Wu, B. (2018). “EBioMedicine Lnc-PCDH9-13 : 1 Is a Hypersensitive and Specific Biomarker for Early Hepatocellular Carcinoma,” *EBioMedicine*, 33, hal. 57–67. doi:10.1016/j.ebiom.2018.06.026.
- [36] Xu, Y., Zhao, W., Mo, Y., Ma, N., Midorikawa, K., Kobayashi, H., Hiraku, Y., Oikawa, S., Zhang, Z., Huang, G., Takeuchi, K. dan Murata, M. (2020). “Combination of RERG and ZNF671 methylation rates in circulating cell-free DNA: A novel biomarker for screening of nasopharyngeal carcinoma,” *Cancer Science*, 111(7), hal. 2536–2545. doi:10.1111/cas.14431.
- [37] Yamashita, T. dan Kaneko, S. (2021). “Liver cancer stem cells : Recent progress in basic and clinical research,” *Regenerative Therapy*, 17, hal. 34–37.

- doi:10.1016/j.reth.2021.03.002.
- [38] Yang, S, Wu, S., Zhou, J. dan Xy, C. (2015). "Screening for nasopharyngeal cancer Yang, J.P., Yang, X.J., Xiao, L. dan Wang, Y. (2016). "Long noncoding RNA PVT1 as a novel serum biomarker for detection of cervical cancer," *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(19), hal. 3980–3986.
- [39] Yang, Shouhua, Cheng, H., Huang, Z., Wang, X., Wan, Y., Cai, J. dan Wang, Z. (2015). "Circulating soluble neuropilin-1 in patients with early cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia can be used as a valuable diagnostic biomarker," *Disease Markers*, 2015, hal. 1–8. doi:10.1155/2015/506428.
- [40] Yu, D., Shi, X., Meng, G., Chen, J., Yan, C., Jiang, Y. dan Wei, J. (2015). "Glutaminase tipe ginjal (GLS1) adalah biomarker untuk diagnosis patologis dan prognosis karsinoma hepatoseluler," 6(10), hal. 7619–7631.
- [41] Zaky, F., Sharkawi, E., Awad, M.S., Elagawy, W. dan Taha, H. (2021). "Circular RNAs 0064286 and 0000475 : Potential Diagnostic Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma," 22, hal. 3039–3044. doi:10.31557/APJCP.2021.22.9.3039.
- [42] Zhao, J., Cao, H., Zhang, W., Fan, Y., Shi, S. dan Wang, R. (2021). "SOX14 hypermethylation as a tumour biomarker in cervical cancer," *BMC Cancer*, 21(1), hal. 1–10. doi:10.1186/s12885-021-08406-2.
- [43] Zhu, L., Zheng, X., Du, Y., Xing, Y., Xu, K. dan Cui, L. (2018). "Matrix metalloproteinase-7 may serve as a novel biomarker for cervical cancer," hal. 4207–4220.
- [44] Nurismawati, Dyah Ayu, Priani, Sani Ega. (2021). *Kajian Formulasi dan Karakterisasi Self-nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) sebagai Penghantar Agen Antihiperlipidemia Oral*. *Jurnal Riset Farmasi*. 1(2). 114-123.