

# TUMOR MARKER PADA KEGANASAN SERVIKS UTERI

## I. PENDAHULUAN

Dalam mengatasi masalah diagnosis, penentuan prognosis dan pemantauan kanker akhir-akhir ini perhatian banyak diarahkan kepada berbagai substansi yang dianggap dapat memberikan petunjuk tentang perkembangan tumor ganas maupun komplikasi yang disebabkan. Identifikasi substansi-substansi itu diharapkan dapat membantu menegakkan diagnosis, menentukan prognosis dan memprediksi perjalanan penyakit.

Dengan perkembangan teknologi laboratorium, khususnya perkembangan dalam bioteknologi, saat ini telah dimungkinkan untuk mendeteksi petanda ganas, bukan saja yang berada dalam lingkungan ekstraseluler atau di tingkat seluler tetapi juga pada tingkat molekuler sehingga petanda ganas tidak hanya digunakan untuk tujuan tersebut di atas tetapi, khususnya petanda ganas molekuler, juga digunakan untuk mendeteksi sisa sel kanker (*minimal residual disease, MRD*), bahkan pada keadaan tertentu dapat digunakan sebagai faktor prediksi atau faktor risiko timbulnya keganasan.

Karena gejala klinik kanker dimulai dengan pertumbuhan sel secara tidak terkendali, kanker secara patologis disebut sebagai penyakit sel atau jaringan dan penyakit organ karena sel-sel yang tumbuh tidak terkendali tersebut dapat menginfiltrasi jaringan organ dan mengganggu fungsi organ bersangkutan. Tetapi saat ini sudah diterima secara luas bahwa kanker disebabkan oleh akumulasi kelainan atau mutasi gen-gen tertentu, karena itu kanker juga disebut penyakit genetik. Selain menimbulkan gejala yang secara langsung disebabkan oleh kanker dan atau anak sebarannya, kanker dapat memberikan dampak sistemik lain yang timbul sebagai respons tubuh terhadap kanker. Gejala tersebut dikenal sebagai sindroma paraneoplasia yang seringkali menyebabkan penyulit atau

penderitaan yang lebih parah, karena itu kanker juga dapat dianggap sebagai penyakit sistemik.

Dengan demikian, dalam memanfaatkan dan menafsirkan hasil pemeriksaan petanda tumor dan pemeriksaan laboratorium klinik yang lain untuk penatalaksanaan kanker perlu difahami benar berbagai kelainan genetik, sel dan organ serta respons tubuh terhadap kanker.

Secara umum petanda tumor adalah perubahan-perubahan yang dapat dideteksi dan mengindikasikan adanya tumor, khususnya tumor ganas atau kanker. Penanda tumor serologik didefinisikan sebagai produk yang berasal dari tumor, dimana kadarnya dari darah merupakan pencerminan massa tumor yang ada di dalam tubuh. Mula-mula ada harapan, bahwa produk-produk ini sedemikian sensitive dan spesifik sehingga dapat digunakan sebagai tes kanker untuk suatu tumor tertentu. Dalam hal ini adanya tumor atau residif secara meyakinkan dapat ditentukan dalam fase yang sangat dini, bahkan preklinik. Harapan ini tidak terpenuhi. Hanya beberapa penanda demikian sensitive dan spesifitasnya sehingga dapat dipakai untuk skrining atau follow up penderita yang asimtomatik.

Tujuan penulisan referat ini agar dapat dipakai sebagai bahan bacaan, diskusi dan pengetahuan tentang penanda tumor untuk keganasan pada leher rahim serta dapat dipakai sebagai aplikasi dalam klinis.

## **II. IMUNOLOGI TUMOR**

Telah diketahui bahwa proliferasi dan maturasi atau diferensiasi sel normal diatur secara ketat oleh sejumlah proto-onkogen yang merangsang pertumbuhan dan berbagai anti-onkogen atau gen supresor (*tumor suppressor genes*) yang menghambat pertumbuhan. Aktivasi proto-onkogen secara berlebihan dapat terjadi melalui perubahan struktur dalam gen, translokasi kromosom, peningkatan ekspresi gen atau mutasi pada elemen-elemen yang mengontrol ekspresi gen bersangkutan. Mutasi demikian sering tampak pada sel-sel yang

berproliferasi secara aktif. Proliferasi berlebihan dapat dicegah oleh gen supresor yang menghambat pertumbuhan, namun inaktivasi dan atau mutasi gen supresor menyebabkan hilangnya fungsi supresi pertumbuhan. Amplifikasi onkogen dan atau inaktivasi gen supresor yang terlibat dalam regulasi pertumbuhan sel mengakibatkan hilangnya kontrol pertumbuhan dengan risiko terjadinya transformasi ganas., dan sel menunjukkan sifat pertumbuhan dan sifat-sifat biologik lainnya yang abnormal.

Perubahan genetik ini menghasilkan populasi sel dengan sifat-sifat pertumbuhan tidak terkendali -yang merupakan ciri sel kanker- dan memiliki kemampuan menginvasi jaringan normal di sekitarnya serta kemampuan bermetastasis dan tumbuh di tempat yang letaknya jauh dari jaringan asal.<sup>1</sup> Di samping mengekspresikan molekul-molekul yang menentukan sifat ganas, sel-sel kanker juga sering menunjukkan disregulasi gen yang produknya tidak secara langsung berhubungan dengan sifat pertumbuhan dan sifat invasive sel. Disregulasi genetik itu di antaranya menyebabkan perubahan ekspresi berbagai molekul permukaan, gangguan transkripsi dan translasi berbagai jenis molekul protein intraseluler maupun berbagai substansi yang disekresikan, sehingga sel atau jaringan tumor, yang pada dasarnya berasal dari jaringan sendiri, menjadi asing atau imunogenik. Karena itu sebenarnya sistem imun yang normal harus mampu mengenali sel-sel abnormal tersebut dan memusnahkannya.. Fungsi sistem imun adalah fungsi protektif dengan mengenal dan menghancurkan sel-sel abnormal itu sebelum berkembang menjadi tumor atau membunuhnya kalau tumor itu sudah tumbuh. Peran sistem imun ini disebut *immune surveillance*.

Walaupun tumor berasal dari jaringan sendiri (*self*), tumor pada umumnya mengekspresikan antigen yang dikenal oleh sistem imun sebagai antigen asing. Ekspresi antigen tumor pada umumnya menggambarkan perubahan material genetik akibat transformasi sel, tetapi mekanisme molekuler yang menghasilkan antigen tumor itu bermacam-macam. Keasingan antigen tumor disebabkan adanya mutasi dan disregulasi gen yang menyebabkan diproduksinya protein

baru (neoantigen) yang tidak pernah diekspresikan dalam keadaan normal, atau pada tumor yang disebabkan virus onkogenik, biasanya diekspresikan protein virus.

Pengelompokan antigen tumor dalam 4 kategori utama, yaitu: antigen tumor yang disandi oleh gen dengan ekspresi spesifik tumor (*tumor specific antigens*); antigen tumor yang terjadi akibat *point mutation*; antigen diferensiasi, dan antigen yang disandi oleh gen yang diekspresikan berlebihan pada beberapa jenis tumor. Pengelompokan lain adalah antigen yang dapat dideteksi oleh limfosit T dan antigen tumor yang dikenal oleh antibody.

Beberapa jenis molekul pada permukaan sel tumor dapat membangkitkan respons antibodi autolog. Selain itu, beberapa jenis molekul tumor dapat dikenal oleh antibody xenogeneik yang diperoleh melalui imunisasi hewan percobaan spesies lain dengan antigen bersangkutan. Molekul-molekul itu tidak selalu harus membangkitkan respons imun pada penderita tumor bersangkutan, tetapi antibodi yang bereaksi dengan antigen tersebut mempunyai makna penting untuk diagnosis dan terapi tumor. Antigen tumor ini sebagian besar diekspresikan oleh berbagai jenis tumor yang berasal dari jenis sel yang sama, dan sebagian besar juga diekspresikan oleh sel normal atau sel tumor jinak. Karena itu antigen tumor ini disebut *tumor associated antigens*. Sebagian besar antigen ini tidak merangsang respons imun pada penderita karena merupakan protein sendiri (*self proteins*), dan walaupun antibodi dapat mengikat antigen tersebut, antibodi tersebut tidak mempunyai potensi protektif.

Antigen onkofetal adalah keadaan normal antigen ini hanya diekspresikan oleh jaringan fetal dan tidak terdapat pada jaringan dewasa. Antigen onkofetal tidak bersifat imunogenik. Antigen onkofetal sejak lama digunakan untuk menunjang diagnosis tumor-tumor tertentu. Contoh antigen onkofetal adalah *carcinoembryonic antigen (CEA)* dan *alpha-fetoprotein. (AFP)*.

### **III. HUBUNGAN ONKOGENESIS DENGAN PETANDA TUMOR**

Seperti diuraikan di atas, pertumbuhan sel secara tidak terkontrol disertai diferensiasi sel abnormal menghasilkan populasi sel dengan sifat-sifat baru. Sifat-sifat baru populasi sel yang mengalami transformasi itu di antaranya adalah kemampuan berproliferasi tanpa memerlukan rangsangan faktor pertumbuhan dari luar sel (dikenal dengan istilah *autocrine stimulation*) dan sifat-sifat lain.

Sifat-sifat baru tersebut di antaranya adalah sel dapat mengekspresikan antigen dengan densitas berlebihan, mengekspresikan antigen baru (neoantigen) atau fenotip yang tidak lazim untuk jenis dan stadium diferensiasi sel bersangkutan. Mungkin pula sel-sel tersebut kehilangan molekul-molekul fungsional tertentu, menunjukkan perubahan struktur kromosom dan kandungan DNA abnormal (aneuploidi). Sel-sel memiliki kemampuan proliferasi meningkat, menjadi lebih invasif ke dalam jaringan sekitarnya bahkan mampu bermetastasis jauh, kehilangan kemampuan untuk apoptosis dan lain-lain.

Sifat-sifat abnormal itulah yang kemudian dicoba diidentifikasi dan digunakan sebagai petanda tumor atau petanda ganas untuk menunjang diagnosis atau konfirmasi adanya keganasan, menentukan prognosis dan memantau perjalanan penyakit. Sebagian perubahan dapat diidentifikasi di luar sel, misalnya bagi substansi-substansi yang disekresikan ke dalam cairan tubuh sehingga kadarnya dapat diukur. Pada umumnya kadar substansi itu sesuai dengan progresifitas tumor. Sebagian lagi dapat dideteksi di dalam sel atau permukaan sel dan dapat diidentifikasi baik kualitatif maupun kuantitatif dengan berbagai cara. Sebagian dari perubahan gen dapat diidentifikasi baik struktur maupun sifatnya sehingga adanya perubahan gen ini dapat digunakan sebagai petanda ganas molekuler, untuk deteksi dini, menentukan sisa sel kanker atau sebagai faktor prediksi terjadinya kanker. Pada umumnya petanda molekuler atau petanda genetik ini lebih mampu menggambarkan sifat biologis tumor, sehingga dapat digunakan untuk menentukan prognosis secara lebih tepat.

### **IV. DEFINISI PETANDA TUMOR**

Secara umum petanda tumor adalah perubahan-perubahan yang dapat dideteksi dan mengindikasikan adanya tumor, khususnya tumor ganas atau kanker. Berdasarkan perubahan-perubahan yang terjadi pada kanker, baik yang dapat diidentifikasi ekstraseluler, seluler maupun molekuler, ada perbedaan dalam pengertian petanda tumor yang dianut beberapa tahun yang lalu dengan yang digunakan pada saat ini. Menurut pengertian lama, istilah petanda tumor (*tumor marker*) menyatakan berbagai substansi yang disekresikan oleh sel kanker atau sel jinak ke dalam cairan ekstraseluler sebagai respons terhadap adanya kanker. Dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi laboratorium yang memungkinkan deteksi berbagai substansi di tingkat molekuler, maka pengertian atau definisi petanda tumor (ganas) saat ini adalah selain substansi-substansi ekstraseluler seperti di atas, juga mencakup berbagai komponen serta molekul termasuk berbagai gen yang diasosiasikan dengan perkembangan kanker dan dikenal dengan istilah biomarker keganasan.

#### **A. Petanda Tumor Serologik.**

Substansi yang diproduksi oleh sel kanker atau yang disekresi dan dilepaskan oleh sel jinak sebagai respons terhadap adanya kanker pada umumnya berupa makromolekul atau protein dengan komponen karbohidrat atau lipid sehingga dapat dikelompokkan sebagai antigen, yang kadarnya dalam darah atau cairan tubuh lain dapat diukur secara kuantitatif. Kadar substansi-substansi ini dalam batas-batas tertentu menunjukkan korelasi dengan pertumbuhan tumor.<sup>12</sup> Hingga saat ini banyak sekali jenis substansi serologik yang diketahui berkaitan dengan tumor (*tumor associated antigens*), dan digunakan di klinik sering digolongkan dalam beberapa golongan sesuai sifat atau fungsinya. Karena banyaknya jenis petanda tumor yang ada, maka dalam aplikasinya di klinik petanda tumor serologik digolongkan dalam beberapa golongan, yaitu:

##### *1. Petanda respons penderita (host response marker)*

Petanda respons penderita pada umumnya dikaitkan dengan adanya inflamasi, baik sebagai respons terhadap keberadaan tumor itu sendiri,

sebagai respons terhadap proses destruksi jaringan normal akibat invasi kanker maupun respons terhadap infeksi yang berkaitan dengan kanker. Petanda tumor yang sering digunakan dalam klinik adalah fosfatase alkali,  $\gamma$  GT, CRP,  $\alpha$ 2-makroglobulin dan lain-lain

2. *Petanda pertumbuhan dan destruksi sel (cell turnover marker)*

*Cell turnover marker* yang sudah lama dikenal adalah LDH, fosfatase alkali plasenta dan asam sialat (*sialic acid*). Beberapa di antaranya merupakan produk sel yang mengalami destruksi, misalnya sitokeratin CK8, CK18 dan CK19 atau Cyfra21.1. yang sering dilepaskan ke dalam serum atau cairan tubuh akibat dekomposisi jaringan.

3. *Petanda proliferasi (proliferation marker)*

Petanda proliferasi menggambarkan intensitas proliferasi sel, yaitu jumlah sel baru yang dihasilkan setiap satuan waktu. Petanda proliferasi dilepaskan oleh sel-sel yang sedang membelah diri secara aktif dan merupakan indikator aktivitas pertumbuhan kanker. Beberapa contoh petanda tumor golongan ini adalah Ki67, PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*) dan TPS (*tissue polypeptide specific antigen*). Ekspresi antigen-antigen ini menunjukkan korelasi baik dengan sintesis DNA, sehingga dapat digunakan sebagai indeks proliferasi sel.

4 *Petanda diferensiasi (differentiation marker)*

Petanda diferensiasi adalah substansi yang diproduksi oleh sel atau jaringan tertentu, termasuk di antaranya berbagai jenis protein, enzim, isoenzim dan hormon. Tumor yang berasal dari sel bersangkutan biasanya memproduksi substansi secara berlebihan, walaupun pada beberapa kasus ada pengecualian. Peran terpenting pengukuran kadar petanda diferensiasi adalah menentukan asal-usul tumor atau jenis tumor primer pada penderita dengan metastasis yang asal-usul tumor primernya tidak jelas. Beberapa di antaranya yang sudah lama dikenal adalah PSA (*prostate specific antigen*) yang digunakan untuk mendeteksi kanker prostat,  $\beta$ -HCG (*human*

*choriogonadotropin*) yang digunakan untuk memantau penderita pasca mola hidatidosa dan deteksi dini koriokarsinoma serta tumor sel germinal yang lain. Protein lain yang banyak digunakan adalah AFP (alfafetoprotein) yaitu protein onkofetal yang hingga saat ini dianggap sebagai petanda tumor yang relatif spesifik untuk kanker hati, CA15.3 dan MUC-1 untuk kanker payudara, SCC (*squamous cell carcinoma antigen*) untuk kanker leher rahim dan kanker lain yang berasal dari sel skuamosa, CA125 untuk kanker ovarium CA19.9 untuk kanker pankreas dan kolorektal, dan CEA (*carcinoembryonic antigen*) untuk jenis kanker yang berasal dari jaringan embrional. Perkembangan terakhir mengungkapkan bahwa berbagai jenis sitokin dan reseptornya yang terlarut juga dapat digunakan sebagai petanda tumor, misalnya IL-2 dan sIL-2R, IL-6 dan sIL-6R, TNF- $\alpha$  dan beberapa jenis sitokin lain. Seperti halnya petanda tumor serologik yang lain, dinamika perubahan kadar sitokin dalam serum juga sesuai dengan progresi dan regresi tumor.

#### **B. Petanda Tumor Seluler**

Walaupun belum ada petanda morfologis yang hanya terdapat pada sel kanker dan tidak terdapat pada sel normal, ada beberapa ciri yang sering dijumpai pada populasi sel ganas. Sel yang berubah menjadi ganas mengalami transformasi secara biologis dan biasanya hal itu mengakibatkan perubahan sifat dan fungsi yang menetap. Transformasi biologis ini dapat diidentifikasi sebagai perubahan struktur berbagai komponen seluler dan atau perubahan sifat dan kecepatan pertumbuhan, dan hal-hal inilah yang diidentifikasi sebagai petanda keganasan / petanda tumor seluler

#### **V. SQUAMOUS CELL CARCINOMA ANTIGEN**

Squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) merupakan 1 dari 14 subfraksi dari tumor antigen TA-4 yang diisolasi dari pasien sel skuamous karsinoma serviks yang bermetastase ke hepar yang telah dilaporkan oleh Kato dan

Torigoe. TA-4 adalah suatu glikoprotein mempunyai berat molekul 48 kilodalton. Peningkatan kadar SCC Ag juga ditemukan pada karsinoma sel skuamous dari tempat lain termasuk kanker dari kepala, leher, paru-paru, tenggorokan, anus, penis, urethra dan kulit. Peningkatan juga dihubungkan dengan keganasan ginekologi pada kanker vulva, vagina dan teratoma immature dan jinak dengan elemen-elemen sel-sel skuamous. False positive dapat ditemukan pada kelainan kulit pada wanita dengan kelainan kulit seperti psoriasis dan eczema. Kegagalan ginjal merupakan suatu kondisi bukan keganasan yang dapat meningkatkan kadar SCC Ag yang dihubungkan dengan metabolisne dan fungsi eksresi.

Pemeriksaan kadar SCC-Ag serum bukan merupakan metode penapisan untuk kanker serviks dan juga bukan merupakan cara untuk membantu menegakkan diagnosis neoplasia intraepithelial serviks (NIS) atau kanker serviks stadium I. Angka kejadian peningkatan kadar SCC-Ag pre-terapi berdasarkan stadium, antara 30-40 % pada stadium I, 60-70% pada stadium II dan 80-90% pada stadium III dan IV, serta terdapat korelasi dengan volume massa tumor. Pada stadium IB dengan metastasis limfonodi mempunyai kadar SCC-Ag yang bermakna, bila dibandingkan dengan tanpa penyebaran limfonodi. Dari hasil analisis disimpulkan bahwa infiltrasi tumor pada jaringan stroma dan metastase limfonodi mempunyai hubungan yang bermakna dengan kadar SCC-Ag serum.

Perbedaan histologi dari tumor dihubungkan dengan peningkatan SCC Ag sangat bermakna pada tipe skuamous dan adenoskuamous dibandingkan dengan tipe murni aenocarcinoma. Juga apakah tumor tersebut tampak eksofitik dibandingkan dengan infiltratif atau ulseratif. SCC Ag juga dihubungkan dengan derajat diferensiasi dari sel skuamous peningkatan yang bermakna kadar SCC Ag pada diferensiasi sedang sampai diferensiasi jelek.

Kadar SCC-Ag  $>4,5$  ng/ml mempunyai resiko prognosis jelek 16 kali lebih tinggi, apabila dibandingkan dengan pada kadar  $<1,3$  ng/ml. Saat yang

terbaik untuk pengobatan adalah terapi pada stadium awal. Oleh karena itu dengan adanya kadar preterapi SCC-Ag serum yang meningkat pada stadium awaldini dengan pasien degan resiko tinggi perlu mendapat lebih banyak perhatian.

Pemeriksaan SCC-Ag serum sebaiknya dilakukan sebelum terapi dimulai dan dapat diulangi selama follow-up dan post terapi. Apabila kadar preterapi SCC-Ag serum meningkat, SCC-Ag dapat dipakai untuk membantu memprediksikan respon terapi dan tumor residif. Terdapat hubuingan yang bermakna antara kenaikan kadar preterapi SCC-Ag serum dengan kasus-kasus residif atau progresif, yaitu ditemukan kurang lebih pada 90% kasus dari seluruh kasus. Peningkatan kadar SCC-Ag postterapi akan menyebabkan tumor menjadi persisten yang biasanya secara bermakna akan terjadi tumor residif.

Penilaian kadar SCC-Ag dapat digunakan dalam pengambilan keputusan, apakah pasien mendapat keuntungan atau tidak dengan kelanjutan kemoterapi yang sedang diberikan. Dengan menilai kadar preterapi SCC-Ag serum, maka akan dapat mendeteksi lebih awal kasus-kasus dengan kegagalan kemoterapi atau kasus progresif, sehingga pasien dapat dicegah lebih lanjut dari efek samping kemoterapi yang merugikan.

Diantara faktor-faktor resiko terjadinya Ca cervik, maka hanya kadar SCC-Ag serum dan diameter lesi yang secara akurat dapat digunakan untuk penilaian sebelum terapi. Peningkatan kadar serum SCC-Ag berkorelasi dengan adanya limfonodi yang terlibat metastase, baik pada stadium IB maupun IIA. Hubungan antara diameter tumor dengan status limfonodi hanya ditemukan pada stadium IB. Tetapi pada stadium IIA tidak ditemukan korelasi ini, oleh karena pada tumor dengan diameter >4 cm akan lebih sering ditemukan limfonodi yang terlibat metastase.

Pada kasus dengan stadium IB, diameter tumor <4cm dengan deferensiasi histopatologi baik sampai sedang, sensifitas SCC-Ag pre terapi meningkat

dari 64,6% menjadi 73,3% dan spesifitas dari 68,4% menjadi 77,3% dari seluruh kasus. Peningkatan kadar preterapi SCC-Ag juga berkorelasi dengan jumlah nodus limfe yang terlibat metastase.

Pada penelitiannya Meier dan kawan-kawan (1989) menemukan penurunan kadar SCC Ag yang diperiksa secara serial pada pasien dengan metastase ke tulang yang diberikan kemoterapi. Kadarnya kemudian meninggi kembali setelah pemberian kemoterapi dihentikan.

Gambar : Kadar SCC Ag selama kemoterapi pada pasien dengan metastase ke Tulang. Dikutip dari Meier

Tabel : Karakteristik tumor marker pada kanker serviks. Dikutip dari Juang

Gambar : Kadar serial SCC Ag, respon terapi dan rekuren pada pasien dengan stadium II A sel skuamosa kanker serviks

Senekjian dan kawan-kawan telah melakukan penelitian konsentrasi SCC Ag untuk evaluasi pada pasien-pasien karsinoma sel skuamosa serviks. Pada satu pasien yang dilakukan pemeriksaan SCC Ag secara serial terdapat kasus

dengan karsinoma serviks stadium IIA residif, sesuai dengan kenaikan dari SCCAg tersebut, remesi saat dilakukan radiotheapi dan kemothepapi.

## **VI. CA 125**

CA-125 merupakan suatu glikoprotein permukaan sel dengan berat molekul yang besar antara 220 sampai dengan lebih 1000 kilodalton. Fungsi fisiologis dari CA-125 belum diketahui dengan pasti tetapi merupakan lumbung dari permukaan sel dan telah dideteksi pada cairan amnion, mukosa serviks, glandula lumen endometrium, cairan seminalis, sekresi bronkus, cairan peritoneal dan serum dari orang sehat.

CA 125 telah terbukti banyak dipakai sebagai tumor marker dengan berkembangnya teknik antibody monoclonal. Aplikasi klinisnya termasuk memantau keadaan status penyakit pada pasien kanker ginekologi metastasis, memprediksikan adanya residual penyakit pada saat kemothepapi kompli, mendeteksi adanya rekuren sebelum adanya kecurigaan klinis.

Goldberg dan kawan-kawan dari Departemen Obstetri dan Ginekologi di Albert Einstein College of Medicine, New York. Pada penelitian terhadap 64 pasien dengan karsinoma serviks yang dilakukan follow up dengan pemeriksaan kadar CA-125 sebelum dan setelah terapi mendapatkan kesimpulan bahwa peningkatan kadar CA-125 yang persisten selama dan setelah terapi dihubungkan dengan prognosis yang buruk pada penderita karsinoma serviks. Data yang mereka dapatkan, peningkatan kadar CA-125 pada yang telah dilakukan terapi primer merupakan indikator untuk prognosis yang sangat buruk.

## **VII. CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA)**

Antigen karsino embrional merupakan suatu glikoprotein dengan berat molekul kira-kira 200000 Dalton dan waktu paruh plasma kira-kira 7 hari.

Dengan introduksi monoclonal telah dapat ditentukan bahwa sebenarnya kita berhadapan dengan suatu famili protein yang saling berhubungan tetapi imonologik heterogen. CEA terutama terdapat pada trakstus digestivus fetus antara bulan kedua dan bulan keenam kehamilan. Pada orang dewasa dengan teknik imunologik yang sensitive CEA dapat diperlihatkan dalam sel traktus digestivus dan dalam plasma.

Kadar CEA meninggi pada perokok dan pada beberapa kelainan yang jinak, terutama pada penyakit usus inflamatoar yang kronik, hepatitis dan sirosis, pankreatitis dan kelainan saluran nafas kronik aspesifik. Peningkatan ini secara kuantitatif biasanya tidak sedeemikian tingginya sebagaimana pada kasus dengan maligna. Suatu problema adalah apakah tingginya kadar CEA sebelum atau sesudah terapi primer merupakan suatu penanda prognostic.

Meier dan kawan-kawan tahun 1989 melaporkan hasil penelitian mereka yang dilakukan di Departemen Obstetri dan Ginekologi Universitas Marchioninstrasse, Munich Jerman Barat terhadap penderita karsinoma serviks uteri. Dilakukan pemeriksaan setiap 1-2 bulan terhadap kadar SCC Ag dan CEA sebelum, selama dan sesudah terapi primer sesuai stadiumnya. Hasil akhir dari penelitiannya adalah didapat hubungan dengan peningkatan kadar SCC Ag dan CEA terhadap karsinoma serviks yang progresif dan penurunan SCC Ag dan CEA pada remisi dari keganasannya terhadap respon dari kemothorapi.

CEA kurang dipakai sebagai marker untuk kanker serviks karena mempunyai sensifitas yang rendah hanya 15%, sedangkan spesifitasnya 90%. Kadar yang tinggi lebih sering ditemukan pada tipe adenocarcinoma dibandingkan dengan tipe skuamous.

Gambar : Kadar serum SCC Ag (garis hitam) dan CEA (garis terputus) selama pengobatan pada wanita usia 42 tahun dengan rekuren karsinoma sel adenoskuamosa.

### **VIII. PETANDA LAIN DARI KEGANASAN SERVIKS**

Cyfra 21-1 merupakan fragmen serum dari sitokeratin 19 pertama kali ditemukan pada pasien dengan karsinoma sel skuamosa pada paru. Peningkatan kadar Cyfra 21-1 pada kanker serviks, 35% pada pasien dengan stadium IB-IIA dan 64% pasien dengan stadium IIB-IV. Meskipun Cyfra 21-1 berhubungan dengan ukuran tumor dan stadium dengan kanker serviks dan mempunyai korelasi positif dengan SCC Ag tetapi kurang sensitive dan kurang spesifik dibandingkan dengan SCC Ag. Cyfra 21-1 mungkin dapat digunakan untuk follow up tetapi masih diperlukan penelitian-penelitian lebih lanjut.

Tissue Polypeptide Antigen (TPA) adalah suatu rantai tunggal polipeptida dengan berat molekul 45000 Dalton ditemukan pada sel epitel. TPA telah diteliti sebagai marker untuk banyak tipe kanker. TPA memberikan gambaran sebagai indikator yang kasar adanya proliferasi sel tetapi tidak spesifik untuk

kanker ginekologi. Antigen ini disintesa selama fase S dan M dalam siklus sel, oleh karena itu merefleksikan rate proliferasi tumor dan dilepaskan ke dalam system sirkulasi sistemik. TPA digunakan sebagai tumor marker serodiagnostik pada kanker yang berasal dari epitel. Dilaporkan sensitivitas TPA pada kanker serviks bervariasi antara 28-34% dan spesifitas mencapai 96%. TPA meningkat 40-50% pada wanita dengan karsinoma sel skuamosa. Kadar serum dihubungkan dengan stadium dan diferensiasi. Kadar sebelum pengobatan tidak dapat dipakai untuk memprediksikan survival.

## **IX. RINGKASAN**

1. Petanda tumor pada keganasan serviks dipakai tidak sebagai alat screening atau penapisan, tapi banyak dipakai sebagai follow up terapi, rekuren dan metastase.
2. Immunologi tumor penting diketahui dalam rangka memahami perilaku dari sel keganasan yang dihubungkan dengan petanda tumor itu sendiri.
3. Petanda tumor adalah substansi-substansi ekstraseluler tumor, juga mencakup berbagai komponen serta molekul termasuk berbagai gen yang diasosiasikan dengan perkembangan kanker dan dikenal dengan istilah biomarker keganasan.
4. SCC Ag, CEA, CA-125, Cyfra 21-1, dan TPA banyak dipakai sebagai petanda ganas pada serviks uteri baik diperiksa secara sendiri maupun gabungan beberapa petanda ganas tersebut.

## **X. DAFTAR RUJUKAN**

1. Disaia PJ, Creasman WT. Clinical gynecologic oncology. Third edition. Toronto: The CV Mosby Company, 1989; 560-613
2. Bookman MA, Boente MP, Bast RC. Immunology and immunotherapy of gynecology cancer. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and practice of gynecologic oncology. Third edition. Philadelphia: Liincott Williams & Wilkins, 2000; 129-164

3. Menon U, Jacobs IJ. Tumor markers. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and practice of gynecologic oncology. Third edition. Philadelphia: Liincott Williams & Wilkins, 2000; 165-198
4. Sondel PM, Rakhmilevich AL, Jong JLO, Hank JA. Cellular immunity and cytokines. In: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA. The molecular basis of cancer. Second edition. Philadelphia: WB Saunders company, 2001; 535-566
5. Sanif R. Sinopsis onkologi ginekologi. Subbagian onkologi ginekologi bagian obstetric dan ginekologi FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusomo. Jakarta, 2001
6. Menon U, Jacob IJ. Tumor markers and screening. In: Berek JS, Hacker NF. Practical gynecologic oncology. Third edition. Philadelphia: Liincott Williams & Wilkins, 2000; 39-58
7. Maza OM, Berek JS. Immuno;pgy and biologic therapy. In Berek JS, Hacker NF. Practical gynecologic oncology. Third edition. Philadelphia: Liincott Williams & Wilkins, 2000; 59-82
8. Bast RC, Knapp RC, Bookman MA. Gynecologic tumor immunology. In: Knapp RC, Berkowitz RS. Gynecologic oncology. International edition. Singapore: McGraw-Hill Book, 1993; 56-82
9. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Bonfrer JMG, et al. Can initial serum Cyfra 21-1, SCC Ag, and TPA levels in squamous cell cancer predict lymph node metastases or prognosis. *Gynecol oncol* 2000; 77: 164-170
10. Chan YM, Ng TY, Ngan HYS, Wong LC. Monitoring of serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: is it cost-effective? *Gynecol oncol* 2002; 84: 7-11
11. Maiman M. The application of serum squamous cell carcinoma antigen level monitoring in invasive cervical carcinoma. *Gynecol oncol* 2002; 84: 4-6
12. Barnes RC, Coulter J, Worrall DM. Immunoreactivity of recombinant squamous cell carcinoma antigen and leupin/SCCA-2: implications for tumor marker detection. *Gynecol oncol* 2000; 78: 62-66
13. Goldberg GL, Sklar A, O'hanlan KA, Levine PA, Runowicz C. CA-125 a potential prognostic indicator in patients with cervical cancer. *Gynecol oncol* 1991; 40: 222-224
14. Snekjian EK, Young MJ, Weiser PA, et al. An evaluation of squamous cell carcinoma antigen in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 433-439
15. Toma C, Risteli J, Risteli L, et al. Use of various epithelial tumor markers and a stromal marker in the assesment of cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 566-572
16. Juang CM, wang PH, Yen MS, Lai CR., et al. Application of tumor marker CEA, TPA, and SCC-Ag in patients with low-risk FIGO stage IB and IIA squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol oncol* 2000; 76: 103-106
- 17.

