

## **IMMUNORADIOMETRICASSAY (IRMA) DALAM DETEKSI DAN PEMANTAUAN KANKER**

Wayan Rediatning S., Sukiyati Dj.

Pusat Pengembangan Radioisotop dan Radiofarmaka

### **ABSTRAK**

**IMMUNORADIOMETRICASSAY (IRMA) DALAM DETEKSI DAN PEMANTAUAN KANKER.** Kanker merupakan masalah kesehatan yang cukup besar tidak saja di Indonesia, namun juga di seluruh dunia. Banyaknya kematian yang disebabkan kanker umumnya disebabkan karena terlambatnya diagnosis dan ketidaktepatan penanganan terapi. Untuk mengurangi angka kematian akibat kanker ini perlu diupayakan deteksi dini dan pemantauan kanker pada pasien yang menjalani terapi. Dalam kaitannya dengan hal tersebut diatas, pada makalah ini dibahas mengenai peran teknik Immunoradiometricassay (IRMA) dalam deteksi dan pemantauan kanker dengan penentuan kadar "tumor marker" dalam serum pasien. Disamping itu dikemukakan pula prinsip IRMA dalam penentuan kadar "tumor marker", kit IRMA yang ideal dalam penentuan kadar "tumor marker". Beberapa jenis kit IRMA yang digunakan untuk penentuan "tumor marker" dalam deteksi dan pemantauan kanker serta pemilihan "tumor marker" dalam diagnosis serta pemantauan kanker juga merupakan bahasan dalam makalah ini. Dari bahasan dalam makalah ini, dapat disimpulkan bahwa teknik IRMA sangat memegang peranan dalam deteksi dan manajemen penanganan kanker melalui penentuan kadar "tumor marker" dalam serum pasien.

### **ABSTRACT**

**IMMUNORADIOMETRICASSAY (IRMA) IN DETECTION AND MONITORING OF TUMOR.** Cancer is becoming a serious health problem not only in Indonesia, but also all over the world. The high rate of death caused by cancer is mostly due to the late diagnosis and improper management of cancer. To reduce the high rate of death due to cancer, the analytical technique which can be used for early detection and monitoring of cancer is required. Related to this matter, the role of Immunoradiometricassay (IRMA) in detection and monitoring of cancer through determination of tumor marker is discussed. The principle of IRMA for tumor marker detection and the requirement of ideal IRMA kit for tumor marker are also briefly described. Different kind of tumor marker IRMA kit and the choice of tumor marker in detection and monitoring of cancer are also included in this paper. It is summarized that IRMA technique plays important role in detection and monitoring of cancer through determination of tumor marker in pasien serum.

## **PENDAHULUAN**

Pada saat ini kanker telah menjadi masalah besar di Indonesia. Kasus kanker terus meningkat dari tahun ke tahun. Dalam 10 tahun terakhir ini kanker telah meningkat menjadi penyebab kematian nomor 6 dari peringkat 12 sebelumnya (1). Di negara berkembang seperti Jerman, kanker bahkan merupakan penyebab kematian nomor dua setelah kardiovaskuler (2). Ada 10 jenis kanker yang paling sering ditemukan di Indonesia saat ini a.l.: Kanker leher rahim, payudara, kulit, nasofaring, kelenjar limfe, Ovarium, rektum, tiroid, kolon dan jaringan lunak (3). Lebih dari 50% penderita kanker di Indonesia berakhir dengan kematian. Tingginya angka kematian akibat kanker ini terutama disebabkan karena keberadaan kanker pada pasien baru terdeteksi pada stadium lanjut sehingga upaya penyembuhan sukar dilakukan. Deteksi dini adanya kanker pada seseorang sangat diperlukan agar dapat diupayakan tindakan penyembuhan, sehingga kemungkinan sembuh bagi pasien menjadi lebih besar. Dalam upaya penyembuhan, pemantauan perkembangan kanker pada pasien yang sedang menjalani terapi juga sangat penting untuk mengetahui keefektifan suatu tindakan terapi atau kesempurnaan suatu operasi (2). Deteksi dini dan pemantauan kanker dapat dilakukan dengan penentuan "tumor marker" (pengenal kanker) pada serum darah pasien.

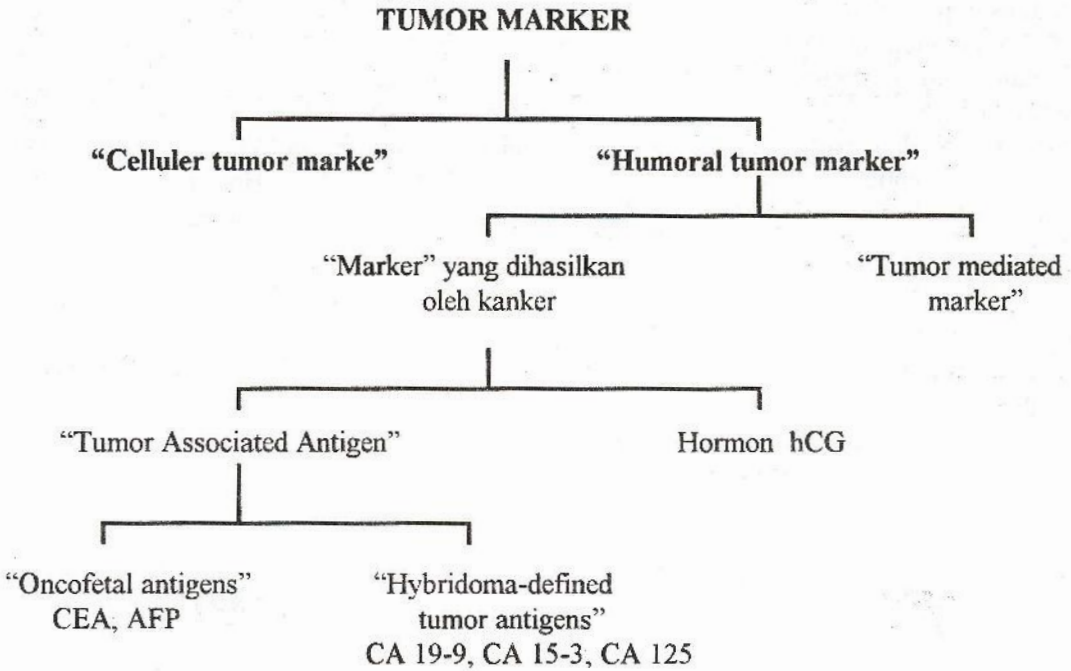
Immunoradiometric assay (IRMA) adalah salah satu teknik yang cukup handal untuk deteksi dan pemantauan "tumor marker" dalam serum darah.

Dalam makalah ini dibahas mengenai peran teknik IRMA dalam deteksi dan pemantauan kanker serta berbagai jenis kit IRMA yang dapat digunakan pada penentuan tumor marker dalam deteksi dan pemantauan jenis kanker tertentu. Disamping itu validitas dan persyaratan kit IRMA yang baik serta faktor yang mempengaruhi hasil analisis juga merupakan topik bahasan dalam makalah ini.

## **"TUMOR MARKER"**

Adanya kanker dalam tubuh pasien dapat dikenali dari kenaikan kadar "tumor marker" tertentu dalam serum darah secara berarti (2). "Tumor marker" merupakan suatu senyawa yang terjadi akibat perubahan metabolisme dari sel yang tertransformasi yang dapat dikenali secara histologis dalam jaringan kanker (celluler tumor marker) atau dalam cairan tubuh (humoral tumor marker).

Sebagai contoh "celluler tumor marker" adalah receptor hormon pada kanker payudara. Ada beberapa jenis "humoral tumor marker" seperti ditunjukkan pada Gambar 1. berikut.

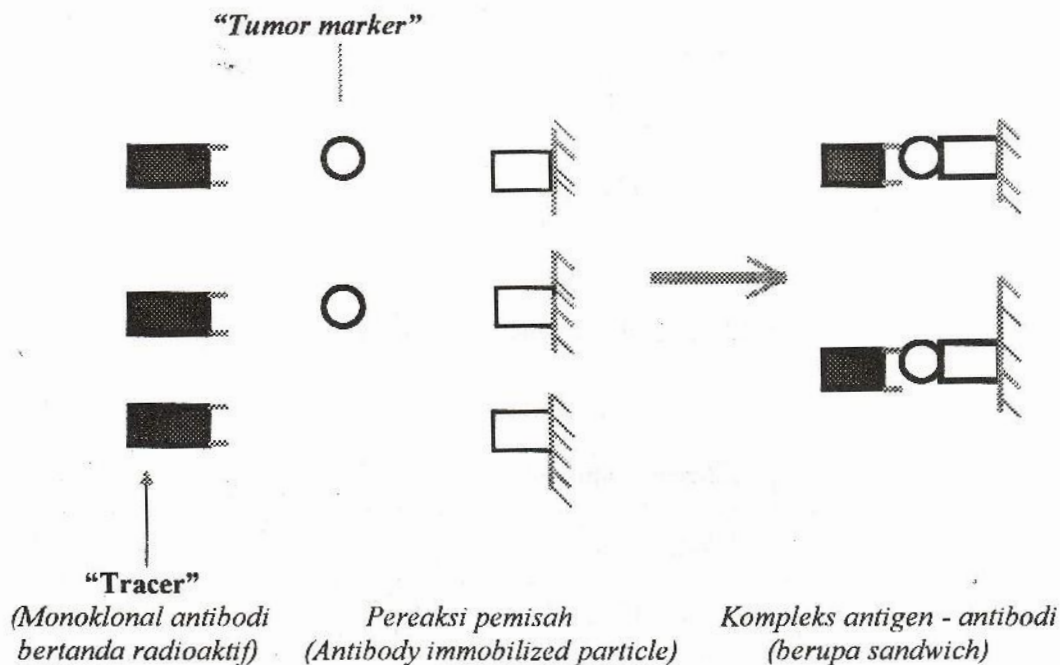


**Gambar 1.** Jenis-jenis "tumor marker".

"Tumor associated antigens" diproduksi oleh kanker dan disekresikan ke dalam serum. CEA (Carsinoembryonic antigen) dan AFP (Alphafetoprotein) yang merupakan "oncofetal antigens" termasuk katagori ini, dan dapat digunakan sebagai pengenal adanya kanker tertentu. CA 19-9, CA 15-3, dan CA 125 yang termasuk "Hybridoma-defined tumor antigens", juga merupakan "Tumor associated antigen". Hormon tertentu seperti hCG juga dihasilkan oleh kanker dan dapat digunakan sebagai pengenal kanker testis.

## PRINSIP PENENTUAN “TUMOR MARKER” DENGAN TEKNIK IRMA

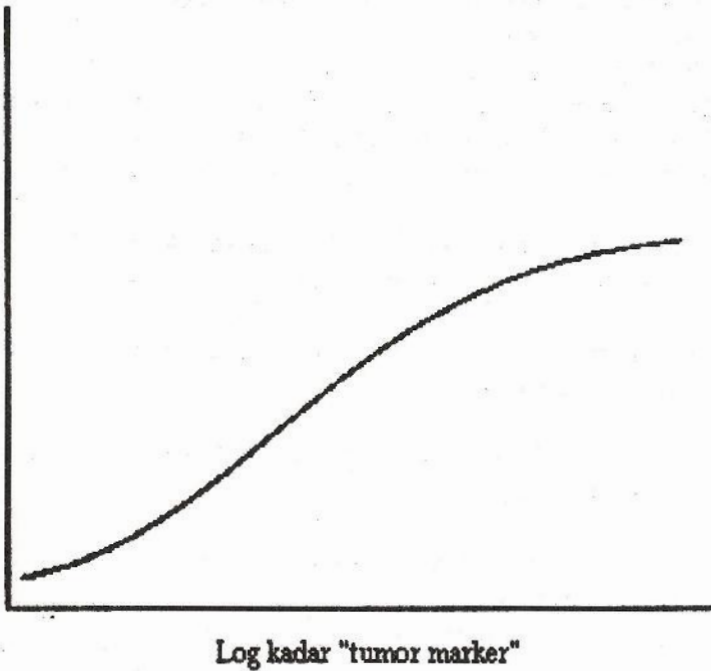
Teknik IRMA merupakan salah satu teknik Immunoassay yang menggunakan radioisotop sebagai perunut agar mudah dideteksi. Berbeda dengan teknik Radioimmunoassay (RIA) yang dikembangkan oleh Yallow dan Berson (1965) (4,5), dimana reaksi imunologi yang terjadi merupakan reaksi kompetisi, pada IRMA reaksi imunologinya adalah non kompetitif. Pereaksi yang digunakan selalu dalam jumlah berlebih. Kalau pada RIA umumnya digunakan antibodi poliklonal, pada IRMA digunakan antibodi monoklonal yang jauh lebih spesifik. Hal tersebut diatas menyebabkan teknik IRMA mempunyai beberapa kelebihan dibandingkan terhadap teknik RIA a.l.: mempunyai spesifisitas dan sensitifitas yang lebih tinggi, serta mempunyai daerah kerja yang lebih lebar. Oleh karena itu teknik IRMA sangat cocok digunakan dalam penentuan “tumor marker” dalam serum, yang umumnya mempunyai matriks yang kompleks dan kadar yang sangat bervariasi pada pasien normal dan pasien kanker.



**Gambar 2.** Prinsip reaksi imunologi pada IRMA dalam penentuan “tumor marker” (4,5).

Berdasarkan reaksi tersebut, karena digunakan pereaksi (tracer dan pereaksi pemisah berlebih), bila kadar "tumor marker" makin tinggi, maka kompleks antigen antibodi yang terbentuk juga makin tinggi dan akan memberikan cacahan yang tinggi pula. Apabila dibuat kurva antara cacahan dan kadar "tumor marker" maka akan diperoleh kurva sebagai berikut:

Cacahan atau  
%B



**Gambar 3.** Kurva standar IRMA

Kadar "tumor marker" secara kuantitatif dapat dihitung dari kurva standar tersebut. Saat ini telah banyak tersedia perangkat lunak (Software) yang digunakan untuk menghitung kadar dalam RIA atau IRMA menggunakan komputer.

## KIT IRMA "TUMOR MARKER" YANG IDEAL

Kit IRMA yang ideal untuk digunakan dalam penentuan kadar "tumor marker" diharapkan mempunyai beberapa kriteria a.l. (2):

1. Harus dapat membedakan secara jelas pasien normal dengan pasien yang mempunyai kanker. Oleh karena itu kit IRMA tersebut harus mempunyai presisi yang tinggi di daerah batas (borderline) normal dan patologis.
2. Dapat mendeteksi keberadaan kanker pada stadium dini. Untuk itu kit IRMA yang bersangkutan harus mempunyai daerah kerja (working range) yang luas ( 4 ).
3. Spesifik terhadap organ tertentu.
4. Kadar "tumor marker" yang tersirkulasi dalam serum harus mencerminkan stadium kanker, yang berarti bahwa kit yang bersangkutan harus mempunyai ketepatan tinggi, sehingga hasil yang diberikan mencerminkan kadar sebenarnya.
5. Mampu memberikan indikasi perubahan yang terjadi pada pasien yang menjalani terapi.

Validitas kit IRMA untuk "tumor marker" ditentukan oleh beberapa faktor a.l.: kemampuan diagnosis, sensitifitas, spesifisitas, "cut off value", dsb.

**Kemampuan diagnosis** adalah kemampuan dari teknik analisis untuk membedakan pasien yang normal dan pasien dengan kanker.

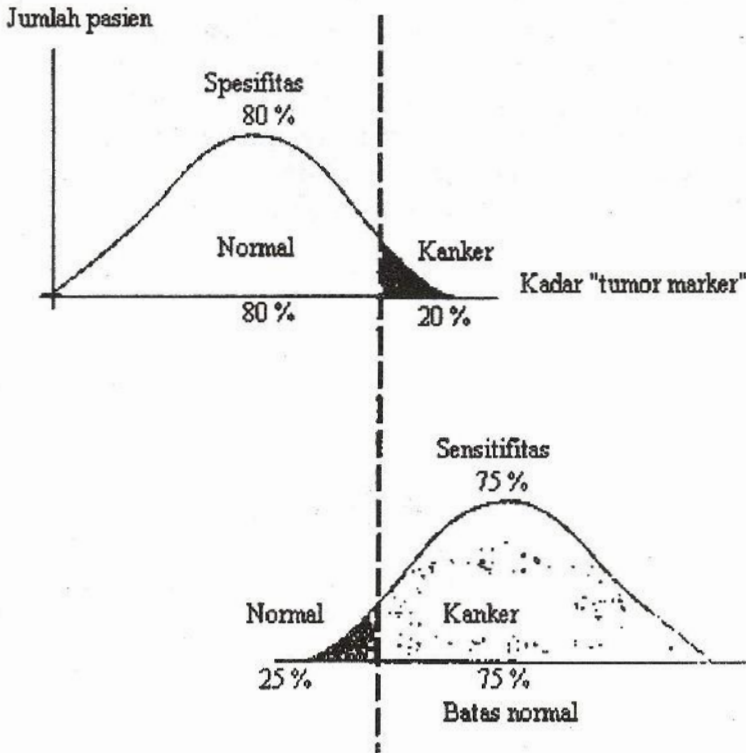
**Sensitifitas** adalah besarnya kemungkinan hasil pemeriksaan memberikan nilai positif pada pasien kanker yang diperiksa.

$$\text{Sensitifitas} = \frac{\text{Jumlah hasil positif}}{\text{Jumlah pasien kanker yang diperiksa}}$$

**Spesifisitas** adalah besarnya kemungkinan hasil pemeriksaan memberikan hasil negatif pada pasien normal (sehat) yang diperiksa.

$$\text{Spesifisitas} = \frac{\text{Jumlah hasil negatif}}{\text{Jumlah pasien norma yang diperiksa}}$$

Gambar dibawah menerangkan pengertian mengenai sensitifitas dan spesifisitas.



Gambar 4. Spesifisitas dan Sensitifitas kit IRMA untuk "tumor marker"

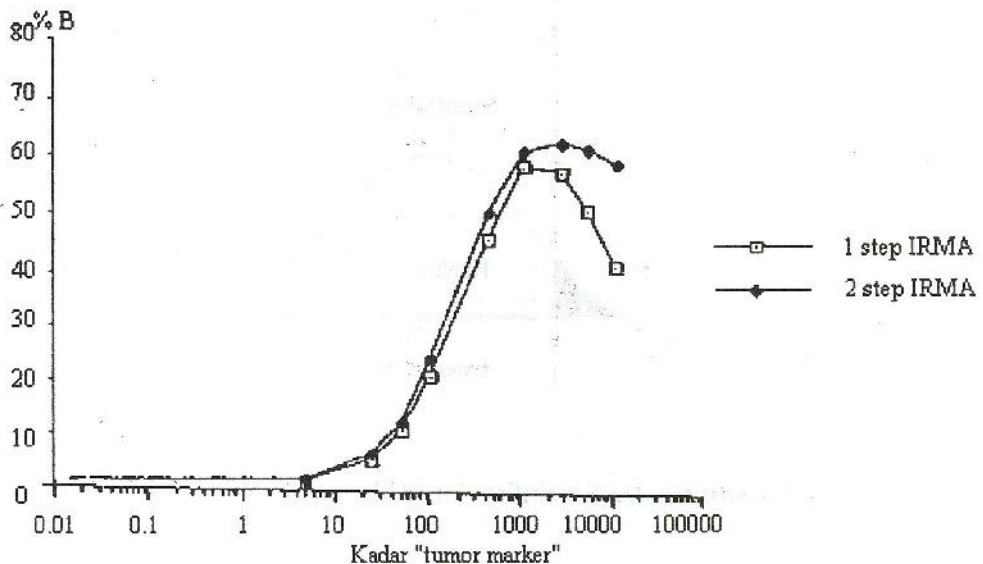
## FAKTOR YANG DAPAT MEMPENGARUHI HASIL PENENTUAN

Semua kit IRMA yang digunakan secara teoritis dapat memberikan hasil yang tidak sesuai dengan yang sebenarnya yang kadang kadang ditemukan dalam beberapa kasus. Ada beberapa hal yang dapat mempengaruhi hasil penentuan a.l.:

1. Efek "Hook" pada kadar "tumor marker" tinggi.
2. Adanya antibodi heterofilik (HAMAs) dalam tubuh pasien.

## Efek "Hook"

Sampai saat ini metode yang paling sensitif untuk deteksi molekul besar adalah metode "Sandwich" yang salah satu contohnya adalah teknik IRMA. Pada kadar tinggi, IRMA dapat memberikan kadar rendah yang semu. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya kesalahan diagnosis yang membahayakan pasien. Hal ini dapat terjadi karena reaksi imunologis antigen-antibodi yang seharusnya terjadi terhalang oleh tingginya jumlah "tumor marker" dalam campuran reaksi. Untuk menanggulangi hal ini perlu dilakukan pengenceran pada serum pasien. Pemilihan jenis kit IRMA 2-tahap ( 2-step IRMA ) dapat memperkecil efek "Hook", tanpa harus melakukan pengenceran pada serum (6).



Gambar 5. Efek "Hook" dalam teknik IRMA



## **HAMAs**

Ada kemungkinan beberapa pasien mempunyai antibodi heterofilik dalam serumnya, yang disebut HAMAs (human antimouse antibodies). dalam kebanyakan teknik IRMA digunakan 2 jenis monoklonal antibodi yang berasal dari mencit. HAMAs dapat bertindak sebagai jembatan antara kedua monoklonal antibodi tersebut, menggantikan posisi yang seharusnya ditempati oleh "tumor marker", sehingga tanpa adanya "tumor marker" dalam tubuh pasien dapat memberikan kadar "tumor marker" tinggi (2).

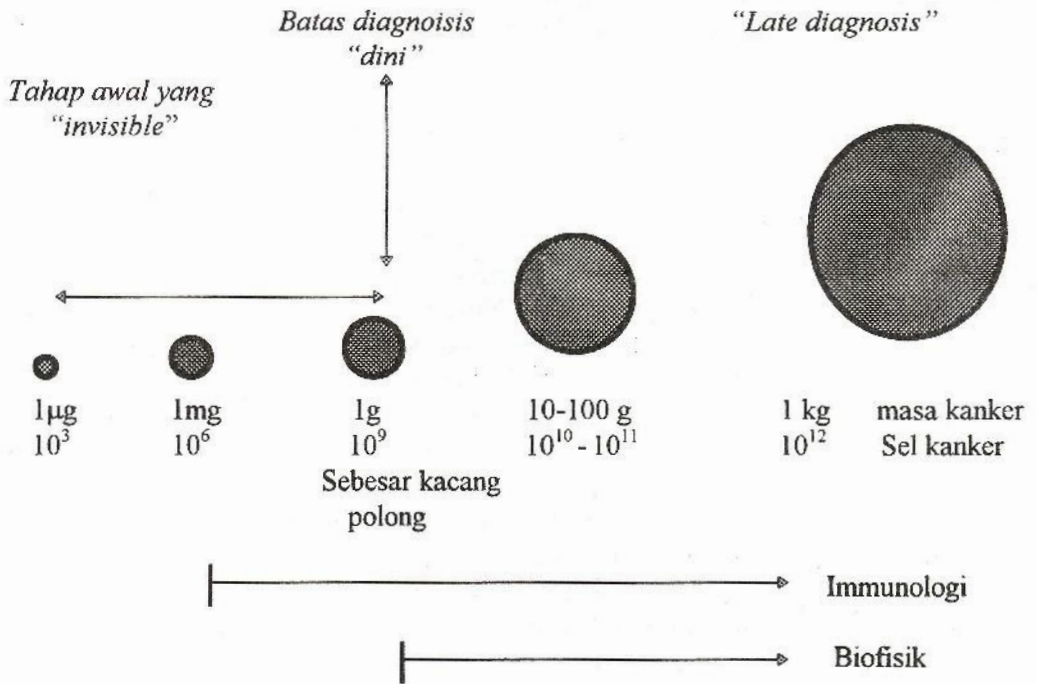
Pasien yang kemungkinan dapat mempunyai HAMAs adalah :

1. Pasien yang memelihara binatang dan pernah digigit oleh mencit.
2. Pasien yang menjalani immunoscintigrafi
3. Pasien yang diberikan stimulan kekebalan hewan.

## **PERAN IRMA DALAM DETEKSI DAN PEMANTAUAN KANKER**

Teknik Immunoassay termasuk Radioimmunoassay (RIA) dan IRMA merupakan metode yang paling luas digunakan terutama dalam penentuan cuplikan biologis yang umumnya mempunyai kadar rendah serta matriks yang kompleks. Teknik ini mempunyai kespesifikan yang sangat tinggi, karena melibatkan reaksi imunologi antigen-antibodi. Disamping itu teknik RIA/IRMA mempunyai kepekaan yang tinggi karena digunakan radioisotop yang mudah dideteksi sebagai perunut. Teknik IRMA yang berkembang belakangan mempunyai beberapa kelebihan dibandingkan teknik RIA yang dikembangkan oleh Yallow dan Berson, 1965, al.: mempunyai kepekaan dan kespesifikan lebih tinggi, serta memberikan daerah kerja yang lebih luas sehingga dapat digunakan untuk analisis cuplikan dengan kadar yang sangat rendah sampai kadar tinggi (6). Oleh karena itu teknik IRMA sangat cocok untuk digunakan dalam penentuan kadar "tumor marker" dalam serum yang kadarnya sangat bervariasi dari kadar yang sangat rendah sampai kadar sangat tinggi. Teknik RIA mempunyai daerah kerja yang lebih sempit daripada IRMA sehingga kurang memadai untuk penentuan kadar "tumor marker" dalam serum. Setiap jenis kit IRMA tertentu hanya dapat digunakan untuk penentuan kadar "tumor marker" tertentu pula, dan setiap kanker hanya dapat dikenali dari suatu jenis "tumor marker" tertentu pula. Oleh karena itu analisis seperti ini tidak dapat digunakan untuk skrining kanker secara umum. Teknik IRMA untuk "tumor marker" tertentu dapat dimanfaatkan antara lain untuk:

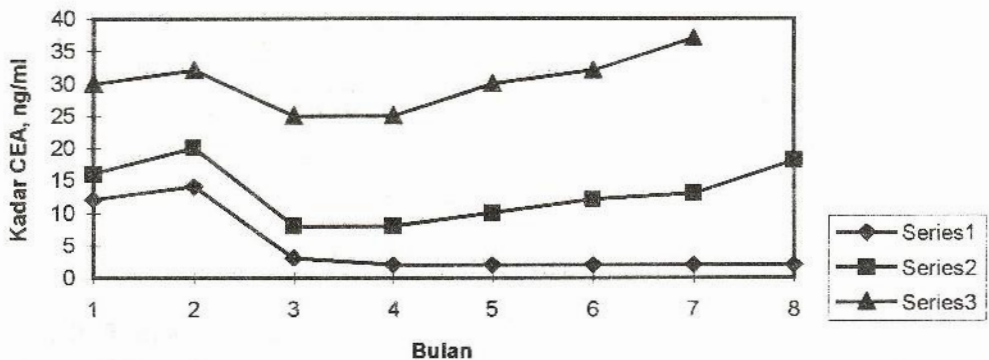
1. Deteksi dini adanya kanker dalam tubuh, walaupun tidak dapat digunakan untuk skrining pada populasi normal. Prognosis pasien kanker akan berubah drastis apabila telah terjadi metastase. Sampai saat ini sebagian besar kanker baru terdeteksi pada saat kanker telah berkembang dengan ukuran 1 - 2 cm atau lebih (2). Jarang sekali kanker terdeteksi pada saat dini. Dengan teknik biofisik (X-ray, Ultrasonografi, tomografi komputer), kanker tidak dapat terdeteksi sampai ukurannya sebesar kacang polong ( $10^9$  sel). Dengan teknik IRMA atau teknik imunologi sejenis, kanker sebesar 1 mg ( $10^6$  sel) sudah dapat dideteksi. Kelemahan teknik imunologi termasuk IRMA adalah "tumor marker" tertentu hanya spesifik untuk kanker tertentu. Gambar 2. menunjukkan perkembangan ukuran kanker dan deteksinya dengan teknik biofisik dan immunoassay.



**Gambar 6.** Perkembangan ukuran kanker dan deteksinya dengan teknik imunologi dan biofisik

2. Pemantauan perkembangan kanker pada pasien yang sedang menjalani terapi. Kadar "tumor marker" yang terus meningkat atau tidak mengalami penurunan, menunjukkan terapi yang dilaksanakan tidak memberikan penyembuhan.

Apabila ini terjadi, terapi dapat diganti dengan jenis terapi yang lain. Dalam hal ini penentuan kadar “tumor marker” tertentu atau yang dipadu dengan penentuan kadar “tumor marker” lain akan sangat membantu kesuksesan terapi (operasi, kemoterapi, radioterapi, terapi hormon), sehingga dapat memperbesar kemungkinan kesembuhan bagi pasien. Operasi masih merupakan terapi utama untuk penyembuhan kanker. Dalam setiap kasus kanker harus dipilih “tumor marker” yang sesuai. Tidak semua kanker dari organ yang sama mempunyai “tumor marker” yang sama. Dalam beberapa kasus, kombinasi penentuan “tumor marker” dapat memberikan indikasi tersebut. Sebagai contoh pada kanker testis, digunakan AFP dan hCG sebagai “tumor marker”. Penurunan yang tajam kadar “tumor marker”, menunjukkan bahwa suatu tindakan operasi telah berhasil, sementara penurunan yang tidak terlalu tajam dan diikuti kenaikan kadar “tumor marker” merupakan petunjuk bahwa operasi tidak sempurna. Kenaikan yang tetap setelah kemoterapi tahap awal mengindikasikan bahwa tindakan kemoterapi tersebut tidak sesuai dan harus dihentikan dan bila memungkinkan diganti dengan tindakan terapi alternatif lain



#### Terapi

1. Operasi yang berhasil
2. Operasi yang kurang berhasil
3. Stadium lanjut dari kanker dan tindakan terapi yang tidak sesuai

**Gambar 7.** Hubungan kadar CEA (Carcino Embryonic Antigen) terhadap waktu dalam pemantauan kanker setelah menjalani terapi atau operasi

## “TUMOR MARKER” UNTUK DETEKSI/PEMANTAUAN KANKER

Tidak semua jenis kanker dapat dikenali dengan penentuan suatu jenis “tumor marker”. Suatu jenis kanker tertentu dapat dikenali dengan penentuan satu atau lebih jenis “tumor marker” tertentu pula. Tabel 1. dibawah ini menunjukkan beberapa jenis “tumor marker” yang dapat digunakan untuk deteksi atau pemantauan suatu jenis kanker tertentu.

**Tabel 1.** Beberapa jenis “tumor marker” untuk deteksi atau pemantauan kanker tertentu (2,7,8).

| No. | Jenis tumor marker                 | Untuk deteksi / pemantauan  |
|-----|------------------------------------|---|
| 1   | CEA(Carcinoembryonic antigen)      | Kanker kolorektal, lambung/usus, pankreas, payudara, sel hati, tiroid, bronchus.        |
| 2   | CA 19-9 (Carbohydrate antigen)     | Kanker pankreas, kolorektal, lambung, saluran empedu                                    |
| 3   | CA 15-3 (Carbohydrate antigen)     | Kanker payudara   |
| 4   | CA 125 (Carbohydrate antigen)      | Kanker Ovarium, korpus, serviks, endometrium  |
| 5   | CA 72-4 (Carbohydrate antigen)     | Kanker lambung, Ovarium, paru-paru  |
| 6   | AFP (Alphafetoprotein)             | Kanker sel hati primer, “germ Cell tumor”, lambung, saluran empedu, pankreas, paru-paru |
| 7   | hCG (human Chorionic gonadotropin) | Kanker testis   |
| 8   | Ferritin                           | Leukimia akut, Hodgkin's, kanker paru, Kolon, hati, prostat                             |
| 9   | PSA (Prostate-Specific Antigen)    | Kanker prostat  |

| No. | Jenis tumor marker                    | Untuk deteksi / pemantauan  |
|-----|---------------------------------------|-----------------------------|
| 10  | PAP (Prostatic acid Phosphatase)      | Kanker prostat              |
| 11  | NSE (Neuron-Specific Enolase)         | Kanker bronchial            |
| 12  | SCC (Squamous Cell Carcinoma antigen) | Kanker serviks, mulut, muka |
| 13  | TPA (Tissue Polypeptide Antigen)      | Kanker kantung kemih        |
| 14  | Calcitonin                            | Kanker tiroid               |
| 15  | hTG (Human Thyroglobulin)             | Kanker tiroid               |

CEA merupakan "tumor marker" yang paling luas digunakan. Walaupun tidak spesifik untuk suatu kanker tertentu, CEA dapat digunakan untuk deteksi maupun pemantauan perkembangan beberapa jenis kanker pada pasien. Selain digunakan untuk diagnosis adanya kelainan pada kehamilan atau kesuburan hCG juga dapat digunakan sebagai "tumor marker" untuk kanker testis.

Kadar normal "tumor marker" dalam darah pada setiap orang tidak selalu sama. sebagai contoh kadar CEA pada orang normal/sehat : 0 - 4,6 ng/mL. Kadar 4,6 - 10 ng/mL sering juga ditemukan pada perokok dan penderita tumor jinak. Kadar 10 ng/mL dianggap sebagai batas bawah dari kadar CEA yang menunjukkan adanya kanker. Kadar normal hCG bervariasi pada pria dan wanita. Kadar normal hCG pada pria adalah : 5 IU/mL, sedangkan pada wanita sebelum dan sesudah menopause berturut turut 5 dan 10 IU/mL. Kadar normal hCG pada wanita hamil tergantung pada umur kehamilan.

Penentuan kadar "tumor marker" sebenarnya lebih ditekankan pada kegunaannya dalam pemantauan perkembangan kanker pada pasien yang sedang menjalani terapi atau setelah operasi. Dengan pemilihan "tumor marker" yang sesuai, metastase seringkali ditemukan beberapa bulan sebelum ditemukan secara klinis, sehingga terapi atau penggantian jenis terapi dapat dimulai pada saat yang lebih awal.

Untuk deteksi atau pemantauan kanker tertentu seringkali memerlukan kombinasi penentuan "tumor marker", sehingga dapat meningkatkan sensitifitas dan memberikan informasi yang lebih berharga dalam evaluasi terapi pada pasien kanker.

Tabel 3. dibawah ini menunjukkan beberapa jenis kanker dan "tumor marker yang umumnya dipilih pada deteksi ataupun pemantauan kanker.

**Tabel 3.** "Tumor marker" yang umumnya dipilih pada deteksi dan pemantauan beberapa jenis kanker

| Jenis kanker          | CEA                                      | CA<br>19-9  | CA<br>72-4 |            |     |   |
|-----------------------|--|-------------|------------|------------|-----|---|
|                       | Kanker lambung atau<br>Kanker kolorektal | ■<br>■<br>■ | ■<br><br>□ | ■          |     |   |
| Kanker pankreas       | □  | ■           |            |            |     |   |
| Kanker saluran empedu |  | □           |            |            |     |   |
|                       | CEA                                      | CA<br>125   | CA<br>15-3 | CA<br>72-4 | SCC |   |
| Kanker payudara       | □  |             | ■          |            |     |   |
| Kanker Ovarium        | □  | ■           |            | □          |     |   |
| Kanker serviks        | □  |             |            |            |     | □ |
| Kanker endometriosis  |  | □           |            |            |     |   |

| Jenis kanker                  | AFP     | hCG |     |  |
|-------------------------------|---------|-----|-----|--|
| Kanker sel hati primer        | ■       |     |     |  |
| “Germ Cell Tumor” pada testis | ■       | ■   |     |  |
| Kanker Chorionic              |         | ■   |     |  |
|                               | PSA/PAP | TPA |     |  |
| Kanker Prostat                | ■       |     |     |  |
| Kanker kantung kemih          |         | □   |     |  |
|                               | CEA     | NSE | SCC |  |
| Kanker paru                   | □       | ■   | □   |  |

- Pilihan “tumor marker” pertama
- Pilihan “tumor marker” alternatif kedua

## KESIMPULAN

Dari bahasan tersebut diatas dapat disimpulkan bahwa teknik IRMA melalui penentuan tumor marker memegang peranan penting dalam deteksi dini dan pemantauan pertumbuhan kanker agar kemungkinan sembuh bagi penderita kanker dapat ditingkatkan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. SISWANTO T., WIHARTO K., Nuclear Application that related to Health Care in Indonesia, Country Report, IAEA Advisory Group Meeting, Lombok, Indonesia, 2000.
2. ANONIM, Tumor markers, Their uses and significance in clinical practice, Boehringer Mannheim, Germany.
3. BADRI, C., Aspek Pemeliharaan Sarana Radiasi Dalam Peningkatan Mutu Pelayanan Radioterapi, BATAN-IAEA, 1998, 3-4.
4. EDWARDS, R., "Immunoassay", John Wiley & Sons Ltd., 33.
5. EDWARDS R., "Immunoassay, an Introduction", William Heinemann Medical Book, London, 1985, 41-54.
6. WAYAN R. S., The Training Fellowship Report, WHO CCR for Immunoassay, London, UK, 1993.
7. AHSAN, R., Lecture Notes, Regional Course on the Production of Basic Reagents for Radioimmunoassay of Thyroid Related Hormones, IAEA, 1993.
8. Gion, M, et.al., *Int. J. Biol. Marker*, 13 (3) (1998)124-138.