

E-book Kumpulan Pemeriksaan Laboratorium Bidang Onkologi

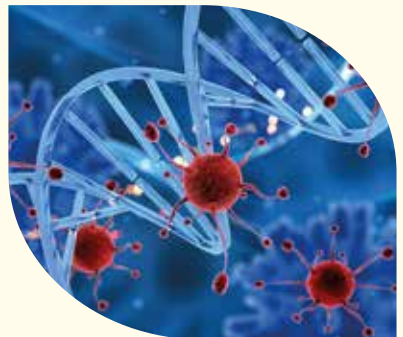
Kata Pengantar

Mini booklet mengenai pemeriksaan onkologi ini dibuat untuk dapat membantu memahami secara singkat pemeriksaan terkait kasus-kasus kanker. Buku ini disusun secara praktis agar mudah diterapkan dalam praktik klinis sehari-hari.

Diharapkan dengan hadirnya buku ini dapat membantu mengenai pemeriksaan mana yang digunakan untuk prediksi, skrining, diagnosis, prognosis, penentuan terapi, bagaimana interpretasinya dan kapan pemeriksaan tersebut digunakan. Setiap pemeriksaan memiliki posisi masing-masing, sehingga penggunaan pada waktu yang tepat dan pemahaman tes yang tepat akan berdampak positif terhadap keberhasilan manajemen pasien.

Semoga buku ini dapat berguna. Kami akan terus memperbaharui informasi di dalamnya pada terbitan berikutnya dan terus melakukan perbaikan.

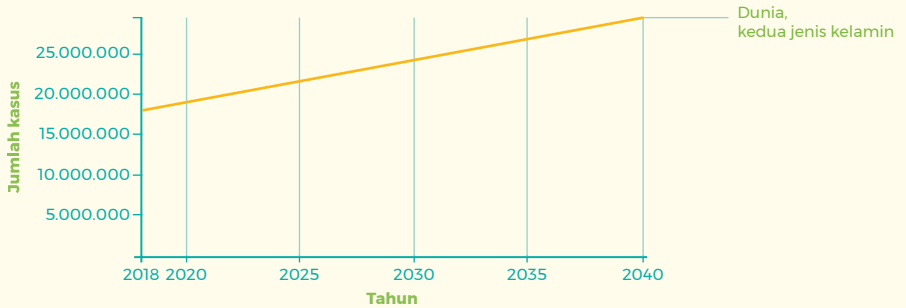
Salam,
Tim Penyusun



Pendahuluan



Kanker merupakan penyebab kematian kedua tertinggi secara global, dan diperkirakan sekitar 9,6 juta orang meninggal karena kanker pada tahun 2018. Secara umum satu dari enam kematian disebabkan kanker. Angka tersebut akan meningkat di 2040 menjadi 29,5 juta orang, jika kita tidak bertindak.



Data source: **Globocan 2018**

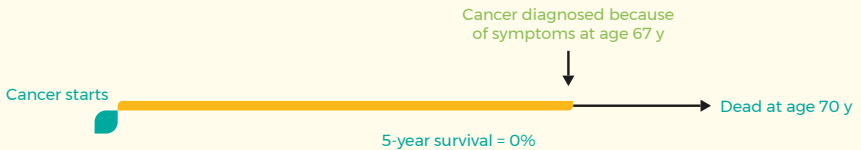
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
International Agency for Research on Cancer 2018

Gambar 1. Angka kejadian kanker 2018-2040

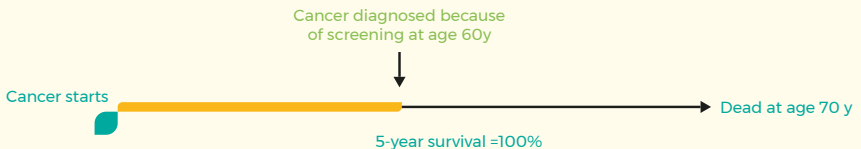
Kanker dapat dicegah dan jika diketahui lebih awal akan meningkatkan harapan hidup.

Lead-time bias

Without screening



With screening



Gambar 2. Hubungan antara deteksi dan *survival rate*

Pada umumnya kanker tidak menunjukkan gejala saat di awal, sehingga penderitanya tidak menyadari hal tersebut. Sebagai contoh kanker serviks, dimana umumnya gejala baru akan muncul ketika stadium II, itulah pentingnya skrining tanpa menunggu keluhan. Tujuannya menemukan kanker sedini mungkin agar keberhasilan pengobatan tinggi.

Perkembangan ilmu laboratorium terus maju dan dilakukan upaya dalam mencari marker yang dapat lebih dini lagi memberi peringatan bahkan jauh sebelum kanker itu muncul. Inilah yang disebut prediktif marker. Selesainya *Human Genome Project* pada tahun 2003 berdampak positif terhadap kemajuan dalam bidang kanker. Dari studi *Genome Wide Assosiation Studies* (GWAS) teridentifikasi varian-varian gen yang berhubungan dengan kerentanan seseorang untuk mengalami kanker. Faktor genetik merupakan salah satu faktor risiko kanker, yang saat ini telah dapat diidentifikasi. Secara genetika ada dua kelompok sifat gen yang mempengaruhi kerentanan terhadap kanker yaitu *low-moderate penetrance* dan *high penetrance*.

Sebagai *Next Generation Laboratory*, Prodia mempunyai berbagai penanda kanker mulai dari prediksi risiko kanker berdasarkan gen hingga untuk menentukan terapi yang tepat untuk pasien kanker.



Prediksi Risiko	Skrining	Diagnosis	Targeted Therapy	Monitoring
<ul style="list-style-type: none"> • CArisk • CArisk Hereditary 	<ul style="list-style-type: none"> • SSBC • HPV-DNA • PSA • Free PSA • PIVKA-II • HE4 + CA 125 (ROMA) 	<ul style="list-style-type: none"> • CYFRA 21-1 • NSE • SCC • AFP • Anti EBV EA IgA • Anti EBV VCA IgA • IHK Lymphoma • BCR-ABL Kualitatif • Mutasi JAK2 V617F • HPV-Genotipe 	<ul style="list-style-type: none"> • BCR-ABL Kualitatif • BCR-ABL p210 Kuantitatif • Mutasi EGFR • Mutasi EGFR ctDNA • Ultrasensitive - Mutasi EGFR ctDNA • OncoPrecise (KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, c-KIT) • IHK ProBreast Cancer • PD-L1 	<ul style="list-style-type: none"> • CEA • CA 19-9 • CA 72-4 • CA 15-3 • HE4 • CA125 • CYFRA 21-1 • NSE • SCC • PSA • AFP • PIVKA-II • BCR ABL p210 kuantitatif

Note: untuk test *monitoring* atau pemantauan, sebaiknya dilakukan pemeriksaan dengan metode yang sama karena perbedaan metode akan menyebabkan perbedaan hasil.



Penanda Kanker Berdasarkan Organ

Prediksi Risiko Kanker

- CArisk 2.0
- CArisk Hereditary*

Kanker Prostat

- PSA
- Free PSA

Kanker Ovarium

- HE4 + CA 125 (ROMA)

Kanker Paru

- CYFRA 21-1
- NSE
- SCC
- CEA
- Mutasi EGFR
- Mutasi EGFR ctDNA
- Ultrasensitive - Mutasi EGFR
- PDL-1

*) Coming Soon

Kanker Serviks

- SSBC
- HPV-DNA
- HPV-Genotipe

Kanker Hati

- CEA
- AFP
- PIVKA-II

Kanker Nasofaring

- Anti EBV EA IgA
- Anti EBV VCA IgA

Kanker Payudara

- CEA
- CA 15-3
- IHK Probreast Cancer (ER, PR, HER2, Ki-67)



Kanker Pankreas

- CEA
- CA 19-9

Kanker Darah

- BCR-ABL Kualitatif
- BCR-ABL p210 Kuantitatif
- Mutasi JAK2 V617F

Linfoma

- IHK CD15, CD30, CD45, CD3, CD20, CD79a, Ki-67

Kanker Lambung

- CEA
- CA 19-9
- CA 72-4

Kanker Kolorektal

- CEA
- CA 19-9
- OncoPrecise (KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, c-KIT).



Bab I.

Biomarker Prediktif



CArisk 2.0

Merupakan pemeriksaan genomik untuk prediksi risiko kanker berdasarkan skor risiko yang melibatkan sistem bioinformatik untuk analisis lebih dari 100 gen dan 200 varian *low-moderate penetrance*. Jenis kanker yang dapat diprediksi risikonya adalah kanker nasofaring, kanker getah bening (limfoma non hodgkin), kanker tiroid, kanker paru, kanker hati, kanker pankreas, kanker lambung, kanker kolorektal (usus besar dan anus), kanker prostat (pria), kanker kantung kemih, kanker payudara (wanita), kanker serviks (wanita) dan kanker ovarium (wanita).

No	Jenis Kanker	Jumlah Gen & Varian	
1	<i>Bladder Cancer</i> (Kanker Kandung Kemih)	11 gen	12 varian
2	<i>Breast Cancer</i> (Kanker Payudara)	11 gen	25 varian
3	<i>Cervical Cancer</i> (Kanker Serviks)	12 gen	17 varian
4	<i>Colorectal Cancer</i> (Kanker Kolorektal)	25 gen	33 varian
5	<i>Gastric Cancer</i> (Kanker Lambung)	15 gen	21 varian
6	<i>Liver Cancer</i> (Kanker Hati)	11 gen	15 varian
7	<i>Lung Cancer</i> (Kanker Paru)	21 gen	25 varian
8	<i>Nasopharyngeal Cancer</i> (Kanker Tenggorokan)	12 gen	16 varian
9	<i>Non-hodgkin Lymphoma</i> (Kanker Getah Bening)	14 gen	18 varian
10	<i>Ovarian Cancer</i> (Kanker Ovarium)	10 gen	11 varian
11	<i>Pancreatic Cancer</i> (Kanker Pankreas)	16 gen	24 varian
12	<i>Prostate Cancer</i> (Kanker Prostat)	12 gen	26 varian
13	<i>Thyroid Cancer</i> (Kanker Tiroid)	15 gen	18 varian

Manfaat Pemeriksaan

- Memberikan informasi genetik yang lebih personal yaitu mengetahui prediksi risiko kanker (bukan untuk skrining maupun diagnosis).
- Memotivasi untuk hidup lebih sehat.
- Memberi informasi serta rekomendasi dalam pengambilan keputusan terkait perubahan gaya hidup agar dapat terhindar dari perkembangan penyakit.

Interpretasi Hasil

Low risk : risiko individu untuk terkena kanker lebih rendah dibandingkan populasi.

Average Risk : risiko individu untuk terkena kanker sama dibandingkan populasi

Potential Risk : risiko individu untuk terkena kanker lebih tinggi dibandingkan populasi

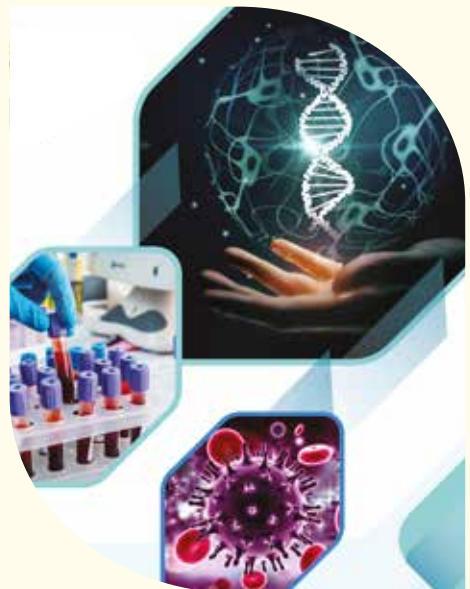
High Risk : risiko individu untuk terkena kanker sangat tinggi dibandingkan populasi

Pelaporan hasil

1. Informasi umum terkait kanker dan gen,
2. Daftar variasi gen yang di periksa
3. Skor risiko
4. Faktor-faktor yang terkait dengan kanker
5. Rekomendasi

Jenis Sampel : Darah EDTA

Metode : *MicroArray* dengan chip *Asian Screening Array*.



CArisk Hereditary

Merupakan pemeriksaan genomik untuk prediksi risiko kanker berdasarkan skor risiko yang melibatkan sistem bioinformatik untuk analisis 48 gen *high penetrance* dengan teknologi *Next Generation Sequencing*. Jenis kanker yang dapat diprediksi risikonya adalah kanker payudara, kanker ovarium, kanker endometrial, kanker kolorektal (usus besar dan anus), kanker lambung, kanker prostat, dan melanoma.

Manfaat Pemeriksaan

- Memberikan informasi genetik risiko kanker yang diturunkan (herediter) secara personal.
- Memberikan informasi untuk membantu klinisi membuat keputusan dalam mengurangi risiko kanker.
- Memberikan informasi penting untuk anggota keluarga.
- Mengurangi kecemasan dan stress.

Interpretasi Hasil

Positif

- Pathogenic Variant* (Varian Patogenik): Mutasi tertentu pada gen tertentu dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker dan/atau sindrom herediter. Varian patogen secara langsung berkontribusi pada perkembangan kanker. Varian ini memiliki garis kuat yang menghubungkannya dengan peningkatan risiko kanker secara signifikan dan tindakan klinis yang diperlukan.
- Likely Pathogenic Variant* (Kemungkinan Varian Patogen) : Varian patogen yang sangat mungkin untuk berkontribusi pada perkembangan kanker. Varian ini memiliki lebih sedikit bukti kuat yang menghubungkannya dengan peningkatan risiko kanker secara signifikan.

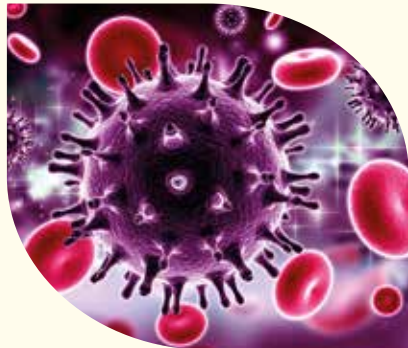
Negatif

Tidak ada varian genetik patogen yang terdeteksi.

1. Informasi ringkasan varian
2. Informasi varian secara detail
3. Interpretasi hasil
4. Referral/*Family History*
5. Rekomendasi

Jenis Sampel : Darah EDTA

Metode : *Next Generation Sequencing*



Bab II.

Pemeriksaan Skrining

SSBC

Pemeriksaan sitologi berbasis cairan adalah pemeriksaan untuk skrining kanker serviks atau leher rahim, tujuannya untuk melihat bentuk sel-sel leher rahim, sampel yang diambil sama dengan Pap smear yaitu diambil dari sel sel leher rahim. Sitologi serviks berbasis cairan (SSBC) merupakan metode baru untuk meningkatkan keakuratan deteksi kelainan sel-sel leher rahim (serviks). Pada metode ini, sampel swab vagina dimasukkan ke dalam cairan khusus untuk memisahkan sel atau faktor pengganggu lainnya sebelum dilihat di bawah mikroskop. Selain itu, preparat (objek yang diperiksa) yang diperoleh akan lebih jelas dan hasil pengamatan di bawah mikroskop lebih akurat, sehingga kelainan kecil pada sel leher rahim (serviks) akan lebih mudah terdeteksi.

Manfaat Pemeriksaan

Skrining kanker leher rahim (serviks), 1 tahun sekali atau 6 bulan sekali

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan: Negatif, sitologi serviks tidak mengandung sel ganas.

Jenis Sampel: Swab Serviks

Metode: *Liquid based cytology*

HPV-DNA

Pemeriksaan ini dilakukan untuk mendeteksi tipe HPV risiko tinggi 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 dan 68 yang merupakan penyebab utama kanker serviks. Pemeriksaan HPV DNA ini berdasarkan rekomendasi WHO tahun 2015, merupakan pemeriksaan untuk skrining primer yang dapat dilakukan tunggal dengan atau disertai pap smear (untuk mengidentifikasi wanita terhadap meningkatnya risiko kanker serviks). Namun demikian, pemeriksaan HPV DNA juga tetap harus dikaitkan dengan kondisi klinis pemeriksaan lainnya, pemeriksaan fisik dan riwayat penyakit untuk memberikan manajemen yang baik bagi pasien.

Manfaat Pemeriksaan

Skrining kanker leher rahim (serviks)

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : negatif

Jenis Sampel: Swab Serviks

Metode: *Hybrid Capture II*



Prostate specific antigen (PSA) adalah suatu protein yang dihasilkan oleh prostat, dan berfungsi sebagai pengencer cairan semen agar sperma mudah bergerak. Pada kondisi normal, hanya sedikit PSA yang masuk ke dalam aliran darah. Bila terjadi peradangan atau kerusakan di jaringan prostat, maka konsentrasi PSA dalam darah akan meningkat. Pemeriksaan *prostate specific antigen* (PSA) merupakan pemeriksaan menggunakan sampel darah yang diambil dari pembuluh darah vena di lengan untuk mengukur konsentrasi PSA total (PSA yang terikat dengan protein dan tidak terikat dengan protein) dalam darah.

Manfaat Pemeriksaan

- Untuk skrining kanker prostat,
- Membantu menentukan perlunya biopsi prostat,
- Memantau efektivitas pengobatan untuk kanker prostat, dan / atau
- Mendeteksi kekambuhan kanker prostat

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : < 4.0 ng/ml

4 ng/ml - 10.0 ng/ml : zona abu-abu, dapat mengindikasikan kanker prostat, *benign prostate hyperplasia* (BPH), atau radang prostat. Sebaiknya memeriksakan free PSA.

> 10,0 ng / ml menunjukkan peningkatan risiko kanker prostat.

Jenis Sampel: Serum

Metode: *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA)*

PIVKA-II

Protein induced by vitamin K absence or Antagonists-II (PIVKA-II) merupakan penanda potensial untuk skrining *hepatocellular carcinoma* (HCC). PIVKA-II atau yang dikenal juga dengan nama *des-gamma-carboxyprothrombin* (DCP) adalah bentuk *immature* dari *prothrombin* yang tidak memiliki fungsi koagulasi. PIVKA-II disintesis ketika terjadi kerusakan dari prekursor karboksilasi yang ditemukan pada pasien HCC.

Manfaat Pemeriksaan

PIVKA-II merupakan tes komplementer dari AFP. Kombinasi PIVKA-II dan AFP dapat meningkatkan sensitivitas hingga 88.9% dengan spesifisitas 85.2% untuk deteksi HCC. Bersama dengan AFP, PIVKA-II bermanfaat untuk :

- Skrining/ tes surveilans pada populasi berisiko tinggi HCC (pasien sirosis)
- *Monitoring*/pemantauan kekambuhan HCC
- Evaluasi respons terapi pada HCC

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : <40 mAU/mL

Jenis Sampel: Serum

Metode: *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA)*

HE4 + CA 125 (ROMA)

Risiko algoritma keganasan ovarium (ROMA) menggabungkan antigen kanker 125 (CA125), protein epididimis manusia 4 (HE4), dan status menopause untuk menetapkan wanita dengan massa adneksa ke dalam kelompok risiko tinggi atau risiko rendah untuk menemukan keganasan ovarium.

Manfaat Pemeriksaan



Penilaian risiko untuk menemukan keganasan ovarium sebelum operasi pada wanita yang datang dengan massa adneksa

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan :

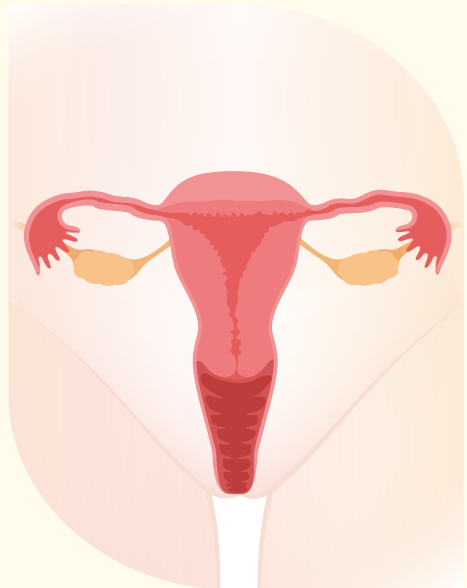
ROMA Score:

Premenopausal: <7.4 % (*low risk*)

Postmenopausal: <25.3 % (*low risk*)

Jenis Sampel: Serum

Metode: *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA)*



Bab III.

Pemeriksaan Diagnosis

CYFRA 21-1

Cyfra 21-1 adalah sitokeratin fragmen 19 yang larut dalam serum dan berguna untuk penanda tumor/ tumor marker untuk kanker paru, terutama *Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*.

Manfaat Pemeriksaan

1. Diagnosis NSCLC, terutama SCC
2. Penanda Prediktif dan Prognostik
 - Pasien NSCLC Stadium Lanjut dengan pengobatan kemoterapi
 - Pasien NSCLC Stadium Lanjut dengan status mutasi EGFR yang diterapi EGFR-TKI
 - Pasien NSCLC Stadium Lanjut dengan status *wildtype* atau status EGFR yang tidak diketahui

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : < 3.3 ng/mL

Jenis Sampel: Serum

Metode: *Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) – Sandwich.*

NSE

Neuron spesifik enolase (NSE) adalah gamma-homodimer 78 kD dan mewakili enolase-isoenzim dominan yang ditemukan dalam jaringan neuronal dan neuroendokrin. Karena spesifisitasnya, konsentrasi NSE dalam serum atau cairan serebrospinal (CSF), sering meningkat pada penyakit yang mengakibatkan kerusakan neuron. NSE juga sering diekspresikan oleh tumor yang berasal dari *neural crest*. Konsentrasi NSE serum meningkat saat diagnosis pada lebih dari 70% pasien dengan karsinoma paru-paru sel kecil (*Small Cell Lung Carcinoma/SCLC*), dan sekitar 90% pasien dengan SCLC lanjut memiliki kadar serum NSE di atas nilai rujukan.

Manfaat Pemeriksaan

- Untuk diagnosis dan pemantauan terapi *Small Cell Lung Carcinoma* (SCLC)
- Untuk diagnosis dan pemantauan neuroblastoma

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : < 16,3 ng/mL

Jenis Sampel: Serum

Metode: *Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) – Sandwich.*

SSC

SCC (*Squamos Cell Carcinoma*) merupakan antigen yang terkait tumor. SCC ditemukan pada sitoplasma karsinoma sel squamosa uterus, serviks, kepala dan leher. Terutama banyak ditemukan pada karsinoma tipe "*large cell non-keratinizing*"

Manfaat Pemeriksaan



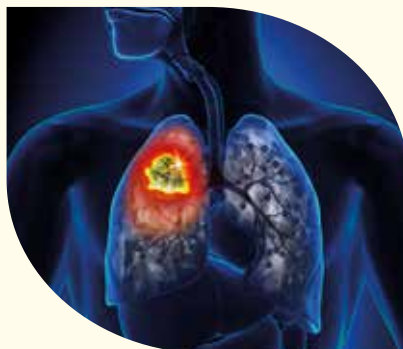
- Untuk membantu diagnosis, prognosis, deteksi kekambuhan, dan keparahan kanker serviks
- Untuk membantu diagnosis, pemantauan terapi dan deteksi kekambuhan kanker paru-paru

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : $\leq 1,5$ ng/mL

Jenis Sampel: Serum dan Plasma

Metode: *Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) – Sandwich.*



Alpha-fetoprotein (AFP) adalah protein yang diproduksi terutama oleh hati pada bayi yang sedang berkembang (janin). Tingkat AFP biasanya meningkat ketika bayi lahir dan kemudian menurun dengan cepat. Kerusakan hati dan kanker tertentu dapat meningkatkan konsentrasi AFP secara signifikan. Pemeriksaan ini mengukur konsentrasi AFP dalam darah. AFP dapat meningkat pada penyakit hati kronis, seperti hepatitis dan sirosis. Konsentrasi AFP yang sangat tinggi dapat dihasilkan oleh tumor tertentu. Peningkatan jumlah AFP ditemukan pada banyak orang dengan jenis kanker hati yang disebut karsinoma hepatoseluler dan pada kanker hati yang terjadi pada bayi yang disebut hepatoblastoma. Peningkatan AFP juga ditemukan pada beberapa orang dengan kanker testis atau ovarium.

Manfaat Pemeriksaan

Untuk membantu diagnosis dan pemantauan terapi untuk kanker hati, testis, atau ovarium.

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : $\leq 15\text{ng/mL}$

Jenis Sampel: Serum dan plasma

Metode: *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA)*

Anti EBV EA IgA

Virus Epstein-Barr (EBV) adalah virus yang biasanya menyebabkan penyakit ringan hingga sedang. Pemeriksaan Anti-EBV EA IgA mendeteksi antibodi IgA terhadap *early* antigen (EA) EBV dalam darah yang muncul selama fase infeksi akut dan kemudian cenderung akan menghilang.

Manfaat Pemeriksaan

Membantu menegakkan diagnosis infeksi EBV pada kanker nasofaring.

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : Negatif

Jenis Sampel: Serum dan Plasma

Metode: ELISA

Anti EBV VCA IgA

Membantu menegakkan diagnosis infeksi EBV pada kanker nasofaring. Pemeriksaan Anti-EBV VCA IgA mendeteksi antibodi IgA terhadap viral capsid antigen (VCA) EBV dalam darah yang dapat menunjukkan replikasi aktif EBV.

Manfaat Pemeriksaan

Membantu menegakkan diagnosis infeksi EBV pada kanker nasofaring.

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : Negatif

Jenis Sampel: Serum dan Plasma

Metode: ELISA

Human Papiloma Virus (HPV) merupakan penyebab utama terjadinya kanker serviks. Pemeriksaan HPV-Genotipe bertujuan untuk membedakan jenis genotipe HPV dari hasil HPV yang positif.

Manfaat Pemeriksaan

- Membedakan apakah hasil HPV DNA positif yang terdeteksi pada 2 rentang waktu yang berbeda, merupakan infeksi persisten atau merupakan re-infeksi oleh tipe lain. Infeksi yang persisten dari HPV high risk merupakan faktor risiko yang paling penting untuk progresi menjadi displasia dan kanker yang invasif.
- Mendeteksi adanya infeksi oleh lebih dari 1 tipe HPV. Infeksi lebih dari 1 tipe HPV telah dilaporkan memiliki respon pengobatan yang lebih buruk dibandingkan infeksi tunggal. Selain itu, infeksi multipel juga dinyatakan sebagai faktor risiko terhadap persistensi infeksi pada wanita muda sehat, terutama ko-infeksi dari tipe 16 dan 58.

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : Tidak ditemukan HPV high risk

Jenis Sampel: Swab Serviks

Metode: PCR



Bab IV.

Prognostik/ Pemantauan

CEA

Carcinoembryonic antigen (CEA) adalah glikoprotein yang biasanya ditemukan dalam epitel entodermal embrionik. Peningkatan kadar CEA dapat ditemukan pada pasien dengan kanker kolorektal primer atau keganasan lainnya termasuk karsinoma tiroid dan payudara meduler, saluran pencernaan, hati, paru-paru, ovarium, pankreas, dan kanker prostat. Pemantauan serial CEA harus dimulai sebelum terapi untuk memverifikasi penurunan konsentrasi pasca terapi dan untuk menetapkan dasar untuk mengevaluasi kemungkinan kekambuhan.

Manfaat Pemeriksaan

- Terutama untuk memantau pengobatan kanker, termasuk respons terhadap terapi dan kekambuhan;
- Sebagai indikator jumlah kanker atau ukuran tumor yang ada (beban tumor) dan untuk membantu dalam menentukan stadium kanker;
- Kadang-kadang dapat digunakan sebagai tindak lanjut untuk tes skrining pada pasien positif kanker, untuk membandingkan apakah kadarnya turun menjadi normal (menunjukkan bahwa kanker itu kemungkinan besar tidak ada) setelah pasien menjalani perawatan untuk kanker

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : ≤ 5 ng/mL

Jenis Sampel: Serum dan Plasma

Metode: *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA).*

Antigen kanker 19-9 (CA19-9) adalah protein yang ada di permukaan sel kanker tertentu. CA19-9 tidak menyebabkan kanker; melainkan dikeluarkan oleh sel-sel kanker dan dapat dideteksi dengan tes laboratorium dalam darah untuk mengukur kadar CA19-9. CA19-9 dapat diukur dalam darah, bermanfaat sebagai penanda tumor untuk mengikuti perjalanan kanker. CA19-9 meningkat pada sekitar 70%-95% orang dengan kanker pankreas stadium lanjut.

Manfaat Pemeriksaan

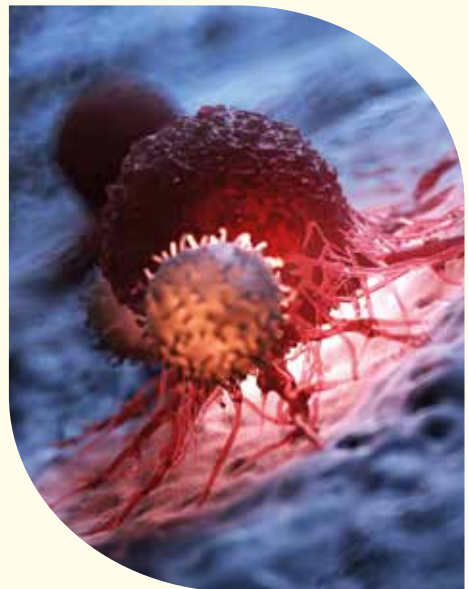
Terutama untuk memantau respons terhadap pengobatan kanker pankreas dan untuk melihat kekambuhannya; terkadang untuk membantu dalam diagnosis kanker pankreas.

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : ≤ 37 U/mL

Jenis Sampel: Serum

Metode: *Chemiluminescent*



Merupakan tumor yang berkaitan dengan glikoprotein. Antigen ini telah ditemukan dalam berbagai adenokarsinoma manusia termasuk kolorektal, lambung, ovarium, payudara, dan paru-paru, jarang diekspresikan dalam jaringan dewasa jinak dan normal.

Manfaat Pemeriksaan

- Membantu diagnosis karsinoma saluran cerna
- Membantu diagnosis kista ovarium bersama dengan CEA
- Memantau pasca operasi dan kekambuhan

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : < 6,9 U/mL

Jenis Sampel: Serum atau Plasma

Metode: *Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) – Sandwich.*

CA 15-3

Antigen kanker 15-3 (CA 15-3) adalah protein yang diproduksi oleh sel-sel payudara normal. Kebanyakan orang dengan kanker payudara mengalami peningkatan produksi CA 15-3. CA 15-3 tidak menyebabkan kanker; melainkan dikeluarkan oleh sel-sel tumor dan memasuki darah. Pemeriksaan ini mengukur kadar CA 15-3 dalam darah untuk mengikuti perjalanan kanker. CA 15-3 meningkat pada kurang dari 50% wanita dengan kanker payudara dini yang terlokalisasi, atau dengan tumor kecil, tetapi meningkat pada sekitar 80% wanita dengan kanker payudara yang telah menyebar (metastasis).

Manfaat Pemeriksaan



Untuk memantau respons terhadap pengobatan kanker payudara invasif dan untuk membantu melihat kekambuhan penyakit.

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : $\leq 31,3$ U/mL

Jenis Sampel: Serum

Metode: *Chemiluminescent*



HE4



Human epididymis protein 4 (HE4) adalah protein yang diproduksi oleh sebagian besar, tetapi tidak semua, sel-sel kanker ovarium epitel. Tes ini bermanfaat sebagai penanda tumor dalam keadaan tertentu. Tes HE4 mengukur jumlah protein HE4 dalam darah. Konsentrasi HE4 yang meningkat secara signifikan sering terdapat dalam darah seorang wanita yang menderita kanker ovarium epitel. Ketika HE4 meningkat, tes HE4 dapat digunakan untuk memantau efektivitas pengobatan dan / atau untuk kambuhnya kanker.

Manfaat Pemeriksaan

Untuk membantu memantau kanker ovarium epitel; untuk mendeteksi kekambuhan atau perkembangan penyakit; tidak direkomendasikan untuk skrining wanita asimtomatik.

Interpretasi Hasil

premenopause : ≤ 70 pmol/L
post menopause : ≤ 140 pmol/L

Jenis Sampel: Serum

Metode: *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA)*

Cancer Antigen 125 (CA-125) adalah protein yang ada di sebagian besar permukaan sel kanker ovarium. Pemeriksaan CA-125 mengukur jumlah CA-125 dalam darah. Konsentrasi CA-125 yang meningkat secara signifikan dalam darah dapat terjadi pada wanita yang menderita kanker ovarium. Dengan demikian tes ini dapat digunakan untuk memantau efektivitas pengobatan dan / atau untuk kambuhnya kanker.

Manfaat Pemeriksaan

Untuk memantau pengobatan untuk kanker ovarium atau untuk mendeteksi kekambuhan; terkadang untuk mengevaluasi benjolan yang terletak di area panggul (massa panggul); tidak direkomendasikan untuk skrining wanita asimtomatik.

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : ≤ 35 U/mL

Jenis Sampel: Serum

Metode: *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA)*

Cyfra 21-1 adalah sitokeratin fragmen 19 yang larut dalam serum dan berguna untuk penanda tumor/ tumor marker untuk kanker paru, terutama *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC).

Manfaat Pemeriksaan

1. Diagnosis NSCLC, terutama SCC
2. Penanda Prediktif dan Prognostik
 - Pasien NSCLC Stadium Lanjut dengan pengobatan kemoterapi
 - Pasien NSCLC Stadium Lanjut dengan status mutasi EGFR yang diterapi EGFR-TKI
 - Pasien NSCLC Stadium Lanjut dengan status *wildtype* atau status EGFR yang tidak diketahui

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : < 3,3 ng/mL

Jenis Sampel: Serum

Metode: *Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) – Sandwich.*



Neuron spesifik enolase (NSE) adalah gamma-homodimer 78 kD dan mewakili enolase-isoenzim dominan yang ditemukan dalam jaringan neuronal dan neuroendokrin. Karena spesifisitasnya, konsentrasi NSE dalam serum atau cairan serebrospinal (CSF), sering meningkat pada penyakit yang mengakibatkan kerusakan neuron. NSE juga sering diekspresikan oleh tumor yang berasal dari neural crest. Konsentrasi NSE serum meningkat saat diagnosis pada lebih dari 70% pasien dengan karsinoma paru-paru sel kecil (*Small Cell Lung Carcinoma/SCLC*), dan sekitar 90% pasien dengan SCLC lanjut memiliki kadar serum NSE di atas nilai rujukan.

Manfaat Pemeriksaan

- Untuk diagnosis dan pemantauan terapi *Small Cell Lung Carcinoma* (SCLC)
- Untuk diagnosis dan pemantauan neuroblastoma

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : < 16,3 ng/mL

Jenis Sampel: Serum

Metode: *Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) – Sandwich*

SCC

Squamosa Cell Carcinoma (SCC) merupakan antigen yang terkait tumor. SCC ditemukan pada sitoplasma karsinoma sel squamosa uterus, serviks, kepala dan leher. Terutama banyak ditemukan pada karsinoma tipe "large cell non-keratinizing"

Manfaat Pemeriksaan



- Untuk membantu diagnosis, prognosis, deteksi kekambuhan, dan keparahan kanker serviks
- Untuk membantu diagnosis, pemantauan terapi dan deteksi kekambuhan kanker paru paru

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : $\leq 1,5$ ng/mL

Jenis Sampel: Serum

Metode: *Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) – Sandwich*

PSA

Prostate specific antigen (PSA) adalah suatu protein yang dihasilkan oleh prostat, dan berfungsi sebagai pengencer cairan semen agar sperma mudah bergerak. Pada kondisi normal, hanya sedikit PSA yang masuk ke dalam aliran darah. Bila terjadi peradangan atau kerusakan di jaringan prostat, maka konsentrasi PSA dalam darah akan meningkat. Pemeriksaan prostate specific antigen (PSA) merupakan pemeriksaan menggunakan sampel darah yang diambil dari pembuluh darah vena di lengan untuk mengukur konsentrasi PSA total (PSA yang terikat dengan protein dan tidak terikat dengan protein) dalam darah.

Manfaat Pemeriksaan

- Untuk skrining kanker prostat,
- Membantu menentukan perlunya biopsi prostat,
- Memantau efektivitas pengobatan untuk kanker prostat, dan / atau
- Mendeteksi kekambuhan kanker prostat

Interpretasi Hasil



Nilai rujukan : < 4.0 ng/ml

4.0 ng/ml - 10.0 ng/ml : zona abu-abu, dapat mengindikasikan kanker prostat, *benign prostate hyperplasia* (BPH), atau radang prostat. Sebaiknya memeriksakan free PSA.
> 10,0 ng / ml menunjukkan peningkatan risiko kanker prostat.

Jenis Sampel: Serum

Metode: *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA)*

AFP

Alpha-fetoprotein (AFP) adalah protein yang diproduksi terutama oleh hati pada bayi yang sedang berkembang (janin). Tingkat AFP biasanya meningkat ketika bayi lahir dan kemudian menurun dengan cepat. Kerusakan hati dan kanker tertentu dapat meningkatkan konsentrasi AFP secara signifikan. Pemeriksaan ini mengukur konsentrasi AFP dalam darah. AFP dapat meningkat pada penyakit hati kronis, seperti hepatitis dan sirosis. Konsentrasi AFP yang sangat tinggi dapat dihasilkan oleh tumor tertentu. Peningkatan jumlah AFP ditemukan pada banyak orang dengan jenis kanker hati yang disebut karsinoma hepatoseluler dan pada kanker hati yang terjadi pada bayi yang disebut hepatoblastoma. Peningkatan AFP juga ditemukan pada beberapa orang dengan kanker testis atau ovarium.

Manfaat Pemeriksaan

Untuk membantu diagnosis dan pemantauan terapi untuk kanker hati, testis, atau ovarium.

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : $\leq 15\text{ng/mL}$

Jenis Sampel: Serum dan Plasma

Metode: *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA)*

Bab V.

Molekular Onkologi

BCR-ABL Kualitatif

Pemeriksaan untuk mendeteksi ekspresi fusi protein BCR-ABL yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi ada atau tidaknya Kromosom Philadelphia. Kromosom Philadelphia ditemukan pada lebih dari 90% pasien *chronic myeloid leukemia* (CML) dewasa, 15-30% orang dewasa dengan *acute lymphoblastic leukemia* (ALL) dan 2% *acute myeloid leukemia* (AML).

Gen BCR-ABL mengkode protein yang memiliki aktivitas tirosin kinase yang kuat dan aktif secara konstitutif (mengaktivasi sejumlah protein yang terlibat dalam regulasi siklus sel yang mempercepat pembelahan sel dan mempengaruhi DNA *repair*).

Jenis fusi yang dapat dideteksi adalah:

- Mayor BCR p210 (b2a2 atau b3a2)
- Minor BCR p190 (e1a2)

Manfaat Pemeriksaan

Membantu menkonfirmasi diagnosis untuk kanker darah *chronic myeloid leukemia* (CML) atau leukemia lainnya seperti *acute lymphoblastic leukemia* (ALL) atau *acute myeloid leukemia* (AML).

Interpretasi Hasil

Nilai rujukan : Negatif

Jenis Sampel: Darah EDTA

Metode: *Two Step Reverse Transcription Multiplex PCR*

Pasien CML biasanya diberikan pengobatan tirosin kinase inhibitor seperti Imatinib, nilotinib, dan dasatinib yang didesain untuk menghambat aktivitas BCR-ABL. Pemantauan molekular dapat mendeteksi keberadaan BCR-ABL mRNA menggunakan reaksi real-time quantitative polymerase chain reaction (QPCR) sehingga disebut dengan pemeriksaan BCR-ABL Kuantitatif. BCR-ABL p210 Kuantitatif adalah pemeriksaan yang dilakukan untuk mendeteksi fusi BCR-ABL p210, karena >95% fusi ini ditemukan pada pasien CML.

Manfaat Pemeriksaan

- Untuk pemantauan terapi dan menilai respons pengobatan pasien *Chronic Myeloid Leukemia* (CML)
- Indikator prognosis
- Indikator awal ketidakpatuhan terapi
- Deteksi Kekambuhan (Relapse)

Interpretasi Hasil

Nilai Rujukan: Tidak Terdeteksi
Hasil akan diberikan dengan satuan %IS (*International Scale*)

Jenis Sampel: Darah EDTA

Metode: RT-PCR

Mutasi JAK2 V617F

Mutasi JAK2 (JAK2 V617F) merupakan mutasi somatik yang ditemukan pada sebagian besar pasien *Myeloproliferative neoplasms* (MPN). *Myeloproliferativeneoplasms* (MPN) merupakan kelainan klonal yang ditandai dengan proliferasi hematopoietik yang tidak terkendali dan kecenderungan meningkat ke arah transformasi leukemia.

Manfaat Pemeriksaan

Mengetahui adanya perubahan/mutasi somatik pada gen Janus Kinase 2 (JAK2) yang mengakibatkan penggantian *valine* menjadi *phenylalanine* pada kodon 617 (V617F) yang merupakan salah satu kriteria diagnostik utama pada MPN.

Interpretasi Hasil

Nilai Rujukan: Negatif

Jenis Sampel: Darah EDTA

Metode: ARMS PCR

Mutasi EGFR

Pemeriksaan untuk mendeteksi adanya mutasi gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) pada pasien adenokarsinoma paru menggunakan sampel jaringan atau sitologi (cairan pleura) dengan metode Real-Time PCR yang dapat mendeteksi mutasi titik G719X di exon 18, delesi exon 19, mutasi titik T790M dan S768I di exon 20, insersi exon 20, mutasi titik L858R dan L861Q di exon 21.

Manfaat Pemeriksaan

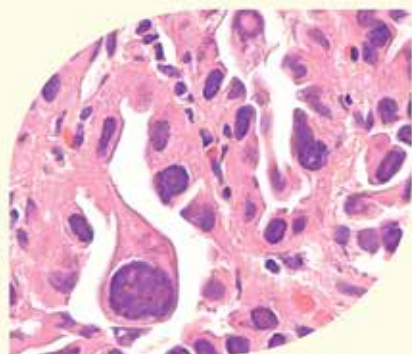
Untuk mengetahui ada/tidaknya mutasi EGFR pada pasien sehingga mempermudah klinisi untuk menentukan terapi yang akan digunakan.

Interpretasi Hasil

Nilai Rujukan: Negatif

Jenis Sampel: Blok FFPE, Unstained slide, Sitologi (efusi pleura, FNAB, TTNB)

Metode: RT-PCR



Mutasi EGFR ctDNA

Pemeriksaan untuk mendeteksi adanya mutasi gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) pada pasien adenokarsinoma paru menggunakan circulating tumor plasma DNA untuk mendeteksi delesi pada ekson 19, mutasi titik (L858R) pada ekson 21, dan mutasi T790M pada ekson 20 pada gen EGFR.

Manfaat Pemeriksaan

- Untuk penentuan genotipe tumor, ketika sampel jaringan tumor tidak mencukupi untuk analisis mutasi EGFR (inadequate)
- Non-invasif dan lebih mudah untuk didapatkan dibandingkan biopsi jaringan, sehingga sesuai untuk pemantauan tumor secara real-time
- Pengambilan sampel berulang lebih mudah dilakukan pada beberapa waktu yang berbeda untuk memantau perkembangan penyakit dan respon pengobatan
- Menentukan terapi yang akan digunakan dan juga dapat memprediksi penundaan untuk memulai terapi

Interpretasi Hasil

Nilai Rujukan: Negatif

Jenis Sampel: Darah EDTA

Metode: RT-PCR

Ultrasensitive - Mutasi EGFR ctDNA

Pemeriksaan untuk mendeteksi adanya mutasi gen Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) pada pasien adenokarsinoma paru menggunakan circulating tumor plasma DNA untuk mendeteksi delesi pada ekson 19, mutasi titik (L858R) pada ekson 21, dan mutasi T790M pada ekson 20 pada gen EGFR menggunakan metode droplet digital PCR (ddPCR) yang memiliki sensitivitas lebih tinggi dibanding ARMS-PCR.

Manfaat Pemeriksaan

- Non-invasif
- Sampel diambil dengan mudah dan cepat
- Sensitivitas tinggi dibandingkan ARMS-PCR (dapat mendeteksi hingga 0.2% T790M)
- Memberikan informasi persentase jumlah alel mutan pada plasma yang sebelumnya tidak dapat diketahui menggunakan metode ARMS-PCR
- Penanda progresi penyakit akibat resistensi *first-line therapy* EGFR-TKI
- Penanda prediktif untuk target terapi

Interpretasi Hasil

Nilai Rujukan: Negatif

Jenis Sampel: Darah EDTA

Metode: Droplet Digital PCR (dd-PCR)

OncoPrecise (KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, c-KIT)

OncoPrecise (KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, c-KIT) merupakan serangkaian pemeriksaan yang dilakukan untuk mendeteksi 340 jenis mutasi somatik dalam lima onkogen penting yang sering ditemukan pada kanker paru, kolorektal, dan melanoma metastatik. Panel ini dirancang untuk mendeteksi mutasi yang signifikan pada gen KRAS, NRAS, BRAF, EGFR dan c-KIT.

Manfaat Pemeriksaan

Pemeriksaan ini bermanfaat pada pasien kanker kolorektal, kanker paru dan kanker melanoma yang akan diberikan terapi target, seperti cetuximab, gefitinib, erlotinib, afatinib, dan imatinib. Dengan melakukan pemeriksaan secara panel maka akan lebih memberikan informasi mengenai mutasi yang ditemukan pada tubuh pasien sehingga klinisi dapat lebih tepat memberikan pengobatan kepada pasien.

Interpretasi Hasil

Nilai Rujukan: Tidak terdeteksi

Jenis Sampel: Blok FFPE, Unstained slide, Sitologi

Metode: MALDI-TOF/MS

ProBreast Cancer (ER, PR, HER2, Ki-67)

Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan untuk melihat ada/tidaknya reseptor atau antigen dalam sampel jaringan payudara yang ditandai dari sel yang terwarnai dengan menggunakan metode imunohistokimia.

Pemeriksaan ini terdiri dari:

ProBreast Cancer 1: ER, PR.

ProBreast Cancer 2: ER, PR, HER2.

ProBreast Cancer 3: ER, PR, HER2, Ki-67

Manfaat Pemeriksaan

- Menentukan subtype kanker payudara
- Membantu penentuan jenis terapi
- Melihat faktor prognosis

Interpretasi Hasil

Nilai Rujukan: Negatif

Hasil berupa kolom yang meliputi interpretasi, intensitas dan % tumor staining. Hasil juga menampilkan gambaran mikroskopik sampel.

Jenis Sampel: Blok FFPE, Unstained slide

Metode: Immunohistokimia

Limfoma Immunohistokimia (CD15, CD30, CD45, CD3, CD20, CD79a, Ki67)

Pemeriksaan untuk melihat protein dari sel dan membedakan tipe limfosit berdasarkan penanda protein dari sel tersebut yang ditandai dari sel yang terwarnai dengan menggunakan metode imunohistokimia.

Manfaat Pemeriksaan

- Membantu diagnosis dalam menentukan tipe limfoma seseorang
- Faktor prognosis dari perkembangan penyakit
- Terapi target untuk Limfoma Hodgkin dengan CD30+ atau CD20+

Interpretasi Hasil

Nilai Rujukan: Negatif

Hasil menampilkan gambaran mikroskopik sampel.

Jenis Sampel: Blok FFPE, Unstained slide

Metode: Immunohistokimia

Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)



Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) adalah protein yang dapat ditemukan di permukaan banyak sel di seluruh tubuh. Sel-sel tumor memiliki sejumlah PD-L1 yang membantu sel-sel tumor menghindari sistem pertahanan alami tubuh (sistem kekebalan tubuh). Pemeriksaan ini untuk mengetahui jumlah PD-L1 yang ada pada sel tumor, yang dapat membantu memandu pengobatan kanker tertentu.

Manfaat Pemeriksaan

Untuk menentukan terapi yang akan digunakan pada pasien kanker paru-paru NSCLC atau beberapa kanker lainnya.

Interpretasi Hasil

Nilai Rujukan: Negatif

Jenis Sampel: Jaringan dan Sitologi

Metode: Immunohistokimia



Daftar Pustaka

1. Global Cancer Observatory. 2018. Cancer Tomorrow. [online] Available at: <<https://gco.iarc.fr>> [Accessed 3 Maret 2020].
2. Wegwarth O, Schwartz LM, Woloshin S, Gaissmaier W, Gigerenzer G. Do Physicians Understand Cancer Screening Statistics? A National Survey of Primary Care Physicians in the United States. *Ann Intern Med.* 2012;156:340–49.
3. Hayashi M, Watanabe A, Muramatsu M, Yamashita N. Effectiveness of personal genomic testing for disease-prevention behavior when combined with careful consultation with a physician: a preliminary study. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):223.
4. Roberts JS, Gornick MC, Carere DA, Uhlmann WR, Ruffin MT, Green RC. Direct-to-Consumer Genetic Testing: User Motivations, Decision Making, and Perceived Utility of Results. *Public Health Genomics.* 2017;20(1):36–45.
5. Stewart KFJ, Wesselius A, Schreurs MAC, Schols AMWJ, Zeegers MP. Behavioural changes, sharing behaviour and psychological responses after receiving direct-to-consumer genetic test results: a systematic review and meta-analysis. *J Community Genet.* 2018;9(1):1–18.
6. Bloss CS, Wineinger NE, Darst BF, Schork NJ, Topol EJ. Impact of direct-to-consumer genomic testing at long term follow-up. *Journal of Medical Genetics.* 2013;50:393–400.
7. Jorge C; Alfonso Q; and Hagop MK. Monitoring molecular response in chronic myeloid leukemia. *Cancer.* 2011;117:1113–22.
8. Branford, Susan. Monitoring after successful therapy for chronic myeloid leukemia. ASH Education Book December 8, 2012 vol. 2012 no. 1 105–110.
9. Breccia M, Alimena G. The significance of early, major and stable molecular responses in chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79(2):135–43.
10. Singh,Zeba, Stephen Medlin, and Saad Z Usmani. Molecular Monitoring and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia (CML). *J Clin Exp Pathol.* 2012; 2:4.
11. Kos Z, Dabbs D. Biomarker assessment and molecular testing for prognostication in breast cancer. *Histopathology.* 2015;68(1):70–85.
12. Liu Z, Zhang C, Zhuo P, He K, Wang X, Yu Q et al. Characteristic of ER+/PR and Ki67 value with breast cancer. *Int J Clin Exp Med.* 2017 ;10(2):3533–3539
13. Sheikhpour R, Poorhosseini F. Relation between Estrogen and Progesterone Receptor Status with p53, Ki67 and Her-2 Markers in Patients with Breast Cancer. *IJBC.* 2016; 8(4): 93–97.
14. Sutton BC, Birse RT, Maggert K, Ray T, Hobbs J, Ezenekwe A, et al. Assessment of common somatic mutations of EGFR, KRAS, BRAF, NRAS in pulmonary non-small cell carcinoma using iPLEX® HS, a new highly sensitive assay for the MassARRAY® System. *PLoS ONE* 12. 2017;(9): e0183715.

15. Horlings, H., Shah, S. and Huntsman, D. Using Somatic Mutations to Guide Treatment Decisions. *JAMA Oncology*. 2015;1(3), p.275
16. Polasek, T., Ambler, K., Scott, H., Sorich, M., Kaub, P., Rowland, A., Wiese, M. and Kichenadasse, G. Targeted pharmacotherapy after somatic cancer mutation screening. *F1000Research*. 2016;5:p.1551
17. Siegelin M, and Borczuk A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung Adenocarcinoma. *Lab Invest*. 2014; 9:129– 137.
18. Luo and Lam. Oncogenic driver mutations in lung cancer. *Translational Respiratory Medicine*. 2013; 1(6).
19. Li T, Kung H, Mack P, and Gandara D. Genotyping and Genomic Profiling of Non Small Cell Lung Cancer : Implications for Current and Future Therapies. *J Clin Oncol*. 2013; 31:1039-1049.
20. Zhu, et al. Comparison of the Amplification Refractory Mutation System, Super Amplification Refractory Mutation System, and Droplet Digital PCR for T790 M Mutation Detection in Non-small Cell Lung Cancer after Failure of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment. *Pathol Oncol Res*. 2017.
21. Melosky, B. Current Treatment Algorithms for Patients with Metastatic Non-Small Cell, Non-Squamous Lung Cancer. *Front Oncol*. 2017 ; 7:38.
22. Song JY, Weisenburger DD. Classification of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. Management of Lymphomas: A Case-Based Approach. 2017;2017: 33–44



E-book Kumpulan Pemeriksaan Laboratorium Bidang Onkologi

Januari 2021 - 176003562

Main Office
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Ph. 021-3144182

www.prodia.co.id
Laboratorium Klinik Prodia
@Prodia_Lab
@Prodia_Lab
info@prodia.co.id

