

## Metastasis Kanker Paru

Anna Febriani\*, Achmad Furqon

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

### ABSTRACT

*Metastasis is the ability of cells to escape from the primary tumor, then enter the circulation to the distant tissue and form a secondary tumor. There are hemodynamic hypothesis (anatomical) and seed and soil hypothesis (molecular recognition). Tumor cells spread through several ways: percontinuitatum, lymphogen, hematogenous, transluminal, transcelomic, and iatrogenic. The stages of the metastasis process include: detachment, invasion, intravasation, circulation, extravasation, and angiogenesis. Predilection of lung cancer metastasis often happens in the brain, bones, liver, and adrenal glands. The spread of lung cancer metastasis to the brain, bone, and liver occurs hematogenously. Adrenal glands metastasis ipsilateral occurs lymphatically, while contralateral occurs hematogenously. Lung cancer is often diagnosed at an advanced stage, because in the early stage it is often asymptomatic. Metastasis of lung cancer to distant organs is the most cause of lung cancer deaths.*

**Keywords:** lung cancer, brain, bone, liver, adrenal glands metastasis

*Correspondence:* Anna Febriani, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo. Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya 60286. E-mail: annafebriani@yahoo.com

### PENDAHULUAN

Kanker merupakan masalah paling utama di bidang kedokteran, karena merupakan salah satu dari 10 penyebab kematian di dunia. *National Cancer Institute* mendefinisikan kanker adalah pertumbuhan sel-sel baru secara abnormal yang tumbuh melalui batas normal, kemudian menyerang bagian tubuh kontralateral dan menyebar ke organ lain.<sup>1,2</sup>

Kanker paru merupakan penyebab utama keganasan di dunia mencapai 13% dari semua pasien saat terdiagnosis kanker. Di Amerika Serikat, kanker paru merupakan penyebab pertama kematian akibat kanker. Hasil riset *GLOBOCAN* terkait *Cancer Incidence and Mortality Worldwide* pada tahun 2012 menunjukkan Asia sebagai penyumbang kanker paru terbesar. Lebih dari 51,4% kasus kanker paru dunia terjadi di Asia. Menurut laporan profil kanker WHO, kanker paru penyumbang insiden kanker pada laki-laki tertinggi di Indonesia, serta merupakan penyumbang kasus nomor 5 pada perempuan. Dari data Kemenkes, persentase kasus baru di Indonesia mencapai 34,2% dengan tingkat kematian sebesar 30%.<sup>3-5</sup>

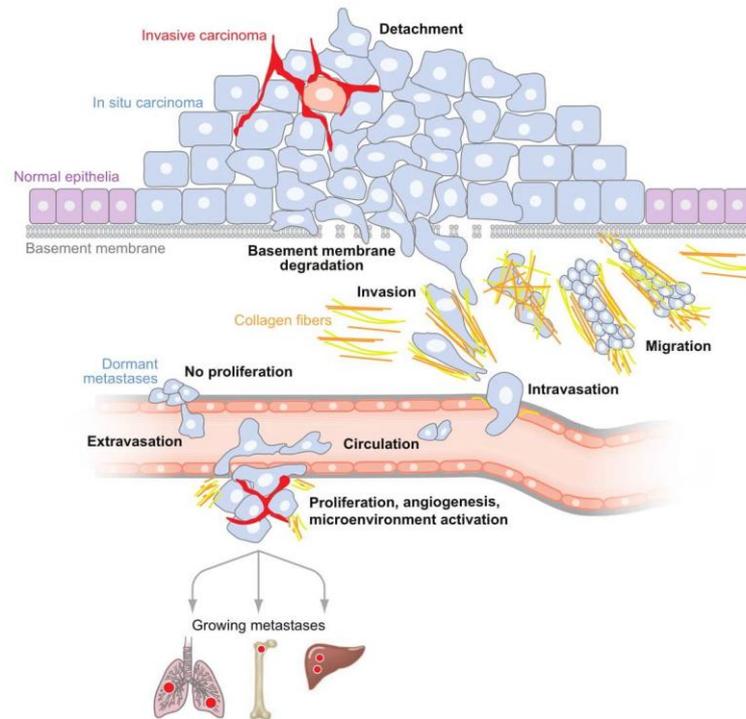
Kanker paru sering terdiagnosis pada stadium lanjut, karena pada stadium awal sering terjadi tanpa

gejala. Metastasis kanker paru ke organ jauh adalah penyebab sebagian besar kematian akibat kanker paru. Kanker paru sering bermetastasis ke organ otak, hati, tulang, dan kelenjar adrenal.<sup>6</sup>

### METASTASIS KANKER PARU

#### Pengertian metastasis

Metastasis adalah kemampuan sel untuk lepas dari tumor primer kemudian masuk ke dalam sirkulasi menuju jaringan jauh dan membentuk tumor sekunder. Sel metastasis dapat meninggalkan tumor primer jika memiliki kemampuan melepaskan diri, bersirkulasi, dan menginvasi. Terdapat 2 hipotesis dalam proses metastasis, yaitu hipotesis hemodinamik (*anatomical*) dan hipotesis *seed and soil* (*molecular recognition*). Hipotesis hemodinamik menyatakan penyebaran sel tumor terjadi melalui sistem vaskuler atau limfatik dan tertahan secara mekanik pada kapiler atau nodus limfatik yang pertama kali dijumpai, kemudian menjadi lokasi perkembangan tumor. Mekanisme ini tidak berlaku untuk seluruh kejadian metastasis, yang dibuktikan dengan otot, ginjal, limpa, dan kulit yang merupakan struktur dengan vaskularisasi yang banyak, tetapi organ tersebut jarang menjadi tempat metastasis. Hipotesis *seed and soil* menyatakan bahwa sel tumor (*seed*) hanya



Gambar 1. Proses metastasis<sup>11</sup>

dapat berkembang jika berada pada organ yang tepat (*soil*). Prinsip terjadinya proses metastasis sama pada seluruh jenis tumor dan tidak semua sel tumor memiliki kemampuan untuk bermetastasis. Sel yang gagal bermetastasis dieliminasi secara cepat dari sirkulasi darah, sehingga adanya sel tumor dalam sirkulasi darah belum dapat digunakan untuk memprediksi metastasis yang akan terjadi.<sup>7,8</sup>

### Proses metastasis

Rute penyebaran sel kanker dilakukan melalui beberapa cara, yaitu: 1. Perkontinuitatum, yaitu sel kanker keluar dari organ tempat tumbuhnya dan kemudian menyebar ke struktur disekitarnya, 2. Limfogen, yaitu sel kanker menyebar mengikuti aliran limfe dan menimbulkan metastasis di kelenjar getah bening regional, 3. Hematogen, yaitu sel kanker masuk ke pembuluh darah vena dan menyebar ke organ tubuh lainnya, 4. Transluminal, yaitu sel kanker menyebar melalui saluran pernafasan, saluran pencernaan, dan saluran kemih 5. Transcelomik, yaitu sel kanker menyebar dengan menembus permukaan peritoneal, pleural, pericardial atau ruang subarachnoid, dan 6. Iatrogenic, yaitu sel kanker lepas dari tumor induk karena tindakan operasi, trauma atau pemijatan.<sup>9,10</sup>

Sel kanker dapat menyebar ke hampir setiap bagian tubuh dengan serangkaian proses, antara lain meliputi (Gambar 1):<sup>11</sup>

#### 1. Detachment

Sel tumor agar dapat bermetastasis harus dapat melepaskan diri dari massa tumor. Perlekatan antar sel sebagian besar dimediasi oleh *cadherins* yang merupakan bagian dari kelompok protein permukaan sel yang disebut *cellular adhesion molecules* (CAMs). CAMs adalah protein permukaan sel yang memungkinkan perlekatan sel

satu sama lain atau ke *extracellular matrix* (ECM). Dari berbagai jenis *cadherins*, epitel *cadherin* (*E-cadherin*) merupakan protein penting yang terlibat dalam interaksi antar sel. Pada dasarnya molekul ini berfungsi sebagai lem yang merekatkan sel-sel bersama-sama. Sel-sel tumor menonaktifkan *E-cadherin*, fase penting pada *detachment*. Selain hilangnya *E-cadherin*, sel-sel tumor mengaktifkan *N-cadherin*, yang meningkatkan motilitas dan invasi dengan memungkinkan sel tumor untuk melekat dan menginvasi stroma di bawahnya. Kehilangan adhesi adalah langkah penting pada *epithelial-mesenchymal transition* (EMT). *Down-regulation E-cadherin* dan *up-regulation N-cadherin* merupakan dua peristiwa kunci yang terjadi selama EMT.<sup>11,12</sup>

#### 2. Invasi

Invasi merupakan serangkaian proses yang diawali dengan kerusakan membran basalis yang sebagian besar disusun oleh kolagen tipe IV. Akibat rusaknya membran basalis tersebut, akan memungkinkan sel kanker untuk masuk ke stroma dan jaringan ikat. Proses invasi mempunyai tiga tahap. Tahap pertama yaitu pengikatan sel kanker pada matriks sekitar melalui ikatan reseptor yang ada di membran sel kanker dengan glikoprotein laminin dan *fibronectin*. Tahap kedua yaitu sel kanker mensekresi enzim hidrolitik yang merangsang sel tubuh untuk memproduksi enzim yang merusak matriks. Tahap ketiga yaitu sel kanker bergerak ke daerah matriks yang diubah oleh enzim proteolitik yang dipengaruhi oleh faktor kemotaktik dan *autocrine motility factors* (AMFs).<sup>12,13</sup>

### 3. Intravasasi

Setelah memisahkan diri dari tumor primer, sel tumor yang bermetastasis akan bergerak menuju pembuluh darah, kemudian menembus membran endotel dan ECM. *Matrix metalloproteins* (MMPs) adalah salah satu enzim proteolitik kunci yang terlibat dan dirancang untuk menghancurkan sejumlah protein seperti kolagen, laminin, dan fibronektin. Dalam sel non-neoplastik yang secara aktif bermitosis, memungkinkan *remodelling* dari ECM untuk mengakomodasi sel progeni. MMPs telah diklasifikasikan sesuai dengan kemampuan mereka untuk mendegradasi protein tertentu.<sup>11,12</sup>

### 4. Sirkulasi

Sel tumor, seperti semua sel lain, bergantung pada kontak dengan elemen stroma agar dapat bertahan hidup. Sel-sel tumor yang terlepas juga harus menahan serangan dari sel *natural killer*, makrofag, dan elemen lain dari sistem kekebalan tubuh serta bertahan dari kerusakan mekanik dari *velocity-related shear forces*. Untuk mengatasi ini, sel-sel tumor sering merekatkan dirinya dengan trombosit dan leukosit yang bertindak sebagai pendamping. Embolus tersebut akan memperoleh perlindungan dari serangan sel efektor anti tumor tubuh.<sup>11,12</sup>

### 5. Ekstravasasi

Ketika sampai di lokasi organ, sel tumor maupun embolus akan melekat ke endotel vaskuler yang diikuti dengan pergerakan melalui membran basal yang serupa dengan yang berperan dalam invasi. Beberapa faktor yang terlibat dalam proses ini adalah degradasi ECM, dihasilkannya MMPs, dan UPA (*urokinase plasminogen activator*). Salah satu langkah yang lebih penting dalam ekstravasasi juga melibatkan degradasi HSPG (*Heparan Sulfate Proteoglycan*) dalam membran basal dan ECM oleh *endoglycosidase heparinase* yang mencerna rantai HSPG. Sel tumor dapat memperoleh akses ke jaringan sekitarnya dengan gaya geser (*shear force*). Sebuah fokus tumor yang kecil, sekali tertahan di pembuluh darah dapat mulai berproliferasi dan tumbuh menjadi massa yang memungkinkannya melalui lapisan sel endotel pembuluh darah untuk berkontak dengan membran basal.<sup>11-13</sup>

### 6. Angiogenesis

Semua jaringan, baik neoplastik atau tidak, tergantung pada suplai darah yang cukup. Suatu tumor tidak dapat tumbuh melebihi 1 sampai 2 mm<sup>3</sup> jika tidak memperoleh suplai darah sendiri, biasanya melalui angiogenesis. Jika tumor tidak mampu tumbuh, maka akan tetap berada dalam keadaan dorman sebagai suatu *micrometastasis*. *Micrometastases* adalah fokus tumor yang kurang dari atau sama dengan 2 mm. Sejumlah faktor yang menyebabkan pembentukan pembuluh darah baru termasuk *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *platelet derived growth factor* (PDGF), dan *epidermal growth factor* (EGF). VEGF berikatan dengan reseptor pada sel endotel dan menginduksi

neovaskularisasi dan meningkatkan permeabilitas. Migrasi dan transformasi sel endotel dapat dimediasi oleh bFGF, yang juga dapat merangsang produksi *protease*. Keuntungan dari neovaskularisasi selain memungkinkan sel tumor untuk berkembang, juga pembuluh darah ini lebih permeable, sehingga memungkinkan sel untuk memasuki sirkulasi dengan mudah dan menyebabkan metastasis. *Hypoxic ischemic factor* (HIF) merupakan mediator penting lain pada angiogenesis. HIF-1 terkait erat dengan oksigenasi jaringan. Dalam kondisi sel hipoksia, seperti yang terlihat pada sel tumor yang terlalu aktif metabolismenya, HIF-1 meningkat, yang kemudian memicu *up-regulation* faktor lain yang penting untuk meningkatkan oksigenasi, termasuk VEGF dan eritropoietin.<sup>11,12</sup>

### Metastasis kanker paru

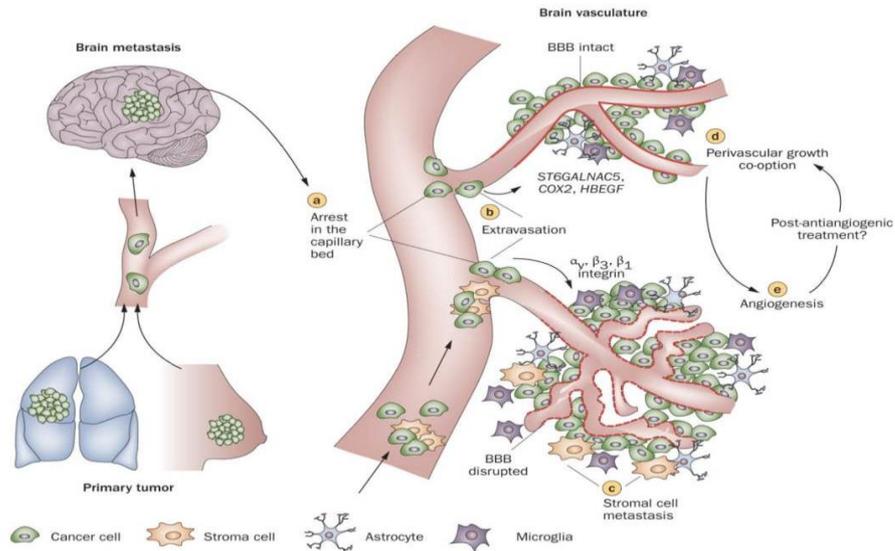
Metastasis pada kanker paru meliputi metastasis intrapulmoner, intratorakal ekstrapulmoner, dan ekstratorakal.<sup>14, 15</sup> Pembahasan metastasis kanker paru pada makalah ini hanya difokuskan pada metastasis ekstratorakal yang meliputi: metastasis ke otak, tulang, hepar, dan kelenjar adrenal.

#### a. Metastasis Otak

Kanker paru merupakan kanker yang paling sering bermetastasis ke otak, sekitar 30%-60% dari seluruh metastasis otak, dan memiliki perbandingan 10:1 dengan tumor otak primer. Studi dari Percy dkk menemukan insidensi metastasis otak sebesar 11,1 per 100.000. Insiden meningkat sejalan dengan kemajuan terapi sistemik yang memperpanjang *survival rate*, meningkatnya insiden kanker paru, dan kemampuan MRI dalam mendeteksi metastasis otak. Angka *survival rate* pasien kanker paru metastasis otak yang tidak diterapi berkisar 1-3 bulan. Kombinasi terapi *whole brain radiation* dan kortikosteroid dapat meningkatkan angka *survival rate*. Penelitian Ali dkk terhadap pasien kanker paru NSCLC yang mengalami metastasis otak didapatkan angka *survival rate* rata-rata 7,8 bulan, baik metastasis diketahui dari awal diagnosis ataupun diketahui seiring berjalannya penyakit. Pada penelitian tersebut didapatkan jenis adenokarsinoma terbanyak sebesar 52%.<sup>16</sup>

Harada dkk dalam penelitiannya menyebutkan faktor-faktor yang mempengaruhi prognostik pada pasien dengan metastasis otak dari kanker paru NSCLC, antara lain: jenis kelamin, defisit neurologis, histologi, status EGFR, kelas RPA (*recursive partitioning analysis*), dan skor DS-GPA (*diagnosis-specific graded prognostic assesment*). RPA kelas 1 atau 2 (*Karnofsky Performance Status*  $\geq 70$ ) dan histologi jenis adenokarsinoma yang ditemukan menjadi faktor prognostik yang signifikan untuk *survival rate* pada pasien kanker paru NSCLC metastasis otak.<sup>17</sup>

Metastasis ke parenkim otak merupakan keterlibatan SSP yang tersering dengan penyebaran secara hematogen. Setelah melewati sirkulasi vena

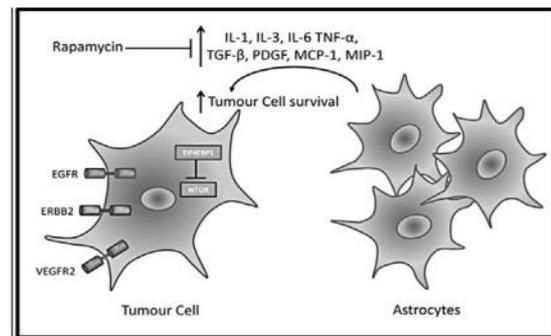


Gambar 2. Proses metastasis kanker paru ke otak<sup>18</sup>

dan melewati jantung, sel tumor akan menetap di kapiler yang pertama kali dijumpai, yaitu paru, dan mengikuti sirkulasi jantung kiri, kemudian ke organ lain. *Cardiac output* ke otak sekitar 20%, sehingga tumor paru sering bermetastasis ke otak. Metastasis cenderung terjadi di daerah *gray white matter junction*, karena pada daerah ini pembuluh darah berubah ukuran, sehingga emboli metastasis terperangkap, kemudian ekstrasvasi melintasi *Blood Brain Barrier*, kemudian masuk ke parenkim otak, kemudian sel tumor mengalami pertumbuhan perivaskuler dan proses angiogenesis (Gambar 2).<sup>12, 18</sup>

Gejala dan tanda dari tumor metastasis ke otak terdiri dari peningkatan tekanan intrakranial dan defisit neurologi. Tanda dari peningkatan tekanan intrakranial meliputi: sakit kepala, muntah, dan *confusion*, sedangkan tanda defisit neurologi focal meliputi: hemiparese, kejang focal, dan ataksia. Lokasi metastasis tumor paru tersering yaitu pada lobus frontalis serebrum, sedangkan pada serebelum jarang ditemukan. Tumor paru juga dapat bermetastasis ke medula spinalis, jika menekan arteri spinalis anterior yang menyebabkan terjadinya mielitis transversa. Metastasis ke epidural menimbulkan nyeri punggung, gangguan fungsi otonom, hilangnya sensori, dan ataksia.<sup>19-21</sup>

Leptomeningeal metastasis adalah komplikasi pada kanker paru jenis NSCLC. Leptomeningeal metastasis terjadi ketika sel tumor menyebar ke leptomeningen (pia dan arachnoid mater), ruang subarachnoid, dan cairan serebrospinal. Angka kejadian metastasis leptomeningeal pada NSCLC adalah sekitar 3,8% dengan sekitar 1/3 kasus memiliki metastasis otak secara bersamaan. *Survival rate* untuk pasien metastasis leptomeningeal yang mendapatkan terapi sebesar 3,6-11 bulan. Tujuan terapi pada pasien metastasis leptomeningeal adalah untuk mengurangi gejala neurologis dan meningkatkan kualitas hidup.<sup>22</sup>



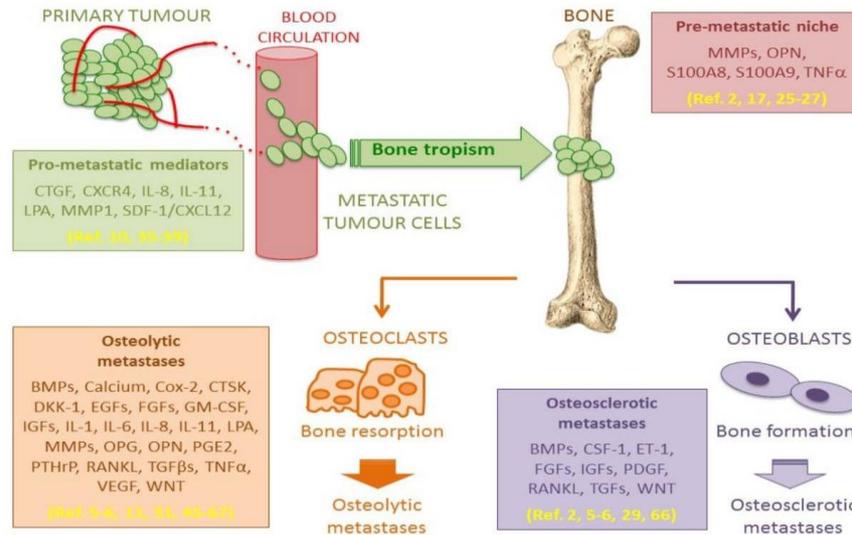
Gambar 3. Metastasis otak<sup>23</sup>

Mekanisme yang mendasari kecenderungan NSCLC metastasis ke otak masih banyak diteliti. Ekspresi SDF-1 atau CXCL12/CXCR4 jalur sinyal kemokin reseptor diketahui berperan dalam metastasis otak. CXCL12 dalam metastasis kanker paru digambarkan pada CXCL12/CXCR4 yang memiliki efek sinyal anti apoptosis pada sel kanker paru (Gambar 3).<sup>23</sup>

Untuk diagnosis kanker paru metastasis ke otak, MRI lebih disarankan dibandingkan CT-scan, terutama dalam memberikan gambaran anatomi otak difosa posterior yang berdekatan dengan dasar tengkorak.<sup>20</sup>

b. Metastasis Tulang

Kanker paru metastasis tulang terjadi sekitar 30%-40% pada penderita kanker paru stadium lanjut. Kanker paru dengan metastasis tulang menyebar ke tulang secara hematogen. Penelitian yang dilakukan Sigura dkk tahun 2008 terhadap 118 pasien kanker paru dengan metastasis tulang didapatkan lokasi metastasis terbanyak pada tulang vertebra (42%), tulang kosta (20%), dan tulang pelvis (18%). Pada penelitian tersebut didapatkan angka *survival rate* unuk 6 bulan, 1 tahun, dan 2 tahun masing-masing sebesar 59,9%, 31,6%, dan 11,3% dengan rata-rata *survival rate* sebesar 9,7 bulan (median 7,2 bulan).<sup>21</sup>



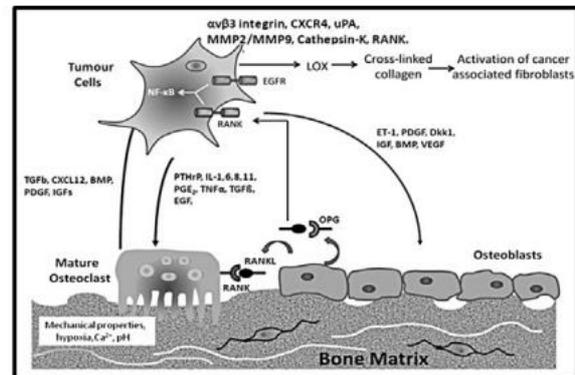
Gambar 4. Proses metastasis kanker paru ke tulang<sup>25</sup>

Beberapa penelitian lain juga menyebutkan rata-rata *survival rate* pasien kanker paru stadium lanjut dengan metastasis tulang sebesar 5-6 bulan. Sigura dkk juga mengidentifikasi 8 faktor prognostik yang berpengaruh terhadap *survival rate* pasien kanker dengan metastasis tulang, meliputi: jenis kelamin, status tampilan, tipe histologi kanker paru, jumlah metastasis tulang, lokasi anatomi metastasis tulang, fraktur patologis, kemoterapi sistemik, dan pemakaian EGFR inhibitor. Didapatkan prognosis baik jika jenis kelamin wanita, status tampilan 0-1, jenis histologis adenokarsinoma, metastasis tulang soliter, tidak dijumpai metastasis ke *appendicular bone* (contoh: tulang femur), tidak dijumpai adanya fraktur patologis, pemberian kemoterapi sistemik, dan pemakaian EGFR inhibitor. Prognosis kanker paru dengan metastasis tulang buruk hampir 70% meninggal dalam 1 tahun setelah metastasis tulang.<sup>21, 24</sup>

Kanker paru metastasis tulang biasanya muncul sebagai lesi litik dengan pinggiran yang tidak jelas, tanpa matriks, dan disertai kerusakan korteks. Lesi tulang metastasis dibagi menjadi 3 metastasis kelompok: lesi osteolitik, lesi osteoblastic, dan lesi campuran. Lesi osteolitik paling sering ditemukan pada proses destruktif. Lesi osteoblastik terjadi akibat pertumbuhan tulang baru yang dirangsang oleh tumor. Secara mikroskopis, sebagian besar tumor tulang metastasis merupakan lesi campuran (Gambar 4).<sup>21, 26</sup>

Nyeri merupakan gejala utama dari kanker paru metastasis tulang. Rasa nyeri awalnya seperti tarikan otot atau ketegangan, namun secara bertahap memburuk, sehingga merusak kualitas hidup. Beberapa gejala metastasis tulang pada kanker paru antara lain: fraktur, kompresi korda spinalis, dan hiperkalsemia.<sup>21</sup>

Beberapa komponen dari sumsum tulang berperan serta dalam mikro metastasis kanker paru,



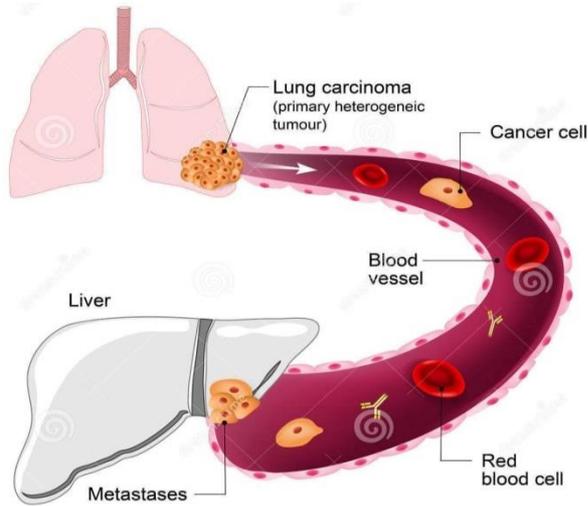
Gambar 5. Proses metastasis kanker paru ke tulang<sup>23</sup>

termasuk interaksi osteoklas dan osteoblast, yang menyebabkan degradasi tulang dan melepaskan faktor pertumbuhan ECM. Faktor utama dalam metastasis tulang adalah *receptor-activator-of nuclear-factor-kappa-B-ligand*. NF-κB juga diaktivasi dalam sel kanker paru oleh EGFR atau *oncogenic K-ras* yang memiliki implikasi sangat penting dalam metastasis kanker paru pada tulang. *LI-cell adhesion molecule (LICAM)* juga dikaitkan dengan metastasis tulang (Gambar 5).<sup>23</sup>

Diagnosis metastasis tulang dapat dilakukan dengan pemeriksaan *bone scan*, CT-scan, *PET scan*, atau MRI. Untuk pengobatan metastasis tulang pada kanker paru, ada beberapa pilihan, antara lain: obat anti nyeri, radiasi, dan operasi. Pengobatan tersebut dapat digunakan sendiri atau kombinasi, tergantung pada beratnya rasa nyeri dan komplikasi yang terjadi.<sup>19, 21</sup>

c. Metastasis Hepar

Pada beberapa penelitian, kanker paru metastasis hepar terjadi sebesar 7%. Angka kejadian metastasis hepar pada pasien SCLC sebesar 17%, sedangkan pada NSCLC hanya 4%. Hal tersebut dikarenakan hepar mengandung sel neuroendokrin. Metastasis kanker paru ke hepar



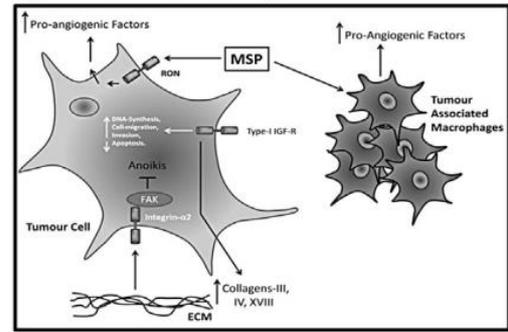
Gambar 6. Proses metastasis kanker paru ke hepar<sup>29</sup>

terjadi secara hematogen. Kanker paru yang telah menyebar ke hepar umumnya menimbulkan hepatomegali, nyeri tekan, teraba nodul dengan gejala rasa nyeri di bawah tulang rusuk atau di perut pada sisi kanan, penurunan nafsu makan, dan mual. Jika metastasis hepar cukup besar, dapat menghalangi saluran empedu sehingga penderita menjadi ikterik dengan perubahan warna kekuningan pada kulit dan sklera yang disebabkan cairan serosa terakumulasi di rongga peritoneum yang dikenal sebagai asites. Metastasis hati juga dapat mengganggu metabolisme empedu yang menyebabkan akumulasi garam empedu di kulit. Hal ini dapat mengakibatkan gatal. Pada pemeriksaan laboratorium, terdapat peningkatan enzim alkali fosfatase, aspartat amino transferase, dan alanin amino transferase (Gambar 6).<sup>27-29</sup>

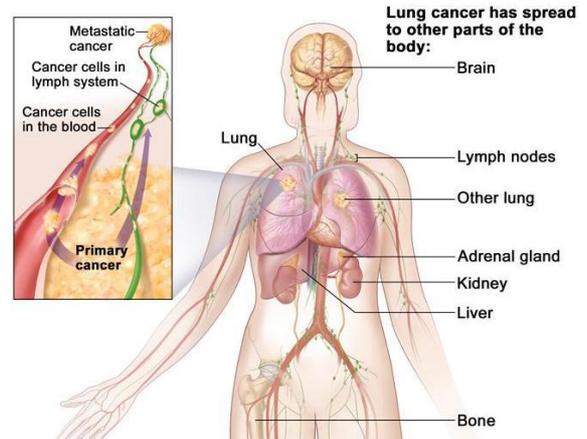
Kanker paru SCLC stadium IV metastasis hepar mempunyai prognosis buruk dengan *survival rate* sekitar 8 bulan. Hal tersebut dikarenakan hepar menjadi organ yang berperan penting dalam menetralkan toksin yang mempengaruhi sistem imunitas, serta terkait juga dengan respon kemoterapi yang buruk jika terdapat metastasis hepar.<sup>28</sup>

Peningkatan *type-1 Insulin-Like Growth Factor Receptor* (IGF-1R) menyebabkan metastasis ke hepar terkait dengan sintesis DNA, apoptosis migrasi sel, dan invasi. Kolagen-IV adalah komponen ECM yang melimpah dalam hepar yang terlibat pada metastasis hepar. Faktor kemotaktik juga berperan dalam metastasis kanker paru pada hepar. Ekspresi yang berlebihan *macrophage-stimulating protein* (MSP) merangsang metastasis hepar dan meningkatkan migrasi dan invasi *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) yang mengeluarkan faktor pertumbuhan pro-angiogenik (Gambar 7).<sup>23</sup>

Pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis metastasis hepar dari kanker paru, antara lain: USG abdomen, CT-scan abdomen, MRI bagian abdomen, dan *PET scan*.<sup>20</sup>



Gambar 7. Metastasis hepar<sup>23</sup>

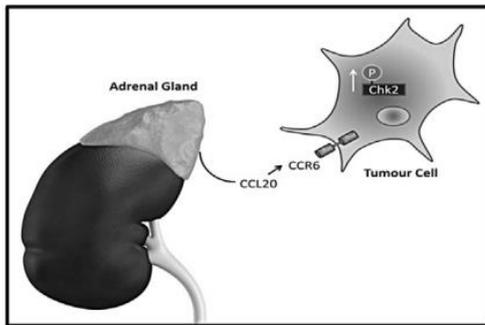


Gambar 8. Proses metastasis kanker paru ke kelenjar adrenal<sup>31</sup>

Terapi kanker paru dengan metastasis hepar bertujuan paliatif untuk meringankan gejala. Ada tiga cara dalam tata laksana metastasis hepar, pertama berupa ablasi frekuensi radio, yaitu penggunaan sebuah laser yang khusus digunakan untuk menghancurkan sel-sel kanker yang ada di organ hati, kedua adalah pembedahan, yaitu proses pengangkatan bagian-bagian tertentu dari organ hepar, dan ketiga berupa transplantasi hepar, yaitu mengganti organ hepar penderita dengan organ hepar dari pendonor.<sup>28</sup>

d. Metastatik Kelenjar Adrenal

Kelenjar adrenal berbentuk segitiga kecil dan terletak di atas setiap ginjal. Dalam sebuah penelitian, kanker yang paling sering bermetastasis ke adrenal adalah kanker paru sebesar 40%, 10% merupakan jenis NSCLC, dan pada umumnya sudah pada stadium IV. Dari suatu penelitian, rata-rata *survival rate* pasien kanker paru dengan metastasis adrenal yang tidak mendapat terapi hanya 3 bulan. *Survival rate* 5 tahun pada metastasis kelenjar adrenal ipsilateral adalah 83%, sedangkan pada kontralateral sebesar 0%. Hal ini disebabkan kanker menyebar ke kelenjar adrenal pada sisi tubuh ipsilateral melalui sistem limfatik, sebaliknya jika menyebar pada sisi tubuh kontralateral melalui jalur hematogen, biasanya mempunyai prognosis yang buruk (Gambar 8).<sup>24, 30, 31</sup>



Gambar 9. Metastasis kelenjar adrenal<sup>23</sup>

Prognosis untuk metastasis kelenjar adrenal dari kanker paru lebih baik daripada metastasis otak, hati, dan tulang. Sebagian besar ketika kanker menyebar ke kelenjar adrenal tidak mengalami gejala, dan dalam beberapa studi hanya 5% menimbulkan gejala. Metastasis ini menimbulkan hipofungsi adrenal, biasanya mengenai medula dan menimbulkan gejala nyeri abdomen, mual, muntah, perdarahan di perut, dan insufisiensi adrenal (penyakit Addison). Gejala penyakit Addison antara lain: hipotensi, hipoglikemia, hyponatremia, dan hiperkalemia.<sup>24, 30</sup>

Peningkatan CCR6 dan ligan CCL20 diketahui berperan dalam metastasis kelenjar adrenal. CCL20 adalah kemokin yang sangat diekspresikan dalam kelenjar adrenal. CCL20 dan CCR6 adalah faktor yang berperan dalam imunitas paru (Gambar 9).<sup>23</sup>

Metastasis kelenjar adrenal sering ditemukan dengan lesi yang tunggal. Metastasis di kelenjar adrenal harus dibedakan dengan adenoma adrenal, yang dapat ditemukan pada 1% orang dewasa. Lesi kurang dari 1 cm biasanya jinak. Metastasis umumnya berukuran lebih dari 3 cm, sehingga pada CT-scan non kontras, densitasnya lebih dari 10 HU. Adenoma dan metastasis juga dapat dibedakan dengan menggunakan MRI dan *PET scan*.<sup>20</sup>

Tata laksana yang direkomendasikan untuk metastasis adrenal dapat bervariasi, tergantung pada beberapa faktor, antara lain: radioterapi dan kemoterapi.<sup>32, 33</sup>

## RINGKASAN

Kanker paru sering terdiagnosis pada stadium lanjut, karena pada stadium awal sering tanpa gejala. Predileksi metastasis kanker paru ekstratorakal sering terjadi pada otak, tulang, hepar, dan kelenjar adrenal. Metastasis adalah kemampuan sel untuk lepas dari tumor primer kemudian masuk dalam sirkulasi menuju jaringan jauh dan membentuk tumor sekunder. Hipotesis terjadinya metastasis berupa hipotesis hemodinamik (*anatomical*) dan hipotesis *seed and soil* (*molecular recognition*). Rute penyebaran sel kanker dilakukan melalui beberapa cara, yaitu: perkontinuitatum, limfogen, hematogen, transluminal, transcelomik, dan iatrogenik. Tahapan proses metastasis meliputi:

*detachment*, invasi, intravasasi, sirkulasi, ekstrasvasi, dan angiogenesis

## DAFTAR PUSTAKA

1. Siegel RL, Miller KD and Jemal A. Cancer Statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65: 5-29.
2. Institute NC. What is Cancer? Maryland: National Cancer Institute, 2015.
3. Indonesia KKR. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru. In: Nasional KPK, (Ed.). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016, P. 1-3.
4. Oemiati R. Review Penelitian Kanker Paru di Indonesia. *Jurnal Persada Husada Indonesia.* 2015: 1-9.
5. Deterbeck F, Decker R, Tanoue L and Lilienbaum R. Non-Small Cell Lung Cancer. In: Jr VTD, Lawrence TS and Rosenberg SA, (Eds.). *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer, 2014, P. 768-821.
6. Indonesia PDP. Kanker Paru. In: Indonesia PDDPD, (Ed.). Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2010.
7. Talmadge JE and Fidler IJ. AACR Centennial Series: The Biology of Cancer Metastasis: Historical Perspective. *Cancer Research.* 2010; 70: 5649-69.
8. Pienta KJ, Robertson BA, Coffey DS and Taichman RS. The Cancer Diaspora: Metastasis beyond the Seed and Soil Hypothesis. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research.* 2013; 19: 5849-55.
9. Putra SP. Invasi dan Metastasis Sel Kanker. 2010.
10. Sukardja IDG. *Onkologi Klinik.* Surabaya: Airlangga University Press, 2000.
11. Bacac M and Stamenkovic I. Metastatic Cancer Cell. *Annual Review of Pathology.* 2008; 3: 221-47.
12. Harapan FKUP. *Kegawatdaruratan Saraf dan Bedah.* Jakarta: PT. Delta Citra Grafindo, 2002.
13. Popper HH. Progression and Metastasis of Lung Cancer. *Cancer Metastasis Reviews.* 2016; 35: 75-91.
14. . 2011.
15. Jufri A. Epidemiologi Kanker Paru. Universitas Sumatera Utara, 2014.
16. Ali A, Goffin JR, Arnold A and Ellis PM. Survival of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer after a Diagnosis of Brain Metastases. *Current Oncology (Toronto, Ont).* 2013; 20: E300-6.
17. Cheng H and Perez-Soler R. Leptomeningeal Metastases in Non-Small-Cell Lung Cancer. *The Lancet Oncology.* 2018; 19: E43-E55.
18. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, Loeffler JS, Fukumura D and Jain RK. The Biology of Brain Metastases-Translation to New Therapies. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2011; 8: 344-56.
19. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, et al. Bone and Brain Metastasis in Lung Cancer: Recent Advances in Therapeutic Strategies. *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* 2014; 6: 101-14.
20. Yudistiro R. Deteksi Anak Sebar (Metastasis) pada Kanker Paru 2012.
21. Harada H, Asakura H, Ogawa H, et al. Prognostic Factors in Patients with Brain Metastasis from Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Whole-Brain Radiotherapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2016; 12: 267-70.

22. Eldridge L. When Lung Cancer Spreads to Bone: Treatments and Prognosis for Metastases. verywellhealth, 2018.
23. Wood SL, Pernemalm M, Crosbie PA and Whetton AD. The Role of the Tumor-Microenvironment in Lung Cancer-Metastasis and Its Relationship to Potential Therapeutic Targets. *Cancer Treatment Reviews*. 2014; 40: 558-66.
24. Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, Hida T and Mitsudomi T. Predictors of Survival in Patients with Bone Metastasis of Lung Cancer. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2008; 466: 729-36.
25. Schmid-Alliana A, Schmid-Antomarchi H, Al-Sahlane R, Lagadec P, Scimeca JC and Verron E. Understanding the Progression of Bone Metastases to Identify Novel Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19.
26. Schmidt NM, Hardwick B, Gilg O, et al. Interaction Webs in Arctic Ecosystems: Determinants of Arctic Change? *Ambio*. 2017; 46: 12-25.
27. Eldridge L. How Lung Cancer Spreads to the Liver. verywellhealth, 2018.
28. Matt L and Sehgal R. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer to the Liver and Pancreas. *Gastrointest Cancer Res*. 2014; 7: 61-2.
29. Primary Lung Cancers Metastasize to the Liver: Metastasis or Metastases. 2018.
30. Eldridge L. Lung Cancer Spread to Adrenal Glands. verywellhealth, 2018.
31. Institute NC. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. 2017.
32. Welch BT, Callstrom MR, Carpenter PC, et al. A Single-Institution Experience in Image-Guided Thermal Ablation of Adrenal Gland Metastases. *Journal of Vascular and Interventional Radiology : JVIR*. 2014; 25: 593-8.
33. Kanker PIDS. Kanker Adrenal. Faktakanker.Com.