

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Kanker paru merupakan jenis kanker yang menduduki peringkat pertama di seluruh dunia. Berdasarkan data GLOBOCAN (Global Burden of Cancer) 2022, terdapat 2.480.301 kasus kanker paru (12.4 %) dari 19.964.811 kasus kanker di dunia. Kanker paru merupakan kanker yang paling sering didiagnosis pada tahun 2022, yang bertanggungjawab hampir 2,5 juta kasus baru, atau satu dari delapan kanker di seluruh dunia (12,4% dari seluruh kanker di dunia), diikuti oleh kanker payudara (11,6%), colorectal (9,6%), prostat (7.3%) , dan lambung (4,6%). Kanker paru juga merupakan penyebab utama kematian akibat kanker, dengan perkiraan 1,817,172 juta kematian (18,7%) dari seluruh kematian karena kanker, diikuti oleh kanker kolorektum (9,3%), hati (7,8%), payudara (6,9%), dan lambung (6,8%). Diperkirakan kasus kanker tahunan akan meningkat dari 14 juta menjadi 22 juta dalam dua dekade berikutnya, dan pada tahun 2040 insidens kanker dapat mencapai 28 juta orang. (Bray, et al.,2024; Herawati A et al., 2021)

Insidensi kanker paru berdasarkan jenis kelamin menduduki urutan pertama pada laki-laki dan urutan kedua pada perempuan untuk insidensi dan kematian, dengan rasio kejadian dan kematian kanker paru laki-laki dan perempuan sekitar 2:1. Namun, angka ini sangat bervariasi berdasarkan wilayah, dari hampir sama di Amerika Utara dan Eropa Utara hingga empat kali lipat dan untuk wilayah Afrika Utara dan Eropa Timur hingga lima kali lipat. Potensi peningkatan pesat angka kematian akibat kanker paru secara global sangat memprihatinkan mengingat beberapa negara berpenduduk terpadat memiliki prevalensi merokok harian tertinggi di kalangan laki-laki, seperti Indonesia (54,4%) dan Tiongkok (41,5%). Sebaliknya, prevalensi merokok sangat bervariasi pada perempuan di negara-negara transisi. Sebagai contoh, hanya sebagian kecil perempuan yang diperkirakan menjadi perokok setiap hari (<5%) di Indonesia, Cina, dan sebagian besar negara Afrika. 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%. (Febriani et al.,2018; Bray, et al.,2024)

Sekitar seperempat dari kasus kanker paru di seluruh dunia disebabkan oleh penyebab selain merokok. Namun, proporsinya mungkin lebih tinggi pada beberapa populasi, seperti perempuan dari Asia Timur, di mana prevalensi merokok rendah dan kanker paru non-perokok merupakan proporsi yang signifikan dari beban penyakit secara keseluruhan. Paparan lingkungan-misalnya, bahan bakar biomassa, pekerjaan, dan polusi dapat menjelaskan sebagian dari pola tersebut. Sebagai contoh, angka kanker paru yang tinggi di antara perempuan China diduga sebagian mencerminkan peningkatan polusi udara di luar ruangan dan paparan pembakaran bahan bakar padat di dalam rumah tangga untuk memanaskan dan memasak. (Bray, et al.,2024)

Secara umum, kanker paru dapat dibedakan menjadi kanker paru karsinoma sel kecil (*Small Cell Lung Cancer /SCLC*) dan kanker paru karsinoma non-sel kecil (*Non-Small Cell Lung Cancer/ NSCLC*). NSCLC kemudian dikelompokkan menjadi *Squamous cell carcinoma*, *Adenocarcinoma*, dan *Large cell carcinoma*. NSCLC merupakan jenis yang paling sering terjadi, yaitu sekitar 80%-85% dari seluruh kasus kanker paru. Tipe paling sering dari NSCLC adalah *Adenocarcinoma*, dengan persentase 40% dari seluruh kasus kanker paru.(Basumalik. N, et al.,2025)

Penelitian terbaru memperkirakan bahwa adenocarcinoma adalah jenis kanker paru yang paling umum di seluruh dunia pada tahun 2020, dengan tingkat kejadian yang melebihi kanker sel skuamosa di sebagian besar negara pada kalangan laki-laki dan perempuan. Meskipun masih terdapat heterogenitas regional yang cukup besar, tingkat kejadian adenocarcinoma paling tinggi di Asia Timur (termasuk Tiongkok) pada kedua jenis kelamin. Studi epidemiologi sebelumnya telah menghubungkan tingginya beban adenocarcinoma dengan paparan jangka panjang terhadap polusi udara luar ruangan di negara-negara transisi. Sebuah mekanisme baru telah diusulkan untuk menjelaskan cara-cara yang mendasari polusi udara yang menyebabkan adenocarcinoma. Oleh karena itu, tingkat polusi udara yang tinggi yang tercatat di berbagai daerah perkotaan di seluruh dunia dapat menjadi salah satu alasan penting yang mendasari tipe dari kanker paru ini. (Bray, et al.,2024)

Kanker paru karsinoma non-sel kecil (*Non-Smal Cell Lung Cancer/ NSCLC*) menyumbang sekitar 85% dari semua kasus kanker paru. Setengah dari pasien kanker paru akan mengalami beberapa metastasis saat didiagnosis. 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. Hipotesis *seed and soil* menyatakan bahwa sel tumor (*seed*) hanya 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. Metastasis pada kanker paru meliputi metastasis intrapulmoner, intratorakal ekstrapulmoner, dan ekstratorakal. Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa penyelidikan telah mengungkapkan mekanisme onkogenik yang disebabkan oleh mutasi gen yang berhubungan dengan kanker paru. Mutasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal (*Epidermal Growth Factor Receptor/EGFR*), seperti delesi exon 19 atau mutasi titik exon 21 (L858R), merupakan salah satu mutasi gen sekitar 50% dari NSCLC di populasi Asia Timur. Mutasi ini meningkatkan aktivitas kinase EGFR, yang menyebabkan hiperaktivasi kelangsungan jalur transduksi sinyal. Dalam penelitian sebelumnya, sekitar >85% pasien NSCLC dengan mutasi EGFR memiliki delesi exon 19 atau exon 21 L858R terdeteksi, yang disebut "*common EGFR mutations*". (Febriani A et al.,2018; Zappa. C, et al.,2016)

Adenocarcinoma sering bermetastasis ke pleura daripada jenis histopatologi tumor lainnya, dengan asal yang paling umum dari paru-paru, payudara, dan ovarium. Metastasis pleura biasanya mempengaruhi pleura viseral dan parietal. Keganasan yang paling umum yang bermetastasis ke metastasis pleura meliputi: kanker paru menyumbang hingga 40% metastasis pleura, diikuti oleh kanker payudara, umumnya terkait dengan efusi pleura menyumbang hampir 20% metastasis pleura; kanker ovarium dan limfoma (sekitar 10%). Temuan radiologis berupa penebalan pleura fokal atau difus dengan keterlibatan pleura parietal dan viseral juga dapat ditemukan sebagai tanda metastasis. (Paoli L, et al., 2015; Setiawan,B et al.,2024)

Pada studi retrospektif yang dilakukan oleh Guo H dkk. terhadap 638 pasien yang terdaftar dimana 326 kasus adenocarcinoma paru primer dan 312 kasus dengan metastasis pleura. Sejumlah mutasi dan varian pada gen EGFR telah dibuktikan berhubungan dengan terjadinya, metastasis, dan prognosis berbagai jenis tumor, termasuk kanker paru. Hasil ini secara kolektif menunjukkan bahwa polimorfisme -216G/T pada promotor EGFR dikaitkan dengan risiko metastasis pleura dari adenokarsinoma paru dan bahwa efek ini dapat dikaitkan dengan ekspresi berlebih yang diinduksi oleh -216G/T pada protein EGFR. Frekuensi genotipe dan alel dari -216G/T pada adenocarcinoma paru primer dan metastasis pleura dimana alel minor, TT terdeteksi pada 32,85% kromosom pada pasien dengan metastasis pleura, yang secara signifikan lebih tinggi daripada 23,93% pada pasien dengan adenocarcinoma paru primer (OR, 1.56; 95% CI, 1.217-1.989; P = 0.000. Demikian pula, rekuensi genotipe GT dan TT pada metastasis pleura secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan adenocarcinoma paru primer, dengan OR 1,39 (95% CI, 1,003-1,994) dan 1,46 (95% CI, 1,015-1,963). (Guo H. et al., 2013)

Berdasarkan pemeriksaan *Multidetector Computed Tomography* (MDCT) Scan Thorax, gambaran radiologis dari kondisi patologi pleura, seperti penebalan fokal atau difus pleura, plak pleura, dan kalsifikasi dapat tervisualisasi dengan lebih baik. Efusi pleura adalah temuan sekunder yang paling sering terjadi dan dapat dengan mudah sebagai akumulasi cairan yang signifikan hadir. *Multidetector Computed Tomography* (MDCT) Scan Thorax adalah modalitas pencitraan *cross-sectional* yang sering digunakan untuk memvisualisasikan lesi lebih lanjut dan hubungannya dengan organ-organ yang berdekatan. (Abrmowitz, Y et al., 2009)

Menurut International Labor Office (ILO), penebalan pleura difus didefinisikan sebagai penebalan pleura yang mengobliterasi sudut costophrenicus, paling sedikit 3 mm dan melibatkan lebih dari seperempat dinding dada. Dalam sebuah studi oleh Leung et al., fitur yang membantu dalam menunjukkan penyakit pleura ganas termasuk penebalan pleura sirkumferensial, penebalan pleura nodular, penebalan pleura parietal yang berukuran lebih besar dari 1 cm, dan keterlibatan permukaan pleura mediastinum. Invasi pada dinding dada dengan destruksi tulang rusuk atau mediastinum merupakan temuan yang spesifik namun tidak sensitif untuk keganasan. MDCT Scan Thorax adalah modalitas yang paling banyak digunakan dalam evaluasi penebalan pleura dan kelainan pleura lainnya. Karena memiliki resolusi spasial yang sangat baik, mengevaluasi seluruh rongga

pleura dan memungkinkan lokalisasi dan karakterisasi yang akurat dari patologi pleura. (Lee. M, et al.,2023)

Berdasarkan penelitian Arnawan et al., terdapat hubungan bermakna antara adanya lesi pleura (massa, nodul/penebalan) ≥ 1 cm dengan keganasan atau suatu kondisi metastasis ke pleura, yaitu nodularitas dan penebalan pleura yang jarang didapatkan pada kondisi jinak seperti TB dan efusi parapneumonik. (Arnawan et al.,2022)

Pengembangan terapi kanker paru berupa *target therapy* saat ini menjadi pilihan terapi sesuai dengan status mutasi EGFR pasien kanker paru. Banyak penelitian telah dilakukan untuk memprediksi status mutasi EGFR pada kanker paru berdasarkan pencitraan.(Fu K, et al.; Zhang et al.,2017)

Di sisi lain, EGFR wild tipe cenderung dikaitkan dengan laki-laki dan merokok dan kecil kemungkinannya untuk menyebabkan proses metastasis difus. Status mutasi EGFR dan perilaku metastasis tumor paru masih relatif terbatas. (Zhang et al.,2017)

Penelitian lain yang dilakukan oleh Yu Yuan Wu dkk, menyatakan bahwa sel mesotelial pleura berkontribusi pada metastasis pleura. Resistensi ferroptosis yang melindungi kanker dari kematian yang merupakan akibat sekunder dari pelepasan matriks ekstraseluler sangat penting untuk metastasis pleura, ditemukan adanya penekanan universal lipid-associated tumor-associated macrophages (LA-TAMs) yang bersifat immunosupresif dengan perubahan kaskade komplemen pada efusi pleura pasien kanker paru-paru. Secara khusus, faktor komplemen yang diregulasi juga ditemukan pada efusi pleura, dan C5 terkait dengan kelangsungan hidup keseluruhan yang buruk pada pasien kanker paru dengan mutasi reseptor EGFR (Yuan WU et al., 2023)

Pencitraan MDCT Scan Thorax merupakan modalitas pencitraan yang penting dalam menggambarkan karakterisasi tumor paru dan pola metastasis intrathorakal ekstrapulmonal yang tidak jarang ditemukan bersamaan. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hal tersebut dan menjadi latar belakang kami untuk meneliti Hubungan karakteristik pola metastasis ke pleura dikaitkan dengan status mutasi EGFR pasien NSCLC. Dengan mengidentifikasi pola-pola spesifik, maka diharapkan dapat memberikan informasi berharga bagi klinisi dalam mengelola pasien NSCLC dengan metastasis intrathorakal (stadium lanjut) berdasarkan status mutasi EGFR.

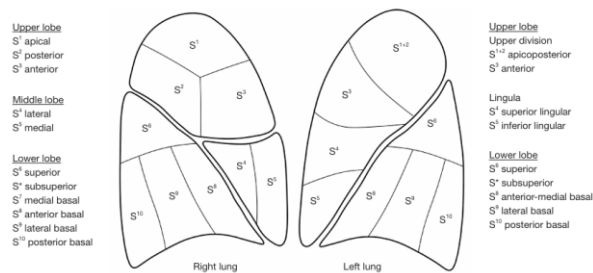
1.2 KAJIAN PUSTAKA

1.2.1 Anatomi Thorax

a. Paru-paru

Thorax adalah rongga tubuh yang membungkus organ vital seperti paru-paru, jantung, dan pembuluh besar. Dibatasi oleh tulang-tulang iga, sternum, vertebra torakal, serta diafragma, struktur ini memberikan perlindungan mekanis sekaligus dukungan untuk proses pernapasan. Otot-otot pernapasan, termasuk diafragma, memainkan peran utama dalam menciptakan tekanan negatif yang memungkinkan udara masuk ke dalam paru-paru selama inspirasi. Diafragma berfungsi sebagai penggerak utama pernapasan, memisahkan rongga toraks dari rongga abdomen. (Nakazhawa S et al.,2023; Murphy et al., Sobhan et al.)

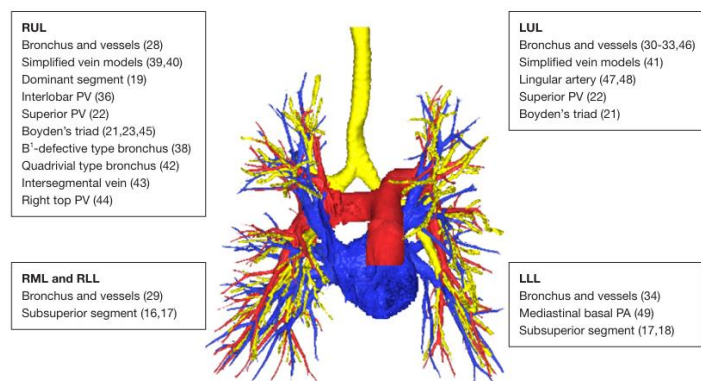
Paru-paru adalah organ elastis berbentuk piramida yang terletak di rongga thorax. Paru kanan memiliki tiga lobus (superior, medial, dan inferior), sementara paru kiri hanya memiliki dua lobus, memberikan ruang untuk takik kardiak yang mengakomodasi jantung. Setiap lobus terbagi lagi menjadi segmen bronkopulmonal yang masing-masing memiliki suplai dari bronkus segmental. Segmen ini penting secara klinis, terutama dalam prosedur bedah seperti segmentektomi untuk menghilangkan bagian paru yang terkena tanpa mengganggu struktur sehat lainnya. (Nakazhawa S et al.,2023; Murphy et al., Sobhan et al.). Setiap paru-paru dilapisi oleh pleura, membran serosa yang terdiri dari pleura viseral dan pleura parietal. Ruang pleura di antara dua lapisan ini mengandung cairan pleura yang bertindak sebagai pelumas untuk mengurangi gesekan selama respirasi. Fungsi pleura yang optimal sangat penting untuk pernapasan yang efektif, karena gangguan seperti efusi pleura dapat menyebabkan penurunan fungsi ventilasi paru dan meningkatkan tekanan pada jaringan sekitarnya. (Nakazhawa S et al.,2023; Murphy et al., Sobhan et al.)



Gambar 1. Skema dan nomenklatur segmen bronkopulmonalis. Segmen basal medial (S⁷) dan segmen subsuperior (S^{*}) tidak digambarkan dalam skema. (Nakazhawa S et al.,2023)

Sistem pernapasan dimulai dari trakea, yang bercabang menjadi bronkus utama kanan dan kiri. Bronkus ini memasuki paru-paru melalui hilus, bercabang menjadi bronkus lobaris, bronkus segmental, hingga bronkiolus. Bronkiolus respiratori, sebagai cabang terminal, terhubung langsung ke duktus alveolar dan alveoli. Alveoli merupakan struktur mikroskopis yang dikelilingi oleh jaringan kapiler, tempat utama terjadinya pertukaran gas antara oksigen dan karbon dioksida. Proses ini difasilitasi oleh keberadaan surfaktan yang menurunkan tegangan permukaan di alveoli (Nakazhawa S et al.,2023; Murphy et al.2022, Sobhan et al.,2024)

Alveoli dipisahkan oleh interstitium, lapisan jaringan tipis yang mengandung pembuluh darah, sel-sel imun, dan elemen pendukung lainnya. Struktur ini memungkinkan pertukaran gas yang efisien dan memberikan dukungan mekanis pada alveoli. Setiap gangguan pada interstitium, seperti fibrosis paru, dapat mengurangi elastisitas paru-paru dan menghambat difusi gas, mengakibatkan gangguan fungsi pernapasan. (Murphy et al.2022, Sobhan et al.,2024)



Gambar 2 Analisis anatomi paru-paru berdasarkan pencitraan 3D-CT. Fitur anatomi yang dianalisis dengan pencitraan 3D-CT dikelompokkan menurut lobus dengan referensi dalam tanda kurung. RUL, lobus kanan atas; RML, lobus tengah kanan; RLL, lobus kanan bawah; LUL, lobus kiri atas; LLL, lobus kiri bawah; PV, vena pulmonalis, PA, arteri pulmonalis. (Nakazhawa S et al.,2023)

Sistem vaskularisasi paru-paru terdiri dari arteri pulmonalis dan vena pulmonalis, yang membawa darah terdeoksigenasi ke paru-paru untuk oksigenasi dan mengembalikan darah beroksigen ke jantung. Selain itu, arteri bronkialis menyediakan suplai darah untuk kebutuhan metabolik jaringan paru-paru. Pengetahuan mengenai variasi anatomi vaskular ini sangat penting dalam intervensi klinis, terutama selama prosedur bedah seperti lobektomi, untuk mencegah komplikasi perdarahan. (Nakazhawa S et al.,2023)

Mekanisme pernapasan melibatkan interaksi kompleks antara elastisitas paru-paru, kekakuan dinding dada, dan produksi surfaktan. Inspirasi aktif terjadi dengan kontraksi diafragma dan otot interkostal eksternal, menciptakan tekanan negatif yang menarik udara masuk. Sementara itu, ekspirasi biasanya merupakan proses pasif yang didukung oleh elastisitas paru-paru. Gangguan pada salah satu mekanisme ini, seperti pada fibrosis paru atau emphysema, dapat menyebabkan disfungsi ventilasi yang signifikan. (Nakazhawa S et al.,2023)

Pengetahuan mendalam tentang anatomi thorax tidak hanya penting dalam diagnosis penyakit seperti kanker paru-paru, tetapi juga dalam menentukan pendekatan bedah yang paling aman. Dengan menggunakan teknologi pencitraan modern seperti 3D-CT, ahli bedah dan radiologis dapat memahami variasi anatomi dengan lebih baik, yang sangat penting untuk keberhasilan prosedur seperti reseksi segmental atau lobar pada paru-paru. (Nakazhawa S et al.,2023)

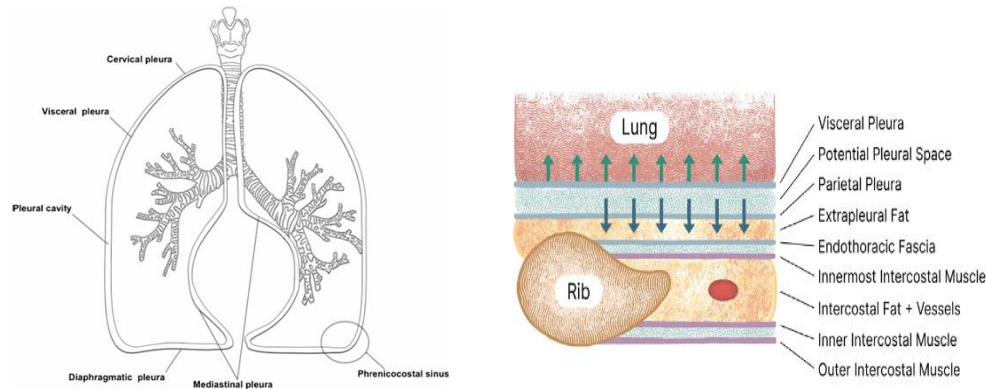
b. Pleura

Pleura adalah membran berlapis ganda yang tersusun secara primer sel mesotelial yang melapisi paru-paru (pleura visceral) dan melapisi rongga dada (pleura parietal). Ruang potensial antara 2 lapisan (cavum pleura) juga biasanya mengandung cairan pleura dalam jumlah yang fisiologis (kira-kira kurang lebih 5 cc) yang memungkinkan pleura parietal dan viseral untuk bergesekan satu sama lain selama inspirasi dan ekspirasi. Ruang potensial pleura kanan dan kiri tidak berhubungan satu sama lain kecuali pada kondisi patologi, adanya riwayat operasi sebelumnya atau trauma. Ketebalan gabungan dari viseral dan parietal pleura kurang dari 1 mm (Gambar 3). (Paoli L et al.2015, Lee, M.G, et al.2023)

Pleura viseral membatasi permukaan luar parenkim paru termasuk fisura interlobaris, sementara pleura parietal membatasi dinding dada yang tersusun dari otot dada dan tulang iga, serta diafragma, mediastinum dan struktur servikal. Pleura viseral dan parietal memiliki perbedaan inervasi dan vaskularisasi. Pleura viseral diinervasi saraf otonom dan mendapat aliran darah dari sirkulasi pulmoner, sementara pleura parietal diinervasi saraf interkostalis dan nervus frenikus serta mendapat aliran darah sistemik. Pleura terdiri dari dua lembar: satu yang menutupi dinding toraks dan diafragma, yang dikenal sebagai pleura parietal dan sisi lainnya yang melapisi organ dikenal sebagai pleura viseral. Pleura memiliki sistem innervasi, arteri dan drainase limfatik masing-masing. Pleura visceral yang meliputi

paru-paru menerima persarafan dari sistem saraf otonom dan tidak memiliki persarafan sensorik. Sedangkan pleura parietal yang peka terhadap rasa sakit.

Pleura parietal terdiri dari tiga daerah: kosta, mediastinum dan diafragma. Pada daerah anterior, pleura mediastinum berbelok ke mediastinum dan menutupi reses costomediastinum. Di daerah yang lebih rendah, pleura kosta menjadi diafragmatic pleura. Batas anterior pleura kanan dan kiri bertemu pada atau dekat dengan sumbu median yang menentukan asal garis mediastinum pada rontgen thorax. Pada lapangan bawah paru-paru, pleura mediastinum berjalan ke arah lateral, membatasi struktur anatomi disekitarnya dan berlanjut menjadi pleura visceral. Pleura mediastinum melekat pada perikardium, kecuali ketika saraf phenicus turun di antara keduanya. Pada arcus aorta, pleura kanan dan kiri saling mendekat satu sama lain dibelakang esofagus. Pleura diafragma menutupi sebagian besar diafragma. Cupola (kubah) diafragma adalah kesinambungan dari bagian kosta dan mediastinum dari pleura yang diperkuat dengan penebalan fascia endothoracis (membran subpleura), melekat pada bagian dalam costa pertama dan processus transversus dari cervical VII. (Paoli, L et al. 2015, Fishman AP, et al. 2008)



Gambar 3. Anatomi pleura (Paoli L et al 2015. ,Lee,M.G, et al.2023)

Secara histologi pleura terdiri atas sel mesothelial. Sel-sel mesotel ini bertumpu pada matriks kolagen, serat elastis, pembuluh darah, dan limfatik yang memungkinkan paru-paru mengembang dan berkontraksi. Dengan suplai darah yang kaya dan sistem limfatik yang dalam pada lapisan mesotel, pleura membentuk struktur dinamis yang melindungi paru-paru dari infeksi saat mentransmisikan respirasi tanpa merusak parenkim paru-paru. (Paoli L et al., 2015, Lee, M.G, et al., 2023)

Sel mesothelial adalah sel aktif, sensitif dan responsif terhadap berbagai rangsangan, melapisi permukaan pleura parietal dan viseral, ukuran berkisar 6-12 μm dengan tebal 1-4 μm . Sel ini banyak mengandung sitoplasma dalam jumlah sedang sampai berlimpah, termasuk mitokondria, retikulum endoplasma kasar dan halus, polyribosome, fibril menengah (prekeratin), aparatus golgi, dan beberapa butiran kolagen, hal ini menunjukkan bahwa sel mesothelial aktif secara metabolik. Berdasarkan pengamatan mikroskop elektron sel mesothelial berbentuk gepeng, berbenjol-benjol seperti kubus dan berukuran sekitar 4 μm . Sel-sel mesothelial dapat berubah menjadi myofibroblasts. (Rasmin, M, et al.2017)

Stoma lokasinya banyak ditemukan diantara sel mesothelial yang bentuknya seperti kubus, bentuk celahnya bulat atau lonjong dengan diameter 2-6 mm, kadang lebih besar. Stoma terutama banyak ditemukan di pleura parietal mediastinal dan permukaan intercostal, distribusi bisa tunggal dan terisolir. Stomata ini menghubungkan getah bening pleura parietal dengan rongga pleura. Stoma, sel mesothelial dengan microvilli merupakan satu kontinuitas dengan sel endotel pembuluh getah bening. Stoma terdapat di pleura visceral atau pleura parietal pada dinding dada. (Rasmin, M. et al,2017.)

Pada pleura visceral banyak dijumpai pembuluh getah bening, yang melewati permukaan paru dan septa interlobular membentuk pleksus menuju hilus dan bergabung dengan pembuluh getah bening bronkialis, tetapi tidak terhubung dengan rongga pleura. Meskipun getah bening mengalir ke segala arah, dan diatur oleh tekanan gradien, namun pembuluh getah bening yang besar di pleura visceral ditemukan beberapa katup satu arah, sehingga terjadi arus sentripetal menuju hilus paru, oleh karena itu semua getah bening dari pleura visceral akhirnya mencapai bagian bawah paru, melalui pembuluh getah bening lobular dan lobar septa. (Rasmin, M. et al,2017)

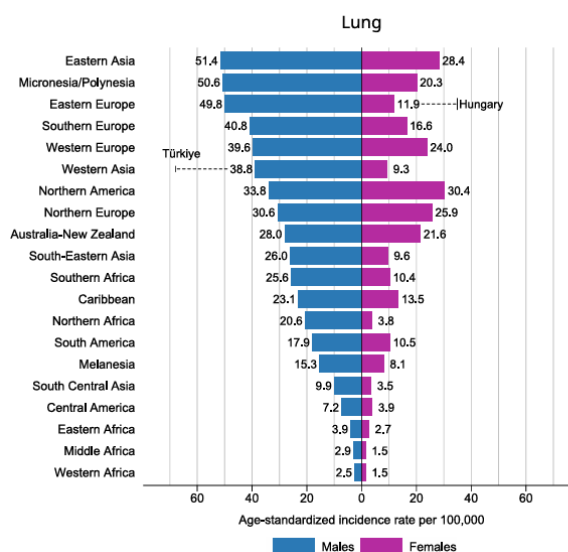
1.2.2 Kanker Paru

1.2.2.1. Epidemiologi

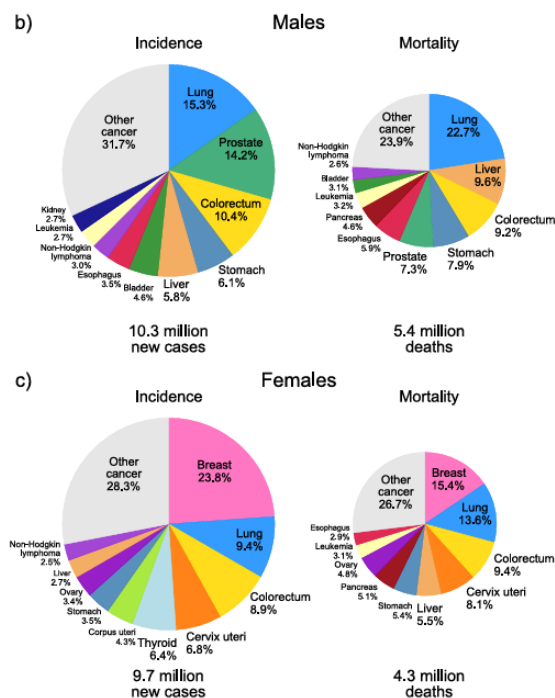
Berdasarkan data GLOBOCAN (Global Burden of Cancer) 2022, terdapat 2.480.301 kasus kanker paru (12.4 %) dari 19.964.811 kasus kanker di dunia. Kanker paru merupakan kanker yang paling sering didiagnosis pada tahun 2022, yang bertanggungjawab hampir 2,5 juta kasus baru, atau satu dari delapan kanker di seluruh dunia (12,4% dari seluruh kanker di dunia), diikuti oleh kanker payudara (11,6%), colorectal (9,6%), prostat (7,3%), dan lambung (4,6%). Di

Indonesia kanker paru menempati urutan ketiga setelah kanker payudara dan kanker serviks, yaitu sebanyak 34.783 kasus (8,8%) dari 396.914 kasus semua jenis kanker, dan merupakan penyebab utama kematian 25.943 (14,1%) dari 183.368 kematian akibat kanker. (Bray, et al.,2024)

Insidensi kanker paru berdasarkan jenis kelamin menduduki urutan pertama pada laki-laki dan urutan kedua pada perempuan untuk insidensi dan kematian, dengan rasio kejadian dan kematian kanker paru laki-laki dan perempuan sekitar 2 : 1. Namun, angka ini sangat bervariasi berdasarkan wilayah, dari hampir sama di Amerika Utara dan Eropa Utara hingga empat kali lipat dan untuk wilayah Afrika Utara dan Eropa Timur hingga lima kali lipat. Potensi peningkatan pesat angka kematian akibat kanker paru secara global sangat memprihatinkan mengingat beberapa negara berpenduduk terpadat memiliki prevalensi merokok harian tertinggi di kalangan laki-laki, seperti Indonesia (54,4%) dan Tiongkok (41,5%). Insidens kasus kanker paru di dunia dapat dilihat pada Gambar 4 dan 5. (Bray, et al.,2024)



Gambar 4. Insidens kanker paru berdasarkan umur dan jenis kelamin tahun 2022 berdasarkan wilayah (Globocan, 2022)



Gambar 5. Insidens dan mortalitas kanker paru berdasarkan jenis kelamin tahun 2022 berdasarkan wilayah (Globocan, 2022)

1.2.2.2. Faktor Risiko

Faktor risiko utama kanker paru pada laki-laki dan perempuan adalah merokok (O’Keeffe et al., 2018). Selain merokok secara langsung, asap rokok yang dihasilkan mengandung ribuan campuran kimia toksik (Tirtosastro & Murdiyati, 2017) bila terhirup oleh orang disekitarnya akan meningkatkan risiko kanker paru. Faktor risiko lainnya adalah genetik, single-nucleotide polymorphisms, adanya riwayat kanker paru pada keluarga, diet tinggi daging terutama yang digoreng/ dipanggang karena terbentuknya nitrosamine, kadar vit D yang rendah, minum kopi lebih dari 6 gelas/hari, konsumsi alkohol, penyakit paru obstruktif kronik, infeksi *Chlamydia pneumoniae*, *tuberculosis*, paparan radiasi pengion, paparan asbestos, silika, radon, *heavy metals* dan *polycyclic aromatic hydrocarbons*, polusi udara di luar ruangan atau pun di dalam ruangan seperti batu bara, kayu bakar, proses memasak dengan suhu tinggi. Diet tinggi sayuran dan buah mengurangi risiko terjadinya kanker paru (Malhotra et al., 2016)

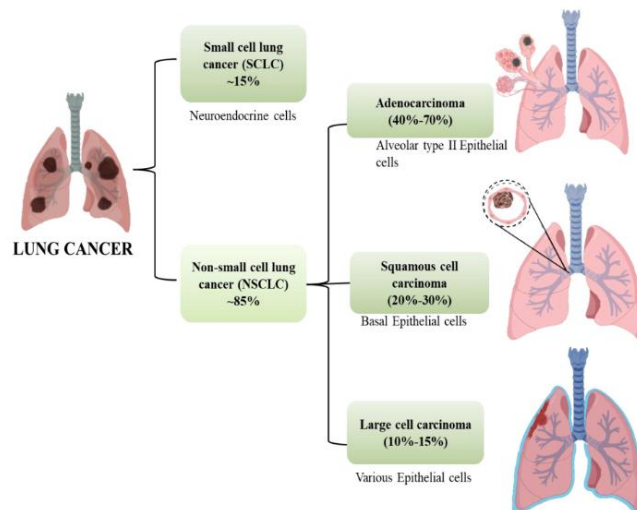
Akhir-akhir ini terjadi peningkatan kasus kanker paru pada penderita bukan merokok. Penelitian Cufari dkk di Inggris pada 2170 pasien dari Maret 2008 sampai November 2017 menunjukkan peningkatan kanker paru dari 13% ke 28% pada penderita bukan perokok (Cufari et al., 2017).

Penyebab kanker paru pada penderita bukan perokok adalah polusi udara, lingkungan, mutasi, dan *single-nucleotide polymorphisms*. Faktor lain yang diduga berpengaruh tapi belum terbukti secara jelas adalah diet yang tidak tepat, konsumsi alkohol, mariyuana, hormon estrogen, infeksi human papillomavirus (HPV), HIV, dan Epstein-Barr virus (EBV) (Akhtar & Bansal, 2017).

Di Indonesia penyebab utama kanker paru adalah merokok, sedangkan faktor lainnya adalah usia di atas 50 tahun, genetik, faktor karsinogen dan gaya hidup. (Direktorat P2PTM (2021). Terjadi peningkatan prevalensi merokok pada populasi usia 10-18 tahun dari 7,2% (RISKESDAS 2013) menjadi 9,1% (RISKESDAS 2018). Persentasi perokok berusia <18 tahun menurut Badan Pusat Statistik tahun 2020 laki-laki 7,26% sedangkan perempuan 0,17% (Badan Pusat Statistik, 2021). Perempuan di Indonesia pada umumnya tidak merokok, tetapi mendapatkan paparan asap perokok di sekitarnya. Penelitian Ernawati dkk menunjukkan perempuan yang orangtuanya merokok menunjukkan risiko terkena kanker paru 13,46 kali dibanding orangtua yang tidak merokok, sedangkan perempuan yang terpapar asap rokok suami memiliki risiko kanker paru 2,97 kali dibanding orang tua yang tidak merokok (Ernawati et al., 2019)

1.2.2.3 Klasifikasi Kanker Paru

Kanker paru dibagi menjadi dua subkelompok berdasarkan karakteristik histologisnya: kanker paru bukan sel kecil (NSCLC, yang menyumbang 85% kasus) dan kanker paru sel kecil (SCLC, yang menyumbang 15% kasus). Karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma, dan karsinoma sel besar adalah tiga subtipe histologis utama NSCLC. Adenokarsinoma menyumbang 40% hingga 70% dan terjadi pada bagian luar paru. Karsinoma sel skuamosa menyumbang 20%-30% kasus kanker paru dan biasanya terlihat di bagian tengah paru dan 10%-15% sisanya adalah Karsinoma sel besar yang dapat ditemukan di seluruh paru seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.6. Prognosis kanker paru yang buruk adalah akibat keterlambatan diagnosis karena tidak ada tanda-tanda yang jelas selama tahap awal perkembangan penyakit. (Samarth N. et al., 2022)



Gambar 6 Subtipe Kanker Paru Samarth N et al., 2022)

1.2.2.4. Stadium Kanker Paru

Secara tradisional, penentuan stadium kanker paru-paru bergantung pada sistem stadium *Tumor, Node, and Metastasis* (TNM) Classification System for Lung Cancer. TNM, dan *International Association Study for Lung Cancer (IASLC)* baru-baru ini merekomendasikan modifikasi. Edisi kesembilan dari stadium TNM untuk kanker paru-paru telah diumumkan di Kongres Kanker Paru-paru Dunia 2023 dan diterapkan mulai 1 Januari 2024. Fokus perubahan stadium TNM kesembilan adalah membagi N2 menjadi N2a dan N2b, serta M1c menjadi M1c1 dan M1c2. Meskipun stadium T tidak berubah, stadium ini telah memainkan peran penting dalam memverifikasi edisi kedelapan dari stadium T. Pembagian stadium N2 telah menyebabkan beberapa pasien dengan IIIA dari edisi kedelapan mengalami stadium menaik atau menurun, yang akan lebih akurat membantu menilai kondisi dan prognosis pasien dengan metastasis kelenjar getah bening mediastinum, serta desain studi klinis terkait. Memodifikasi stadium M1c akan membantu menentukan oligometastasis dan mengeksplorasi model pengobatan baru di masa mendatang. Edisi kesembilan dari sistem stadium TNM memberikan pembagian yang lebih rinci dari berbagai beban tumor, tetapi tidak ada penjelasan yang jelas untuk stadium kanker paru-paru setelah terapi neoadjuvan. (Li, et al., 2024)

Tabel 1 Klasifikasi TNM Edisi Kesembilan untuk Kanker Paru

| TABLE TNM stage grouping according to the proposed 9 th edition of the TNM classification of lung cancers | | | | | | |
|--|--|------|------|------|------|------|
| T/M | Label | N0 | N1 | N2 | | N3 |
| | | | | N2a | N2b | |
| T1 | T1a ≤ 1 cm | IA1 | IIA | IIB | IIIA | IIIB |
| | T1b > 1 to ≤ 2 cm | IA2 | IIA | IIB | IIIA | IIIB |
| | T1c > 2 to ≤ 3 cm | IA3 | IIA | IIB | IIIA | IIIB |
| T2 | T2a | IB | IIB | IIIA | IIIB | IIIC |
| | T2a > 3 to ≤ 4 cm | IB | IIB | IIIA | IIIB | IIIC |
| | T2b > 4 to ≤ 5 cm | IIA | IIB | IIIA | IIIB | IIIC |
| T3 | T3 > 5 to ≤ 7 cm | IIB | IIIA | IIIA | IIIB | IIIC |
| | T3 Invasion | IIB | IIIA | IIIA | IIIB | IIIC |
| | T3 Satellite nodules | IIB | IIIA | IIIA | IIIB | IIIC |
| T4 | T4 > 7 cm | IIIA | IIIA | IIIB | IIIB | IIIC |
| | T4 Invasion | IIIA | IIIA | IIIB | IIIB | IIIC |
| | T4 Ipsilateral nodules | IIIA | IIIA | IIIB | IIIB | IIIC |
| M1 | M1a Contralateral nodules | IVA | IVA | IVA | IVA | IVA |
| | M1a Pleural, pericardial effusion | IVA | IVA | IVA | IVA | IVA |
| | M1b Single extra-thoracic lesion | IVA | IVA | IVA | IVA | IVA |
| | M1c1 Multiple extra-thoracic lesions in a single organ system | IVB | IVB | IVB | IVB | IVB |
| | M1c2 Multiple extra-thoracic lesions in multiple organ systems | IVB | IVB | IVB | IVB | IVB |

1.2.3 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

1.2.3.1. Definisi dan Karakteristik NSCLC

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) adalah kelompok kanker paru-paru yang mencakup sekitar 85% dari semua kasus kanker paru. NSCLC berbeda dari Small Cell Lung Cancer (SCLC) berdasarkan histologi, pola pertumbuhan, dan respons terhadap terapi. Penyakit ini berkembang lebih lambat dibandingkan SCLC, namun memiliki perjalanan klinis yang lebih heterogen. Menurut klasifikasi terkini oleh World Health Organization (WHO), NSCLC juga dikaitkan dengan berbagai mutasi molekuler seperti EGFR, anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase (ALK), dan (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) KRAS, yang memainkan peran penting dalam patogenesis, diagnosis, serta strategi terapeutiknya. Secara histopatologi, NSCLC dibagi menjadi beberapa subtype utama yang membantu dalam memahami perjalanan klinis dan prognosis pasien. (Zhang, et al 2016., Fu K., et al.2022)

Subtype utama NSCLC meliputi adenocarcinoma, karsinoma sel skuamosa, dan large cell carcinoma. Adenocarcinoma merupakan subtype paling

umum, mencakup 40-50% dari kasus NSCLC. Kanker ini biasanya berkembang dari sel-sel epitel yang memproduksi lendir di paru-paru dan sering ditemukan di bagian perifer. Pada pasien non-perokok, adenocarcinoma lebih sering dikaitkan dengan mutasi EGFR dan ALK. Sementara itu, karsinoma sel skuamosa, yang mencakup sekitar 25-30% dari kasus, lebih sering ditemukan pada perokok dan biasanya berkembang di bronkus utama. Histopatologi karsinoma ini menunjukkan diferensiasi keratin yang khas. Large cell carcinoma, meskipun lebih jarang ditemukan, merupakan subtype yang mencakup tumor dengan karakteristik sel besar yang tidak sesuai dengan adenocarcinoma atau karsinoma sel skuamosa. Tumor ini cenderung lebih agresif, dengan prognosis yang buruk pada sebagian besar pasien. (Zhang ,et al.)

Secara klinis, NSCLC sering kali bermanifestasi dengan gejala yang berhubungan dengan metastasis pleura, terutama pada tahap lanjut. Salah satu komplikasi yang sering ditemukan adalah efusi pleura, yaitu akumulasi cairan di rongga pleura akibat penyebaran tumor. Efusi pleura dapat menyebabkan sesak napas, batuk kronis, dan nyeri dada pleuritik yang signifikan. Sekitar 15-20% pasien dengan NSCLC mengalami efusi pleura selama perjalanan penyakit. Selain itu, nyeri dada juga menjadi gejala umum, terutama pada pasien dengan metastasis pleura yang menyebabkan infiltrasi ke jaringan sekitarnya. Gambaran radiologis yang khas dari metastasis pleura pada MDCT thorax mencakup penebalan pleura, keberadaan nodul pleura, dan peningkatan volume efusi yang menjadi indikasi penting untuk evaluasi lebih lanjut. MDCT menjadi modalitas utama dalam mendeteksi metastasis pleura dengan sensitivitas tinggi, membantu dalam merencanakan pendekatan terapeutik yang optimal (Zhang ,et al.)

1.2.3.2. Kelainan Molekuler pada NSCLC

a) Karsinoma sel skuamosa (SCC)

Jenis tumor ini sering kali memiliki beberapa kelainan genetik, termasuk aktivasi beberapa onkogen (mis, SOX2, FGFR1, PIK3CA, EGFR, dan DDR2), dan inaktivasi gen penekan tumor (misalnya, TP53, dan p16INK4a) . SOX2 adalah faktor transkripsi yang dikodekan oleh gen yang terletak di 3q26.33. Protein ini terlibat dalam pemeliharaan sel punca embrionik dan induksi sel punca pluripoten dari berbagai jenis sel yang berbeda, dan memainkan peran penting dalam berbagai proses perkembangan, termasuk percabangan paru-paru. Protein SOX2 diekspresikan pada epitel bronkus normal dan lesi skuamosa preneoplastik

dan lebih sering terdeteksi pada SCC (90%) dibandingkan dengan adenokarsinoma (20%). Gen SOX2 diamplifikasi pada 20% SCC paru-paru, dan berhubungan dengan ekspresi berlebih protein. Amplifikasi SOX2 belum terdeteksi pada tumor paru dengan histologi adenokarsinoma. (Wistuba, 2012)

Dua kelainan molekuler yang relevan secara klinis telah diidentifikasi terjadi pada SCC: amplifikasi gen FGFR1 (kromosom 8p11-12), dan mutasi gen DDR2. Gen FGFR1 mengkode tirosin kinase (TK) transmembran dan diamplifikasi pada ~20% SCC dan hanya pada 1~3% adenokarsinoma. Mutasi TK lain, gen DDR2, terjadi pada ~ 4% SCC, dan belum pernah dilaporkan pada adenokarsinoma paru). Kanker paru dengan amplifikasi FGFR1 merespons inhibitor FGFR TK (TKI), dan kanker paru dengan mutasi DDR2 sensitif terhadap pengobatan dasatinib dan nilotinib (12). (Wistuba, 2012)

Patogenesis SCC menunjukkan bahwa kelainan genetic (delesi genetik, ketidakstabilan genetik, dan perubahan lainnya) dimulai pada epitel normal secara histologis

dan meningkat seiring dengan meningkatnya keparahan perubahan histologis, dan perubahan genetik tersebut mengikuti suatu urutan. Kelainan molekuler yang terkait dengan patogenesis awal SCC termasuk hilangnya alel pada beberapa daerah kromosom 3p dan 9p21 (p16 INK4a), hilangnya daerah kromosom 8p21-23, 13q14 (RB), dan 17p13 (TP53) (39) (Tabel 2). Selain itu, telah ditunjukkan bahwa metilasi p16 INK4a meningkat selama perkembangan lesi preneoplastik SC. (Wistuba, 2012)

b) Adenokarsinoma

Adenokarsinoma paru merupakan tumor yang secara histologis dan biologis heterogen. Sebagian besar adenokarsinoma (~ 90%) memiliki pola pertumbuhan histologis yang beragam, termasuk pola asinar, papiler, lepidic (bekas karsinoma bronkioloalveolar, BAC), mikropapiler, dan padat. Upaya untuk membangun Hubungan antara fitur histologis dan kelainan molekuler tidak berhasil. Selama dekade terakhir, kemajuan yang signifikan telah dicapai dalam karakterisasi kelainan molekuler adenokarsinoma paru. Sama halnya dengan SCC, adenokarsinoma paru menunjukkan inaktivasi gen penekan tumor yang sering terjadi, termasuk, antara lain, TP53, dan p16INK4a. Pengurutan DNA dari 188 adenokarsinoma paru termasuk 623 gen yang diketahui atau berpotensi terkait dengan kanker mengungkapkan lebih dari 1.000 mutasi somatik di seluruh

sampel, dan 26 gen bermutasi pada frekuensi yang sangat tinggi. Onkogen yang sering bermutasi termasuk TK (human epidermal growth factor receptor-2) HER2, beberapa gen reseptor ephrin (terutama EPHA3), reseptor faktor pertumbuhan endotel vaskular KDR, dan gen TK neurotropik (NTRK). (Wistuba, 2012)

Dalam dekade terakhir, adenokarsinoma paru yang timbul pada perokok yang tidak pernah atau perokok ringan telah terbukti ditandai dengan frekuensi yang jauh lebih tinggi dari serangkaian kelainan onkogen yang dapat ditargetkan, termasuk mutasi pengaktifan domain EGFR dan HER2 TK, serta translokasi EML4-ALK. Dua translokasi gen tambahan yang berpotensi menjadi target, KIF5B-RET (10p; 11q) (p11.22; q11-21) (17-19) dan ROS1-FIG (kromosom 6q22) (20), telah diidentifikasi pada adenokarsinoma paru dari perokok yang tidak pernah merokok dan yang pernah merokok. Kelainan genetik lain yang berpotensi menjadi target telah terdeteksi pada kedua histologi utama NSCLC, termasuk di antaranya, mutasi dan amplifikasi PIK3CA, amplifikasi MET (7q21-q31), mutasi AKT1 dan MAP2K1. (Wistuba, 2012)

Mutasi EGFR pada kanker paru terbatas pada empat exon pertama dari domain TK (exon 18 ~ 21), menjadi mutasi yang paling sering terjadi yaitu in-frame deletion pada exon 19 (44% dari semua mutasi) dan mutasi missense pada exon 21 (41% dari semua mutasi) (21,22). Selain itu, duplikasi/insersi in-frame yang terjadi pada exon 20 telah dijelaskan pada sekitar 5% kasus mutan, dan mutasi missense yang jarang terjadi terjadi di beberapa lokasi (21,22). Mutasi EGFR terjadi terutama pada adenokarsinoma (~15% hingga 48% vs. histologi NSCLC lainnya ~2%), dan lebih sering terjadi pada pasien yang tidak pernah merokok (54% vs. pasien yang pernah merokok 16%) dan pasien wanita (49% vs. pasien pria 19%) (21,22). Mutasi EGFR yang aktif berhubungan kuat dengan respons klinis terhadap TKI, dan saat ini merupakan kriteria paling penting untuk memilih pasien untuk terapi TKI EGFR pada kanker paru. Mutasi HER2 telah dideskripsikan terutama pada histologi adenokarsinoma (~2 hingga 4%) dan pasien dengan latar belakang etnis Asia Timur dan riwayat tidak pernah merokok. (Wistuba, 2012)

Translokasi EML4-ALK (2;5) (p23q35), dengan aktivasi ALK selanjutnya, telah terdeteksi pada ~6% adenokarsinoma paru. Translokasi ini terjadi terutama pada pasien dengan riwayat tidak pernah atau sedikit merokok, dan terkait dengan onset tumor yang masih muda. Tumor dengan translokasi EML4-ALK biasanya tidak memiliki mutasi EGFR dan KRAS (25-27).

Mutasi KRAS paling sering terjadi pada adenokarsinoma paru dibandingkan jenis histologi NSCLC lainnya, dan lebih sering ditemukan pada tumor dari pasien dengan riwayat merokok (~ 30%). Pada kanker paru, mutasi KRAS ditemukan pada kodon 12, 13 dan 61, dan mutasi tersebut (42% dari semua mutasi) terutama merupakan transversasi GGT ke TGT yang menghasilkan perubahan asam amino Glisin menjadi Sistein (29,30). Mutasi KRAS biasanya tidak terdeteksi pada tumor mutan EGFR, dan telah dikaitkan dengan tingkat respons yang rendah terhadap terapi EGFR-TKI (31). Onkogen BRAF dapat diaktifkan pada NSCLC, khususnya histologi adenokarsinoma (1~3%), oleh mutasi titik gen yang memengaruhi exon 11 dan 15 . (Wistuba, 2012)

Adenokarsinoma dapat didahului oleh atypical adenomatous hyperplasia (AAH) pada sel saluran napas perifer. Namun, struktur pernapasan dan jenis sel epitel spesifik yang terlibat dalam asal usul sebagian besar adenokarsinoma paru tidak diketahui. AAH adalah lesi parenkim diskrit yang timbul di alveoli dekat dengan bronkiolus terminal dan pernapasan. Karena ukurannya yang kecil, AAH sering kali merupakan temuan histologis yang tidak disengaja, tetapi dapat terdeteksi dengan jelas, terutama jika ukurannya 0,5 cm atau lebih besar. Meningkatnya MDCT untuk tujuan skrining telah menjadikan entitas adenocarcinoma menjadi salah satu diagnosis banding terpenting dari lesi perifer yang berisi udara (disebut "ground glass opacities"). Asal usul AAH masih belum diketahui, tetapi fenotipe diferensiasi yang berasal dari fitur imunohistokimia dan ultrastruktural menunjukkan asal dari sel nenek moyang saluran napas perifer, seperti sel Clara dan pneumosit tipe II adanya mutase KRAS (kodon 12) pada hingga 39% AAH, yang juga merupakan perubahan yang relatif sering terjadi pada adenokarsinoma paru. Mutasi EGFR telah terdeteksi pada beberapa kasus AAH yang menyertai adenokarsinoma perifer yang direseksi, menjadi bukti lebih lanjut bahwa yang mewakili lesi prekursor adenokarsinoma perifer. Struktur pernapasan dan jenis sel epitel spesifik yang terlibat dalam asal usul sebagian besar adenocarcinoma paru tidak diketahui, dan kandidatnya termasuk sel Clara, sel alveolar tipe II, dan sel epitel yang terletak di persimpangan antara bronkiolus terminal dan alveolus, yang disebut sel punca bronkioloalveolar (BASC). Selain itu, adenocarcinoma paru dapat timbul dari epitel bronkus atau bronkiolus, karena mutasi pengaktifan EGFR telah ditemukan pada epitel bronkus normal yang berdekatan dengan adenokarsinoma mutan EGFR pada 43% pasien. (Wistuba, 2012)

Tabel 2. Abnormalitas Histopatologi dan Molekuler pada Lesi Prekursor NSCLC

| Abnormality | Adenocarcinoma | Squamous cell carcinoma |
|------------------------------|--|---|
| Histopathology | | |
| Lesion | AAH | Squamous dysplasia and carcinoma <i>in situ</i> |
| Location | Lung parenchyma (peripheral) | Bronchial mucosa (central) |
| Molecular | | |
| Gene abnormalities | <i>KRAS</i> mutation <i>EGFR</i> mutation <i>p16</i> methylation | <i>TP53</i> LOH and mutation <i>SOX2</i> amplification <i>p16</i> methylation |
| Genetic instability | Low | Intermediate |
| LOH | Low | Intermediate |
| Chromosomal regions with LOH | 9p21, 17p/ <i>TP53</i> | 8p21-23, 9p21, 17p/ <i>TP53</i> |

NSCLC: non-small cell lung carcinoma, AAH: atypical adenomatous hyperplasia, LOH: loss of heterozygosity.

1.2.3.3 Metastasis Pleura pada *Non-Small Cell Lung Cancer*

Metastasis pada *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) umumnya terjadi melalui dua jalur utama, yaitu hematogen dan limfogen. Jalur hematogen memungkinkan sel-sel kanker menyebar melalui aliran darah menuju organ-organ target seperti otak, hati, tulang, dan adrenal. Proses ini dimulai dengan invasi sel kanker ke pembuluh darah di sekitar tumor primer, kemudian melanjutkan perjalanannya melalui sirkulasi sistemik. Kapasitas tumor untuk membentuk pembuluh darah baru melalui angiogenesis, yang dimediasi oleh faktor-faktor seperti VEGF, memainkan peran penting dalam proses ini. Sementara itu, penyebaran limfogen terjadi melalui sistem limfatik, di mana sel-sel kanker menyebar ke kelenjar getah bening regional, seperti yang ditemukan di mediastinum dan hilus paru-paru, sebelum akhirnya mencapai organ vital lainnya. Jalur ini sering menjadi indikator buruknya prognosis pada pasien NSCLC, mengingat keterlibatan kelenjar getah bening secara signifikan meningkatkan kemungkinan metastasis jauh. (Tamura T. et al.2014; Febriani A. Et al.2018)

Karakteristik histopatologi NSCLC juga memengaruhi pola metastasisnya. Adenocarcinoma, sebagai subtype paling umum, cenderung menyebar secara hematogen ke organ-organ jauh seperti otak dan tulang. Subtype ini memiliki afinitas terhadap pembuluh darah dan dikenal memproduksi faktor angiogenik seperti VEGF, yang mempercepat proses metastasis. Di sisi lain, karsinoma sel skuamosa cenderung menunjukkan invasi lokal dan menyebar melalui sistem limfatik, terutama karena tumor ini sering berkembang di bronkus utama dengan pertumbuhan yang lebih lokal. Large cell carcinoma, meskipun jarang, menunjukkan pola metastasis yang sangat agresif, baik melalui hematogen maupun limfogen. Selain itu, fitur histologis seperti invasi pleura dan pembentukan

emboli tumor di pembuluh darah atau limfatik juga mempercepat penyebaran kanker.(Tamura T. et al.2014; Febriani A. Et al.2018)

Faktor molekuler juga memainkan peran penting dalam mendukung proses metastasis pada NSCLC. Mutasi pada *epidermal growth factor receptor* (EGFR) menjadi salah satu yang paling signifikan, dengan mutasi seperti *exon 19 deletions* dan *L858R point mutations* yang mengaktifkan jalur sinyal seperti Ras-Raf-MAPK dan PI3K-AKT-mTOR. Jalur ini meningkatkan proliferasi sel kanker, motilitas sel, dan resistansi terhadap apoptosis, sehingga memungkinkan invasi tumor ke jaringan lain. Selain itu, overekspresi protein MMPs (matrix metalloproteinases) mendukung degradasi matriks ekstraseluler, yang memungkinkan migrasi sel kanker. Penurunan ekspresi E-cadherin, protein adhesi utama, juga mempermudah pelepasan sel kanker dari tumor primer. Interaksi mikrovesikel tumor dengan lingkungan mikro tumor turut berkontribusi dalam membentuk *pre-metastatic niche*, mempersiapkan organ target untuk menerima metastasis. Selain mutasi EGFR, faktor lain seperti KRAS, amplifikasi MET, dan ekspresi PD-L1 juga memainkan peran dalam mendukung penyebaran metastasis dan modifikasi respons imun.(Blakely et al. 2024; Leigh et al., 2024)

Pleura merupakan membran dinamis berlapis mesothelium yang terlibat dalam menjaga homeostasis dan merespons inflamasi pleura. Lingkungan mikro pleura sangat kompleks, termasuk stroma dan populasi sel imun heterogen. Evolusi metastasis pleura terjadi dalam tahap dinamis, yaitu kaskade invasi-metastasis di mana sel kanker secara berurutan mengalami transformasi tumor, invasi, ekstrasvasi, kelangsungan hidup dalam cairan pleura, dan kolonisasi metastasis dalam lingkungan mikro pleura. Sel mesothelial /*pleura mesothelial cell* (PMC) menutupi permukaan rongga thorax dan paru-paru, dan memainkan peran penting dalam pemeliharaan homeostasis pleura dengan mengendalikan transportasi cairan dan elektrolit, inisiasi dan resolusi peradangan, migrasi leukosit, fibrinolisis, dan pensinyalan seluler. Perubahan pada imunitas bawaan dan adaptif telah terbukti berkontribusi pada patogenesis metastasis kanker. (Wu, 2023)

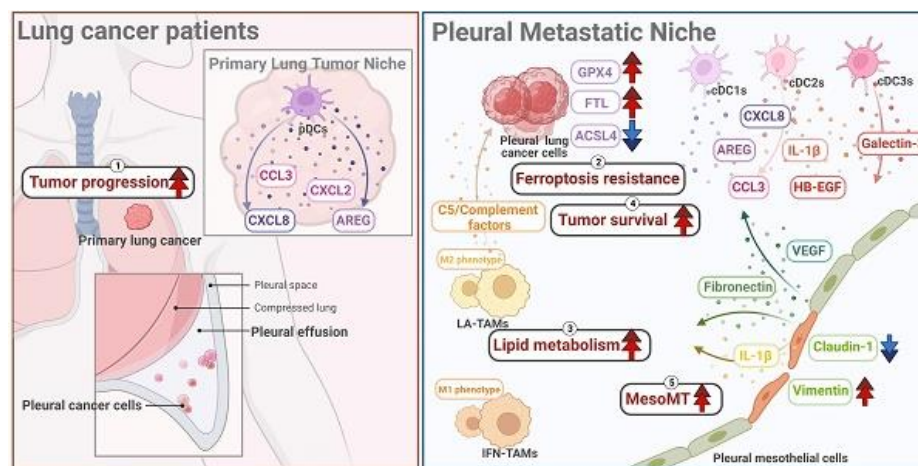
PMC telah terbukti mengubah fenotipe mereka dari fenotipe epitel menjadi fenotipe profibrotik sebagai respons terhadap berbagai faktor terlarut selama patogenesis, seperti inflamasi. Selama konversi fenotipe, suatu proses yang dikenal sebagai transisi mesotel ke mesenkim (MesoMT), sel-sel mesotel mengekspresikan α -aktin otot polos (α -SMA) dan vimentin, dan mengeluarkan

protein matriks ekstra seluler (ECM) seperti kolagen I dan fibronektin. Lebih jauh lagi, sel-sel mesotel dengan ekspresi ICAM1 dan VEGF yang meningkat telah diamati di rongga pleura yang berkontribusi terhadap angiogenesis dan pembentukan efusi pleura ganas. Sebagian besar studi fungsional telah difokuskan pada mekanisme penyebaran peritoneum pada kanker. Semakin banyak bukti telah menunjukkan bahwa sel-sel mesotel peritoneum menjalani MesoMT selama penyebaran peritoneum pada kanker usus besar, lambung, ovarium, dan pankreas. Vesikel ekstraseluler yang berasal dari adenocarcinoma paru yang mengandung miR-21 telah dilaporkan menginduksi MesoMT pra-metastasis penyebaran di rongga pleura. Kadar Tenascin C (TNC), ICAM1, dan VEGFA yang lebih tinggi semakin mendukung bahwa mereka terlibat dalam metastasis pleura pada kanker paru. Percobaan in vitro mengungkapkan bahwa sel kanker paru-paru merangsang sel mesothelial untuk menjalani MesoMT. Secara keseluruhan, data ini memberikan bukti konsep bahwa perubahan sel mesothelial berkontribusi terhadap patogenesis penyakit yang mematikan ini, metastasis pleura, mungkin melalui modulasi MesoMT. (Wu., 2023)

Mekanisme seluler dan molekuler metastasis spesifik pleura pada kanker sebagian besar masih belum jelas. Pelepasan ECM telah terbukti menyebabkan peningkatan spesies oksigen reaktif yang signifikan, yang mengakibatkan ferroptosis sel kanker selama metastasis. Penelitian terbaru telah memberikan bukti bahwa hipersensitivitas intrinsik sel kanker terhadap ferroptosis mendorong metastasis limfatik. Praperawatan melanoma dengan inhibitor kimia untuk ferroptosis mengakibatkan metastasis yang lebih besar melalui darah tetapi tidak melalui sistem limfatik pada model hewan, yang menunjukkan bahwa regulasi ferroptosis dapat menentukan rute metastasis. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa asam lemak tak jenuh ganda teroksidasi, yang dapat menyebabkan ferroptosis, meningkat pada efusi pleural malignan, yang menunjukkan bahwa resistensi ferroptosis diperlukan untuk metastasis pleura. (Wu., 2023)

Presentasi antigen yang cacat merupakan mekanisme utama untuk menghindari kekebalan tubuh dan juga berkontribusi terhadap kegagalan imunoterapi pada keganasan. Sel imun bawaan, termasuk makrofag dan sel dendrit, merupakan antigen presenting cell utama sebagai garis pertahanan pertama terhadap organisme eksotis dengan menyerap antigen eksogen. Penanda khusus subset baru-baru ini telah diidentifikasi, termasuk lipid-

associated tumor-associated macrophages (LA-TAM) STAB1+TREM2^{high} yang berasal dari monosit pada kanker lambung, kolorektal, paru-paru, dan payudara. LA-TAM telah diusulkan untuk menghambat kekebalan antitumor dan dapat meningkatkan perkembangan tumor, karena katabolisme lipid dikaitkan dengan fungsi immunosupresi dan toleransi imun, sedangkan anabolisme lipid dikaitkan dengan inflamasi pada makrofag. Sebagai modulator dan efektor respons imun bawaan, aktivasi komplemen tidak hanya memberikan perlindungan terhadap patogen, tetapi juga berpartisipasi dalam tumorigenesis. Aktivasi komplemen telah terlibat sebagai pendorong pertumbuhan tumor dan metastasis dalam lingkungan mikro tumor. Blokade sumbu C3 atau C5a-C5AR1 terbukti mengganggu pertumbuhan kanker dan metastasis tulang kanker paru-paru. (Wu., 2023)



Gambar 7. Patogenitas metastasis paru di rongga pleura (Wu., 2023)

Penelitian yang terus berkembang menunjukkan bahwa kombinasi dari jalur penyebaran, karakteristik histopatologi, dan faktor molekuler ini memberikan wawasan mendalam tentang kompleksitas mekanisme metastasis NSCLC. Pemahaman ini membuka peluang untuk pengembangan terapi yang lebih efektif dan terfokus pada target molekuler yang relevan. (Leigh, Akamatsu et al., 2024)

1.2.4 Mutasi Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) pada pasien Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Mutasi pada gen *epidermal growth factor receptor* (EGFR) adalah salah satu perubahan genetik paling signifikan dalam Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), khususnya pada adenokarcinoma paru. EGFR adalah reseptor tirosin kinase yang berperan penting dalam regulasi proliferasi sel, migrasi, diferensiasi, dan penghindaran apoptosis. Mutasi yang terjadi pada domain kinase EGFR

menyebabkan aktivasi jalur sinyal yang tidak terkendali, yang mengarah pada perkembangan tumor dan penyebarannya. Dua jenis mutasi utama yang ditemukan adalah *exon 19 deletion* dan *exon 21 L858R point mutation*, yang masing-masing menyumbang sekitar 45% dan 40% dari total mutasi EGFR pada NSCLC. Mutasi *exon 19 deletion* melibatkan penghapusan beberapa asam amino penting yang menghambat kontrol negatif pada domain kinase, sehingga reseptor menjadi aktif secara konstitutif. Sebaliknya, mutasi *exon 21 L858R* disebabkan oleh substitusi leucine dengan arginine pada posisi 858, yang juga memfasilitasi aktivasi berlebihan reseptor EGFR. (Padinharayil, H., et al.,2023)

Mutasi ini tidak hanya sering ditemukan pada pasien Asia dan perempuan, tetapi juga pada pasien non-perokok atau mereka yang memiliki riwayat paparan karsinogen lingkungan lainnya. Keberadaan mutasi EGFR memberikan implikasi terapeutik yang signifikan, terutama karena tumor dengan mutasi ini sangat responsif terhadap terapi inhibitor tirosin kinase (TKI) generasi pertama seperti gefitinib dan erlotinib, serta inhibitor generasi kedua dan ketiga seperti afatinib dan osimertinib. Terapi ini bekerja dengan menghambat domain kinase EGFR yang bermutasi, sehingga mengurangi proliferasi dan penyebaran tumor. (Padinharayil et al,2023)

Fenotipe tumor dengan mutasi EGFR memiliki karakteristik yang lebih agresif dan pola metastasis yang khas dibandingkan tumor tanpa mutasi ini. Studi menunjukkan bahwa tumor EGFR-positif cenderung memiliki kemampuan invasi yang lebih tinggi, yang sebagian besar dimediasi oleh jalur sinyal downstream seperti Ras/Raf/MEK/ERK dan PI3K/AKT/mTOR. Aktivasi jalur ini tidak hanya meningkatkan proliferasi, tetapi juga memungkinkan sel tumor untuk menghindari mekanisme apoptosis. Selain itu, tumor dengan mutasi EGFR sering kali menunjukkan kecenderungan metastasis ke organ spesifik, seperti pleura, otak, dan tulang. Mutasi *exon 19 deletion* secara signifikan dikaitkan dengan metastasis pleura, yang sering muncul dalam bentuk efusi pleura masif atau nodul pleura yang terdeteksi melalui MDCT thorax. Sebaliknya, mutasi *exon 21 L858R* memiliki hubungan erat dengan metastasis otak, yang disebabkan oleh kemampuannya melintasi sawar darah-otak lebih efektif dibandingkan subtipe lain. (Padinharayil, H., et al., 2023)

Selain pola metastasis, mutasi EGFR juga memengaruhi respons terhadap terapi dan prognosis pasien. Tumor dengan mutasi EGFR sering kali menunjukkan peningkatan *progression-free survival* (PFS) dan *overall survival* (OS) ketika

diobati dengan TKI. Namun, resistansi terhadap TKI, terutama melalui mutasi sekunder seperti *T790M*, menjadi tantangan klinis yang signifikan. Mutasi *T790M*, yang terjadi pada sekitar 50% pasien yang mengalami resistansi, mengubah struktur domain kinase sehingga mengurangi afinitas TKI generasi pertama dan kedua. Untuk mengatasi resistansi ini, osimertinib, sebagai TKI generasi ketiga, dirancang untuk menargetkan mutasi *T790M* dan telah menunjukkan hasil klinis yang luar biasa baik dalam memperpanjang PFS maupun mengontrol metastasis otak dan pleura. Selain itu, studi menunjukkan bahwa kombinasi TKI dengan agen imunoterapi atau terapi anti-angiogenik dapat memberikan keuntungan klinis tambahan pada pasien dengan resistansi.

Mutasi EGFR juga digunakan sebagai biomarker untuk stratifikasi pasien dalam penelitian dan pengobatan NSCLC. Selain sebagai target molekuler utama dalam terapi, keberadaan mutasi ini juga memberikan wawasan penting tentang perjalanan penyakit. Misalnya, tumor dengan mutasi EGFR cenderung memiliki sifat invasif yang lebih besar, yang mencerminkan kebutuhan untuk pemantauan ketat melalui imaging radiologi seperti MDCT atau PET-CT. Studi mendukung bahwa deteksi dini dan penilaian pola metastasis spesifik dapat membantu optimalisasi pengelolaan pasien, terutama pada kasus metastasis pleura yang membutuhkan terapi paliatif tambahan seperti drainase efusi atau pleurodesis. (Irodi, Hussein et al., 2023)

Secara keseluruhan, mutasi EGFR adalah salah satu elemen kunci dalam patogenesis dan manajemen NSCLC. Implikasinya tidak hanya pada terapi bertarget yang telah merevolusi pengobatan kanker paru, tetapi juga dalam memahami pola metastasis spesifik yang dapat membantu pengembangan pendekatan diagnostik dan terapeutik yang lebih presisi. Ke depan, penelitian lebih lanjut tentang kombinasi terapi untuk mengatasi resistansi, serta pengembangan agen baru yang mampu menargetkan mutasi langka pada EGFR, diharapkan dapat meningkatkan hasil klinis pasien NSCLC. (Irodi, Hussein et al., 2023)

1.2.5 Analisis Metastasis pasien NSCLC dan Status Mutasi EGFR

Mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) merupakan salah satu penggerak molekuler utama dalam Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) dan memainkan peran penting dalam menentukan pola metastasis. Studi terdahulu menunjukkan bahwa pasien dengan mutasi EGFR, seperti *exon 19 deletion* dan *exon 21 L858R point mutation*, lebih rentan terhadap metastasis ke pleura

dibandingkan dengan pasien tanpa mutasi. Hal ini dikarenakan mutasi EGFR meningkatkan aktivitas jalur sinyal pro-onkogenik seperti *PI3K-AKT-mTOR* dan *Ras-Raf-MAPK*, yang mempercepat proliferasi tumor dan mendukung mikrolingkungan metastatik. Menurut penelitian oleh Leigh et al. (2024), pasien EGFR-positif menunjukkan tingkat metastasis pleura yang lebih tinggi dibandingkan subpopulasi lainnya dalam NSCLC. Temuan ini didukung oleh Padinharayil et al. (2023), yang mencatat bahwa ekspresi VEGF lebih tinggi pada pasien dengan mutasi EGFR, yang berkontribusi pada angiogenesis dan invasi pleura.^{4,10} Studi yang dilakukan oleh Yang et al. (2024) juga mencatat bahwa pasien dengan mutasi EGFR memiliki kecenderungan untuk penyebaran hematogen dan limfogen ke pleura, terutama pada tahap lanjut penyakit. (Leigh et al.,2024 , Padinharayil et al.,2023)

Secara radiologis, pasien dengan mutasi EGFR memiliki pola metastasis pleura yang lebih khas dibandingkan dengan pasien tanpa mutasi ini. Penelitian oleh Hussein et al. (2012) menunjukkan bahwa nodul pleura multipel dengan distribusi difus lebih sering ditemukan pada pasien EGFR-positif dibandingkan pasien tanpa mutasi EGFR, yang cenderung menunjukkan nodul tunggal atau tidak adanya nodul sama sekali. Penebalan pleura yang signifikan dan respons kuat terhadap kontras pada MDCT thorax adalah karakteristik lain dari metastasis pleura pada pasien dengan mutasi EGFR. Selain itu, studi oleh Harrison et al. (2020) menyatakan bahwa pasien EGFR-positif cenderung memiliki penebalan pleura yang lebih luas, sering kali melibatkan pleura parietal dan viseral, dibandingkan dengan pasien EGFR-negatif.^{5,13} Penelitian yang lebih baru oleh Kalwat et al. (2024) menunjukkan bahwa keterlibatan pleura pada pasien EGFR-positif juga sering kali bersifat bilateral, mencerminkan invasi difus tumor ke ruang pleura. (Hussein et al 2011.,Harrison et al.,Kalwat et al.)

Mutasi pada gen Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) memiliki dampak mendalam terhadap pola penyebaran metastasis pada pasien Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EGFR, yang merupakan reseptor tirosin kinase, berperan dalam regulasi proliferasi sel, diferensiasi, dan apoptosis. Ketika terjadi mutasi, seperti *exon 19 deletion* atau *L858R point mutation*, fungsi EGFR menjadi disregulasi, menghasilkan proliferasi sel kanker yang tidak terkendali serta kemampuan invasi dan metastasis yang lebih tinggi. Penelitian menunjukkan bahwa pasien NSCLC dengan mutasi EGFR lebih cenderung mengalami metastasis ke pleura dibandingkan dengan mereka tanpa mutasi tersebut. Jalur

metastasis ini, terutama melalui hematogen dan limfogen, melibatkan perubahan mikroenvironment pleura, yang menciptakan kondisi ideal untuk invasi sel kanker. (Chen Y et al.,2020)

Efusi pleura maligna (EPM) didefinisikan sebagai akumulasi sejumlah besar eksudat di cavum pleura disertai dengan adanya sel-sel maligna atau jaringan tumor. Mayoritas disebabkan oleh penyakit metastasis kanker paru-paru dan kanker payudara (50-65%). Mesothelioma merupakan jenis tumor pleura primer yang paling umum dan menyebabkan EPM pada lebih dari 90% kasus (Arnawan, et al.,2022)

Selain itu, pasien dengan mutasi EGFR cenderung mengalami efusi pleura dengan volume yang lebih signifikan. Volume efusi pleura yang lebih besar pada EGFR-positif mungkin mencerminkan peningkatan permeabilitas vaskular yang dimediasi oleh faktor angiogenik, seperti VEGF, yang sering ditemukan pada kasus NSCLC dengan mutasi EGFR. Gambaran ini tidak hanya mengindikasikan tingkat keparahan metastasis pleura tetapi juga memberikan wawasan tentang mekanisme molekuler yang mendasari penyakit. Dalam beberapa penelitian, volume efusi pleura yang lebih besar pada pasien EGFR-positif telah dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk, karena hal ini mencerminkan keterlibatan tumor yang lebih luas di rongga pleura. (Han X. et al.)

Sebanyak 47,3% pasien NSCLC dengan metastasis pada saat diagnosis. Metastasis jauh adalah penyebab utama sebagian besar kematian akibat kanker. NSCLC bermetastasis ke otak (47%), tulang (36%), hati (22%), kelenjar adrenal (15%), rongga dada (11%), kelenjar getah bening jauh (10%), dan organ lain (kurang dari 5%), yang menyebabkan kelangsungan hidup yang lebih pendek (7,8). Metastasis tampaknya merupakan proses acak, yang belum dapat dikualifikasikan dengan baik. Beberapa peneliti mengemukakan pendapat bahwa pendorong onkogenik, seperti reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), limfoma kinase anaplastik (ALK), dan reseptor proto-onkogenik ROS1 tirosin kinase, dapat menginduksi metastasis (9-12). Penghambat tirosin kinase EGFR (TKI) efektif dalam mengobati NSCLC dengan mutasi EGFR. Namun, beberapa pasien mungkin mengalami mutasi yang menggantikan metionin dengan treonin pada posisi asam amino 790 (T790M) setelah diobati dengan TKI generasi pertama (13). Mutasi T790M menghambat TKI generasi pertama ke tempat pengikatannya, dan resistensi terhadap TKI generasi pertama muncul. Beberapa ulasan telah mengilustrasikan hubungan antara T790M dan perkembangan

resistensi terhadap TKI generasi pertama (14,15). Apakah pasien dengan mutasi T790M lebih mungkin mengalami metastasis masih belum diketahui. Lokasi metastasis termasuk otak, hati, tulang, paru kontralateral, pleura, efusi pleura, kelenjar adrenal, perikardium, rongga abdomen, jaringan subkutan, dan kelenjar getah bening di daerah leher rahim, retroperitoneal, dan inguinal. Untuk analisis, selain otak, hati, dan tulang, kami membagi situs lainnya menjadi dua bagian: metastasis intrapulmoner (kontralateral paru, pleura, efusi pleura) dan metastasis situs lainnya (kelenjar adrenal, perikardium, rongga perut, jaringan subkutan, dan kelenjar getah bening). Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa adenokarsinoma paru positif ALK sering terjadi dengan metastasis kelenjar getah bening ekstensif, retraksi pleura, efusi pleura, dan metastasis jauh. Di antara mereka, metastasis jauh pada pasien positif ALK didukung oleh penelitian Chen Yu dkk., meskipun kami tidak menemukan Hubungan yang signifikan antara kepositifan ALK dan fitur CT lainnya, yang mungkin disebabkan oleh ukuran sampel yang kecil pada penelitian saat ini. (Chen Y. et al., 2020)

Untuk pasien dengan kanker paru metastasis, sebagian besar metastasis terjadi sebelum diagnosis, yang mengindikasikan bahwa metastasis terkait dengan mutasi pendorong, seperti mutasi positif EGFR atau mutasi T790M, tetapi tidak pada waktu kelangsungan hidup. Pasien kanker paru dengan mutasi T790M lebih mungkin bermetastasis sebelum diagnosis. Dari hasil penelitian kami, di mana pun kanker bermetastasis, waktu metastasis sebagian besar terkonsentrasi sebelum diagnosis atau dalam dua bulan pertama setelah diagnosis. Bahkan, pada pasien yang hidup lebih lama, metastasis terjadi sebelum diagnosis atau dalam dua bulan pertama setelah diagnosis. Meskipun semua pasien ini menerima terapi yang ditargetkan, waktu metastasis tampaknya tidak terkait dengan masa hidup yang lebih lama. Berdasarkan penelitian kami, kami menemukan bahwa pasien NSCLC dengan T790M memiliki insiden metastasis yang lebih tinggi. (Chen Yu et al, 2020)

1.2.6 Pencitraan Radiologi pada *Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*

Radiologi memegang peranan sentral dalam diagnosis dan evaluasi *Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)*, terutama melalui penggunaan modalitas pencitraan yang canggih seperti *Multidetector Computed Tomography (MDCT)*, dan *Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT)*. Modalitas MDCT telah lama menjadi landasan utama dalam penilaian lesi paru, memberikan

informasi tentang ukuran, lokasi, serta karakteristik massa atau nodul di parenkim paru. Dengan resolusi spasial yang baik, MDCT memungkinkan identifikasi invasi lokal tumor ke struktur di sekitarnya, termasuk dinding toraks, mediastinum, dan diafragma. Di sisi lain, PET-CT, yang menggabungkan anatomi detail dari CT dengan aktivitas metabolik berbasis fluorodeoxyglucose (FDG), menawarkan kemampuan untuk mendeteksi metastasis jauh, bahkan pada lesi yang sangat kecil dan metabolik aktif. Keunggulan PET-CT ini terutama penting dalam menilai staging NSCLC, membantu membedakan lesi jinak dari ganas, serta mengevaluasi respon terhadap terapi. (Padinharayil, H. Et al.2023)

MDCT thorax, sebagai pengembangan dari teknologi CT, telah meningkatkan kemampuan deteksi dan karakterisasi NSCLC secara signifikan. Keunggulan utama MDCT terletak pada kemampuannya untuk memvisualisasikan anatomi thorax dengan sangat detail, termasuk struktur pleura, pembuluh darah mediastinum, dan jaringan lunak sekitarnya. Pada pasien NSCLC, MDCT sangat andal dalam mendeteksi metastasis pleura, yang sering kali sulit diidentifikasi dengan modalitas lain. Penebalan pleura yang minimal, keberadaan nodul pleura, atau efusi pleura kecil dapat dengan mudah divisualisasikan dengan MDCT. Modalitas ini juga memungkinkan evaluasi volumetrik, yang dapat digunakan untuk memantau progresi penyakit atau respon terapi secara lebih akurat. (Padinharayil, H. Et al. 2023)

Sebagai tambahan, MDCT dapat digunakan dalam kombinasi dengan modalitas lain seperti PET-CT untuk memberikan penilaian staging yang lebih komprehensif. Misalnya, meskipun PET-CT unggul dalam mendeteksi metastasis jauh melalui aktivitas metabolik, MDCT memberikan informasi anatomi yang lebih rinci, yang penting untuk mengevaluasi invasi lokal tumor ke pleura atau mediastinum. Kombinasi kedua modalitas ini memungkinkan penilaian yang lebih akurat, baik untuk diagnosis awal maupun untuk monitoring pasien selama perjalanan penyakit. Dalam praktik klinis, pendekatan integratif ini semakin banyak digunakan untuk mengoptimalkan hasil bagi pasien dengan NSCLC. (Yang et al.,2021)

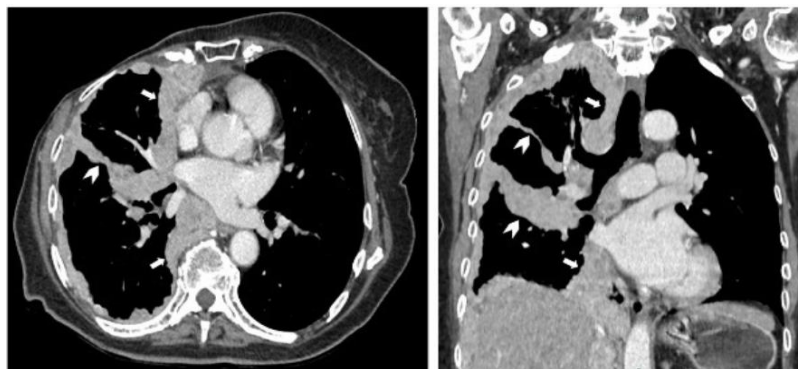
1.2.6.1 Temuan Radiologi Metastasis Pleura pada MDCT Thorax

a. Penebalan Pleura dengan Intensitas Kontras

Metastasis pleura merupakan komplikasi lanjut pada pasien kanker paru, terutama pada jenis non-small cell Lung Cancer (NSCLC). MDCT (Multidetector

Computed Tomography) menjadi modalitas pencitraan yang sangat andal dalam mendeteksi dan mengevaluasi metastasis pleura karena resolusi spasial yang tinggi dan kemampuan untuk menampilkan peningkatan kontras secara rinci. Gambaran radiologis metastasis pleura mencakup penebalan pleura, keberadaan nodul pleura, dan efusi pleura masif, yang sering kali menjadi parameter penting untuk diagnosis dan penilaian prognosis pasien. Di bawah ini proses lainnya mencakup penebalan pleura, keberadaan nodul pleura, dan efusi pleura massif. (Lee et. al,2023)

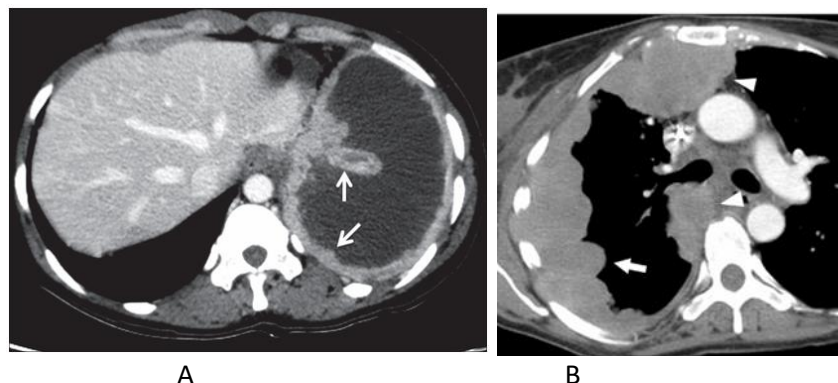
Penebalan pleura biasanya dikategorikan sebagai difus atau fokal, dengan pola nodular sering ditemukan pada metastasis ganas. Distribusi nodul ini sering terjadi secara multifokal, dengan keterlibatan pleura parietal atau visceral. Lesi ini menunjukkan pengambilan kontras yang tidak merata pada MDCT dengan kontras, mencerminkan angiogenesis abnormal yang menjadi ciri khas kanker metastasis. (Lee et. al,2023)



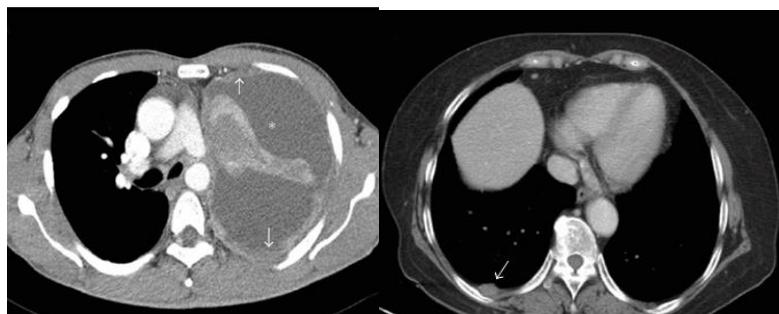
Gambar 8. Metastasis pleura: Pemindaian CT kontras aksial yang penebalan pleura circumferential pada hemithorax kanan yang melibatkan mediastinal pleura (panah) dan fissure interlobaris (kepala panah) pada pasien kanker payudara post mastectomy (Butnian et al, 2021)

Penebalan pleura yang tidak teratur, sering kali disertai peningkatan intensitas kontras pada MDCT setelah administrasi media kontras. Penebalan ini mencerminkan proliferasi tumor di sepanjang permukaan pleura, yang diperkuat oleh proses angiogenesis lokal. Penebalan pleura dapat terlokalisasi atau bersifat difus, dengan ketebalan >1 cm sering kali mengindikasikan malignansi dibandingkan kondisi inflamasi seperti pleuritis. Peningkatan intensitas kontras pada pleura disebabkan oleh hipervaskularisasi tumor, yang menjadi ciri khas infiltrasi pleural oleh metastasis. MDCT juga mampu membedakan antara penebalan pleura parietalis dan visceralis, di mana keterlibatan pleura parietalis

dengan pola nodular lebih sering dikaitkan dengan keganasan (Yang M, et al.,2021)



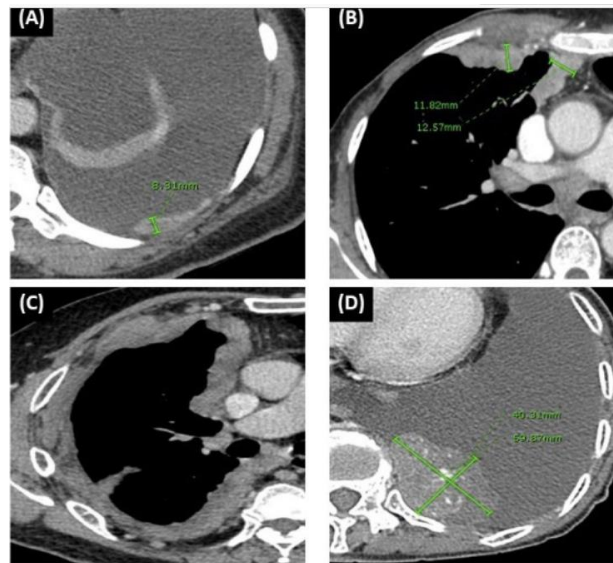
Gambar 9. Metastasis pleura (A) Pemindaian CT kontras aksial yang menunjukkan penebalan pleura nodular (panah) yang melibatkan pleura kosta dan mediastinum dengan efusi pleura ganas dalam kasus adenocarcinoma ovarium metastatik. (B) Temuan CT penebalan pleura yang spesifik untuk malignancy: penebalan pleura sirkumferensial dan nodular (panah), penebalan pleura parietal >1 cm, dan keterlibatan permukaan pleura mediastinum (panah) (Ahmed R., et al., Lee, et al.,2023)



Gambar 10. Metastasis pleura dengan sejumlah besar efusi (*) dan penebalan pleura yang menyebar (panah) pada pasien dengan EGFR wild type. (a) Nodularitas fokal (panah) tanpa efusi pleura pada pasien dengan substitusi L858R pada ekson 21 (b) (Na II et al, 2011)

Butnian dkk, mengklasifikasikan penebalan pleura dalam 4 pola, sebagai berikut: 1) thin/ tipis, 2) thick/tebal/nodular, 3) circumferential/ melingkar, atau 4) massa pleura. Penebalan pleura thin/tipis didefinisikan sebagai penebalan pleura yang *smooth* dengan ketebalan maksimal pada pemindaian axial kurang dari 1 cm, dan tidak melibatkan lebih dari 3/4 hemithoraks pada pemindaian axial. Penebalan pleura tebal/nodular didefinisikan sebagai penebalan pleura dengan ketebalan maksimal lebih besar dari 1 cm, tetapi kurang dari 3 cm, dan tidak melibatkan lebih dari 3/4 hemithoraks pada pemindaian aksial atau nodul pleura yang terpisah. Penebalan pleura sirkumferensial didefinisikan sebagai penebalan pleura terus menerus yang melibatkan lebih dari 3/4 hemithoraks pada pemindaian axial. Massa pleura didefinisikan sebagai lesi pleura dengan *short axis* yang lebih besar dari 3 cm pada CT scan axial (Gambar 2.10). Lokasi penebalan pleura

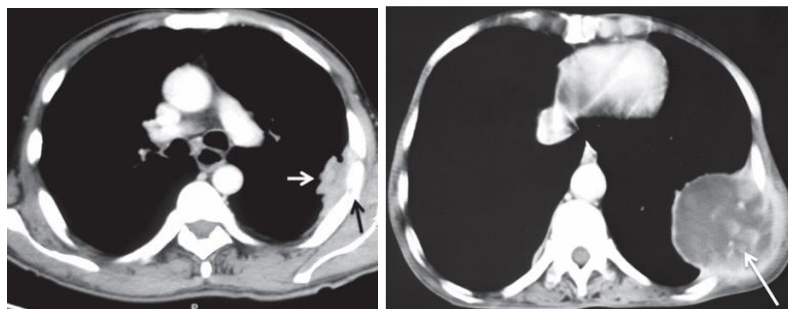
termasuk perifer, mediastinum, aspek diafragma pleura, atau keterlibatan fisura interlobar. (Butnian et al, 2021)



Gambar 11 Axial MDCT scan menunjukkan empat pola penebalan pleura. (A) Penebalan pleura tipis(B) Penebalan pleura tebal/nodular (C) Penebalan pleura sirkumferensial (D) Massa pleura (Butnian et al, 2021)

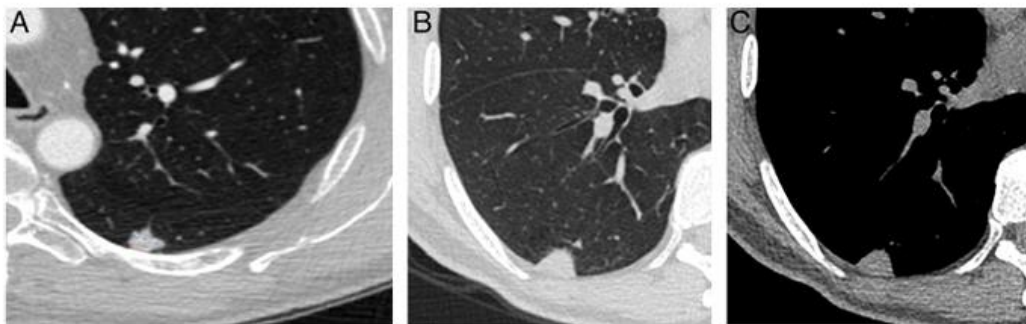
b. Nodul Pleura

Adenokarsinoma lebih sering menyebabkan metastasis pleura dibandingkan dengan jenis histologis kanker lainnya. Metastasis ini paling sering berasal dari tumor pada paru-paru, payudara, limfoma, dan ovarium. Selain itu thymoma invasif juga dapat melibatkan pleura. Pada pemeriksaan radiologi, efusi pleura adalah temuan yang paling umum. Penebalan pleura difus atau nodular fokal dapat terlihat. Peningkatan penyerapan ^{18}F -FDG pada PET-CT terlihat pada penebalan pleura dan efusi yang ganas. Pada gambar dibawah ini menunjukkan metastasis pleura dimana pemindaian CT axial dengan kontras menunjukkan jaringan lunak berbasis pleura yang menyangat heterogen (panah putih) dengan destruksi tulang rusuk (panah hitam) pada metastasis pleura. (Sureka B et al,2013)



Gambar 12. Metastasis pleura: Pemindaian CT kontras aksial menunjukkan lesi massa berbasis pleura yang meningkat secara heterogen (panah) di hemitoraks kiri dengan perluasan ekstratoraks dalam kasus adenocarcinoma metastasis. (Hussein et al.,2011)

Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa nodul subsolid yang menempel pada pleura costal dengan ukuran kurang dari 10,0 mm dan berbentuk lentikular, oval, setengah lingkaran, atau segitiga dengan tepi halus bersifat jinak pada skrining low dose CT untuk kanker paru. Namun, studi tersebut tidak memasukkan nodul yang menempel pada pleura mediastinal dan diafragma. Dalam studi lain berpendapat bahwa nodul yang menempel pada pleura, broad base pada pleura merupakan indikator lesi jinak. Namun, tidak ada penelitian lebih lanjut nodul jinak dan ganas ini karena jumlah sampel yang kecil. Oleh karena itu, karakteristik yang digunakan untuk mengidentifikasi jinak atau ganas suatu nodul paru dengan keterlibatan pleura ini masih relatif terbatas. (Jiang, et al, 2023)



Gambar 13. SPAN (solid pleura-attached nodules) dengan dasar sempit atau lebar dan hubungan nodul-pleura tipe I. a Seorang laki-laki berusia 59 tahun dengan SPAN lobus bawah kiri berlobulus yang dikonfirmasi sebagai adenocarcinoma invasif. Pada gambar CT aksial dengan potongan nodul maksimum, panjang-R didefinisikan sebagai rasio panjang antarmuka nodul-pleura (garis putus-putus merah) terhadap ukuran nodul (garis putus-putus biru). Panjang-R-nya adalah 0,36, yang menunjukkan dasar yang sempit. Hubungan nodul-pleura adalah tipe I (nodul menempel pada pleura normal tanpa infiltrasi lemak ekstrapleura). b, c Seorang laki-laki berusia 49 tahun dengan SPAN lobus bawah kanan yang dikonfirmasi sebagai lesi jinak selama tindak lanjut. Pada gambar CT aksial dengan potongan nodul maksimum, panjang R-nya adalah 1, yang menunjukkan dasar yang luas, dan hubungan nodul-pleura juga tipe I. (Jiang et al. 2023)

c. Efusi Pleura

Efusi pleura merupakan salah satu manifestasi paling umum dari metastasis pleura, yang sering kali menjadi alasan utama pasien mencari evaluasi medis. Pada MDCT, efusi pleura masif terlihat sebagai akumulasi cairan besar di rongga pleura, sering kali menyebabkan pergeseran struktur mediastinum. Dalam konteks metastasis pleura, efusi biasanya disebabkan oleh sekresi cairan oleh tumor atau gangguan aliran limfatik akibat obstruksi pleural oleh sel-sel tumor. Efusi pleura masif tanpa penyebab jelas, seperti gagal jantung atau infeksi, merupakan petunjuk penting menuju diagnosis metastasis. Pencitraan MDCT dapat menunjukkan karakteristik tambahan, seperti penebalan septa pleura dan

kehadiran debris atau flokulasi dalam cairan, yang menjadi tanda khas efusi pleura ganas. (Aggarwal A. Et al.,2022)

Berdasarkan penelitian oleh Aggarwal et al., efusi pleura eksudatif terlihat pada kondisi patologi yang menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, termasuk peradangan, keganasan, infeksi dan thromboemboli. Nilai maksimum atenuasi rata-rata yang pada penelitian yang diamati pada efusi eksudatif adalah 14,9 HU dan nilai minimum adalah -4,6 HU. Kisaran rata-rata atenuasi pada kasus efusi pleura transudatif adalah dari -4,1 hingga 7,8 HU. (Aggarwal A. Et al. 2022)

Jumlah efusi pleura dibagi menjadi tiga kelompok berdasarkan penilaian visual: small, moderate, and large. Small effusion didefinisikan sebagai efusi yang menempati kurang dari 1/3 hemithorax; moderate effusion didefinisikan sebagai efusi yang menempati lebih dari 1/3, tetapi kurang dari 2/3 hemithorax; dan large effusion didefinisikan sebagai efusi yang menempati lebih dari 2/3 hemithorax. Butnian dkk., menyatakan bahwa tidak ada perbedaan signifikan terhadap jumlah efusi pleura pada kelompok keganasan primer di pleura dan metastasis pleura karena kanker paru primer. (Butnian et al, 2021)

Limfadenopati hilar dan mediastinum lebih sering dikaitkan karena adanya nodus limfatik yang mungkin disebabkan oleh kanker paru primer dan metastasis paru yang berdampingan pada kelompok metastasis pleura karena drainase limfatik pleura sebagai sistem yang kompleks. Kontak pleura viseral dan parenkim paru melalui drainase pembuluh limfatik di septa interlobularis menuju hilar pulmonalis dan mediastinum. Sebaliknya, pleura parietal mengalir ke arah stasiun kelenjar getah bening yang berbeda, seperti kelenjar getah bening mammae internal dan kelenjar getah bening kardiofrenik. (Butnian et al, 2021)

1.2.6.2 Analisis Kuantitatif dan Kualitatif Temuan Radiologi Metastasis Pleura

Efusi pleura pada pasien NSCLC yang disebabkan oleh metastasis sering kali bersifat masif, menunjukkan cairan dengan karakteristik yang heterogen, seperti tingginya kadar protein atau keberadaan komponen hemoragik. Efusi pleura ini sering menjadi indikator penting adanya metastasis ganas, terutama bila disertai dengan penebalan pleura dan nodul. Sensitivitas MDCT untuk mendeteksi penebalan pleura dan efusi sangat tinggi, menjadikannya modalitas utama dalam evaluasi pasien dengan dugaan metastasis pleura. Temuan ini juga penting dalam membedakan kondisi jinak seperti pleuritis dari keganasan. (Lee et. al,2023)

Analisis kualitatif pada MDCT menekankan pada evaluasi pola distribusi nodul dan ketebalan pleura. Nodul pleura sering kali terdistribusi secara multifokal dan berukuran bervariasi, dari mikronodul yang hampir tidak terlihat hingga nodul besar yang signifikan secara klinis. Pola distribusi nodul memberikan informasi penting tentang mekanisme metastasis. Penyebaran hematogen sering kali menghasilkan distribusi yang lebih luas, sementara infiltrasi langsung cenderung menyebabkan penebalan pleura lokal atau fokal. Nodul metastasis ini biasanya terlihat di pleura visceral, meskipun pleura parietal juga dapat terlibat, terutama di daerah kostofrenik atau mediastinum. (Lee et. al, 2023)

Ketebalan pleura juga menjadi parameter kualitatif yang penting. Penebalan pleura difus sering kali menunjukkan keganasan, terutama jika disertai dengan nodul yang tidak merata atau asimetris. MDCT dengan kontras membantu membedakan penebalan pleura metastatik dari proses inflamasi. Pleura metastatik cenderung menunjukkan pengambilan kontras yang heterogen akibat vaskularisasi abnormal tumor. Temuan ini sangat penting untuk diagnosis awal dan pemilihan strategi terapi yang tepat. (Lee et. al, 2023)

Penebalan pleura ganas dapat disugestifkan apabila penebalan bersifat nodular dan circumferential, berukuran lebih besar dari 1 cm atau penebalan yang melibatkan permukaan pleura mediastinum. Nodularitas pleura tahap awal sering kali paling mudah ditemukan sepanjang fissura terutama jika dibandingkan dengan kelenjar getah bening intraparenkim yang bersifat jinak. FDG-PET/CT biasanya menunjukkan penyerapan FDG di dalam nodul pleura atau area penebalan pleura (Lee M., et al, 2023)

Analisis kuantitatif dalam MDCT memberikan nilai objektif untuk mendukung temuan kualitatif. Ketebalan pleura diukur pada beberapa lokasi spesifik, seperti pleura parietal dan visceral. Ketebalan lebih dari 5 mm sering kali menjadi indikator keganasan, terutama jika ditemukan di beberapa lokasi sekaligus. Selain itu, peningkatan ketebalan pleura dari waktu ke waktu dapat menunjukkan progresi penyakit atau respons terapi yang tidak adekuat. (Lee et. al, 2023)

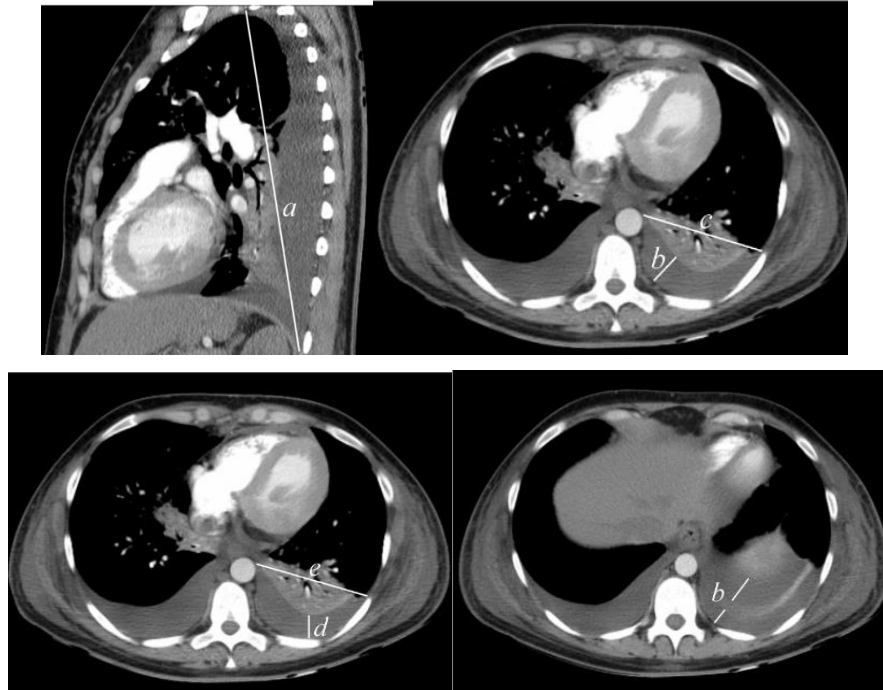
Volume efusi pleura dihitung menggunakan teknik volumetrik pada MDCT, yang memungkinkan estimasi akurat tentang jumlah cairan dalam rongga pleura. Efusi masif, misalnya lebih dari 500 mL, sering dikaitkan dengan stadium lanjut penyakit dan prognosis yang buruk. Volume efusi ini juga penting dalam memandu pengambilan keputusan klinis, seperti perlunya tindakan torakosentesis atau

pemasangan drainase pleura. Efusi dengan densitas tinggi pada MDCT biasanya menunjukkan adanya komponen hemorrhagic atau seluler, yang merupakan tanda metastasis aktif. Pengukuran kuantitatif semacam ini memberikan informasi prognostik yang signifikan, membantu mengarahkan pendekatan terapeutik yang lebih personal. (Hazlinger et.al,2011)

Multidetector Computed tomography (MDCT) adalah metode yang paling tepat untuk mendeteksi dan mengevaluasi efusi pleura. Pada pemindaian MDCT, dimensi efusi dapat diukur dengan mudah, tetapi penentuan volume efusi sulit dilakukan. Hal ini dapat dihitung dengan kuantifikasi otomatis menggunakan perangkat lunak khusus. Mergo dkk.8 menjelaskan kuantifikasi jumlah efusi pleura dari MDCT, tetapi perhitungannya membutuhkan pengukuran dalam tiga bidang. Dimensi efusi diukur pada konsol yang sama pada tingkat yang berbeda pada pemindaian transversal dan pada reformat sagital untuk menemukan metode pengukuran tingkat yang paling akurat. Pada gambar yang diformat ulang pada bidang sagital, ditemukan dimensi efusi craniocaudal terbesar - *dimensi a (tinggi efusi)* (Gambar.14).. (Hazlinger et.al,2011)

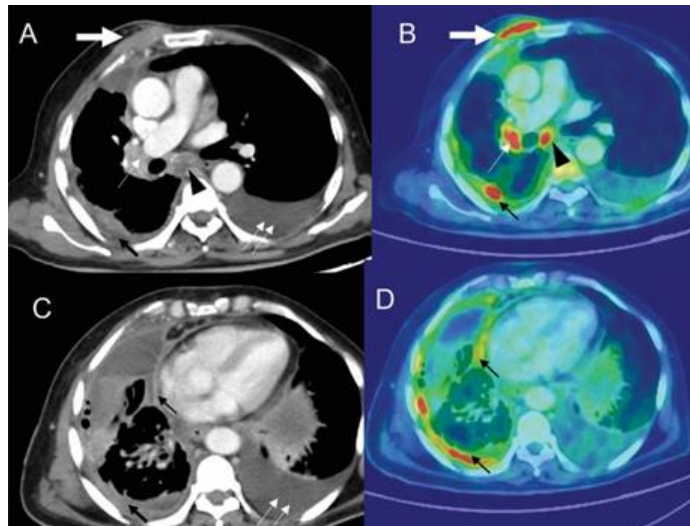
Dimensi b (kedalaman efusi) diukur secara perpendikular ke pleura parietal pada pemindaian transversal di mana kedalaman terbesar ditemukan dengan menelusur semua gambar. *Lebar efusi - dimensi c* diukur pada pemindaian yang sama dengan jarak terbesar antara titik efusi paling medial dan lateral (Gambar.14). Pengukuran berikutnya dilakukan secara ventrodorsal dari titik terendah efusi pada pemindaian transversal di mana ditemukan sebagai terbesar dengan menggulir gambar - *dimensi d*. *Lebar efusi - dimensi e* diukur pada pemindaian yang sama dengan yang dijelaskan di atas (Gambar.2.12). Setelah itu, metode pengukuran yang sama seperti pada dimensi b dan c dilakukan pada pemindaian di mana bagian atas hemidiafragma yang sesuai dicitrakan - dimensi f, g, dan pada pemindaian 3 cm di atas - dimensi h, i. Jika kedalaman efusi maksimal terpisah oleh struktur lain (misalnya diafragma, paru-paru, dll.) pada salah satu dari tiga metode pengukuran, kedalaman maksimal ini diukur dengan menghilangkan struktur ini. (Hazlinger et. al.,2011)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hilzinger dkk, Hubungan yang paling baik digunakan untuk mengukur kuantitas efusi pleura adalah dimensi $a \times d \times e$ atau dengan single measurement *dimensi b* yaitu $Volume (mL) = 0.365 \times b^3 - 4.529 \times b^2 + 159.723 \times b - 88.377$ dengan signifikansi <0.0001 (Hazlinger et. al.,2011)



Gambar 14. Teknik pengukuran volume efusi pleura (Hazlinger et. al.,2011)

Penyebaran metastasis lebih dari satu lesi pada pleura biasa ditemukan bersamaan dengan lesi lainnya, Pada gambar 15 menunjukkan pemindaian dengan CT dan PET-CT digunakan menentukan stadium klinis yang tepat pada kanker paru-paru. Pada stadium yang lebih lanjut (meluas melampaui hemithorax, termasuk efusi pleura atau perikardium ganas) digunakan untuk mengambil keputusan pengobatan. Gambar dibawah ini menunjukkan pasien dengan adenokarsinoma paru yang menjalani pemindaian tomografi emisi positron-tomografi komputer (PET-CT). CT thorax (A dan C) dan gambar PET-FDG (18F-FDG PET) yang sesuai (B dan D) menunjukkan penyebaran ke dinding thorax (panah putih tebal), dengan nilai penyerapan standar (SUV) 9,4, pembesaran kelenjar hilar kanan (panah putih tipis), dan kelenjar subcarinal (panah hitam) dengan SUV masing-masing 8,4 dan 7,6. Efusi pleura dengan penebalan pleura nodular (panah hitam tipis) dengan SUV 6,6. Jumlah efusi pleura sedang (dua panah putih tipis) di sisi kiri.(Irodi et al, 2023)



Gambar 15. Pemindaian dengan CT dan PET-CT pada metastasis paru. (Irodi et al, 2023)

1.2.6.3. Tantangan Diagnosis Metastasis Pleura pada MDCT

Multidetector Computed Tomography (MDCT) thorax adalah modalitas pencitraan yang sangat penting dalam mendeteksi metastasis pleura pada pasien dengan Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Karakteristik radiologis utama yang ditemukan pada metastasis pleura meliputi penebalan pleura, nodul pleura, efusi pleura, dan tanda invasi pleura ke jaringan sekitarnya. Penebalan pleura dapat muncul dalam pola nodular atau difus. Pola nodular sering kali menunjukkan keterlibatan metastasis, sementara pola difus dapat disertai dengan peningkatan intensitas pasca-kontras yang menggambarkan neovaskularisasi. Nodul pleura, yang biasanya terletak pada permukaan visceral atau parietal pleura, adalah indikasi metastasis yang lebih spesifik jika terdeteksi pada MDCT dengan sensitivitas tinggi. Efusi pleura sering kali muncul sebagai tanda awal metastasis pleura. Pada kasus ini, cairan efusi dapat menunjukkan densitas cairan yang meningkat, terutama bila disertai dengan hemoragi atau peningkatan protein cairan pleura. (Lee et al. 2023)

Sensitivitas dan spesifisitas CT scan untuk keganasan masing-masing adalah 68% dan 78%. Fitur CT scan yang menunjukkan keganasan, antara lain (nodularitas pleura, penebalan pleura 1 cm atau lebih, penebalan pleura mediastinal dan penebalan pleura circumferential), namun ketidakhadirannya tidak menyingkirkan keganasan. (Bianco, et al., 2018)

Selain itu, MDCT dapat mendeteksi penyebaran tumor ke pleura melalui tanda invasi yang mencakup destruksi pleura dan infiltrasi ke jaringan sekitarnya

seperti dinding dada atau diafragma. Temuan ini memberikan indikasi kuat adanya metastasis dan sering kali digunakan untuk perencanaan biopsi dan pengobatan lebih lanjut. (Lee et al.2023)

Salah satu tantangan terbesar dalam diagnosis metastasis pleura adalah adanya kemiripan karakteristik pencitraan dengan kondisi non-maligna, seperti pleuritis dan tuberkulosis pleura (TBC pleura). Pleuritis sering kali menunjukkan penebalan pleura yang difus, dengan atau tanpa efusi pleura, yang serupa dengan tanda radiologis metastasis pleura. Begitu pula, TBC pleura dapat menghasilkan nodul pleura dan efusi pleura yang sulit dibedakan dari metastasis secara radiologis. Pada TBC, efusi pleura biasanya disertai dengan kalsifikasi pleura yang menjadi tanda khas pada tahap lanjut, namun kalsifikasi ini tidak selalu terlihat pada tahap awal. Selain itu, penebalan pleura akibat inflamasi kronis pada TBC juga dapat menyerupai pola metastasis pada MDCT. (Arnawan H.,et al,2022.)

Keterbatasan lainnya dalam diagnosis metastasis pleura melalui MDCT adalah deteksi metastasis mikro pada tahap awal. Metastasis mikro sering kali tidak menimbulkan perubahan struktural yang signifikan pada pleura, sehingga sulit dikenali dalam pencitraan konvensional. Lesi mikro yang berukuran kurang dari 1 mm atau penyebaran difus sel tumor di pleura hanya dapat terdeteksi melalui biopsi atau metode pencitraan resolusi tinggi. MDCT standar, meskipun unggul dalam mendeteksi lesi makro, memiliki keterbatasan dalam mendeteksi lesi mikro ini karena resolusi spasialnya tidak mencukupi. (Lee et al,2023)

Untuk mengatasi keterbatasan ini, perkembangan teknologi seperti MDCT dengan rekonstruksi resolusi tinggi dan analisis volumetrik otomatis telah mulai digunakan. Namun, teknologi ini masih belum sepenuhnya diimplementasikan di semua fasilitas medis dan tetap membutuhkan Hubungan dengan pemeriksaan patologis. Pendekatan multimodalitas, seperti kombinasi MDCT dengan PET-CT atau penggunaan biomarker cairan pleura, sering kali diperlukan untuk memastikan diagnosis dini metastasis pleura. Dalam konteks penelitian, validasi teknologi pencitraan baru melalui studi prospektif juga menjadi prioritas untuk meningkatkan akurasi deteksi. Respons terapi menggunakan tyrosine kinase inhibitors (TKI), seperti osimertinib dan erlotinib, menunjukkan pengaruh langsung terhadap perubahan karakteristik radiologis metastasis pleura pada pasien dengan mutasi EGFR. Pada banyak kasus, terapi TKI mampu mengurangi volume efusi pleura secara signifikan, yang mencerminkan efek antitumor langsung dari terapi ini. Efektivitas TKI dalam mengatasi efusi pleura sering kali diukur melalui

serial MDCT yang menunjukkan penurunan volume cairan pleura serta regresi penebalan pleura. Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan mutasi EGFR yang mendapatkan terapi TKI memiliki tingkat respons radiologis yang lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa mutasi tersebut, dengan laporan regresi metastasis pleura yang lebih baik dan stabilitas yang lebih lama. Namun, tidak semua pasien EGFR-positif menunjukkan respons optimal terhadap terapi TKI. Beberapa kasus resistensi primer atau sekunder terhadap TKI, terutama pada pasien dengan mutasi EGFR yang jarang (misalnya T790M atau mutasi kompleks), dapat mengurangi efektivitas terapi dalam memperbaiki gambaran radiologis. Resistensi ini dapat terlihat dalam bentuk persistensi efusi pleura atau penebalan pleura yang tidak mengalami regresi meskipun telah diberikan terapi. Oleh karena itu, identifikasi status mutasi EGFR secara spesifik melalui biopsi molekuler atau liquid biopsy sangat penting untuk memandu pemilihan terapi yang sesuai dan mengevaluasi prognosis radiologis secara lebih akurat. (Mao et al.)

Multidetector Computed Tomography (MDCT) thorax telah menjadi salah satu modalitas utama dalam evaluasi non-small cell Lung Cancer (NSCLC), terutama dalam mengidentifikasi keterlibatan pleura, distribusi metastasis, dan pola morfologi tumor. Dengan berkembangnya pendekatan berbasis biomarker dalam onkologi, terdapat perhatian khusus terhadap potensi MDCT dalam memprediksi status mutasi epidermal growth factor receptor (EGFR), yang merupakan salah satu biomarker kunci pada NSCLC. Mutasi EGFR, yang sering terjadi pada pasien NSCLC non-perokok dan mereka dengan adenocarcinoma, memainkan peran penting dalam pengambilan keputusan terapi, terutama dalam penentuan kelayakan penggunaan tyrosine kinase inhibitors (TKI). (Mao et al.)

Pencitraan MDCT menawarkan resolusi spasial yang tinggi dan kemampuan untuk menganalisis detail morfologi tumor, termasuk ukuran, bentuk, margin, dan pola invasi. Pada pasien dengan mutasi EGFR, temuan MDCT spesifik yang sering diidentifikasi mencakup nodul dengan margin halus, pola pertumbuhan lepidik, dan keterlibatan pleura dalam bentuk nodular atau efusi (Yang et al., 2024; Nucera et al., 2024). Penelitian menunjukkan bahwa karakteristik ini berhubungan erat dengan mekanisme biologis dari mutasi EGFR, yang menghasilkan pola pertumbuhan invasif lebih lambat dibandingkan mutasi lain. Selain itu, keberadaan cavitation pada tumor atau area necrosis lebih jarang ditemukan pada pasien dengan mutasi EGFR dibandingkan mereka tanpa mutasi

tersebut, yang mempertegas pentingnya evaluasi pencitraan secara mendalam. (Yang et al., 2024; Nucera et al., 2024)

MDCT juga memungkinkan analisis keterlibatan pleura dengan lebih rinci. Gambaran seperti penebalan pleura nodular, efusi pleura unilateral, dan pola seeding tumor di sepanjang pleura menjadi indikator potensial adanya metastasis pleura yang sering diasosiasikan dengan status mutasi EGFR. Sebagai contoh, penelitian oleh Jänne et al. (2023) mengungkapkan bahwa efusi pleura unilateral lebih umum pada pasien dengan mutasi EGFR dibandingkan dengan mereka tanpa mutasi, sementara Hussein et al. (2012) menunjukkan bahwa pola seeding tumor pada pleura juga berhubungan erat dengan aktivitas biologis mutasi ini. Hal ini mengindikasikan bahwa MDCT tidak hanya sebagai alat diagnostik, tetapi juga sebagai metode prediktif yang dapat mengarahkan penanganan lebih lanjut. (Hussein et al.2012)

Meski MDCT memiliki keunggulan dalam mengidentifikasi pola morfologi yang mencurigakan, keakuratan dalam memprediksi status mutasi EGFR tetap memerlukan validasi menggunakan metode molekuler. Deteksi melalui biopsi jaringan atau next-generation sequencing (NGS) menjadi standar emas dalam memastikan mutasi EGFR. Studi menunjukkan bahwa sensitivitas MDCT dalam memprediksi status mutasi EGFR berkisar antara 60-70%, namun dapat dipengaruhi oleh tumpang tindih pola morfologi dengan sub tipe NSCLC lainnya. (Padinharayil et al.2023, Gijtenbeek et al.2023)

Di sisi lain, biopsi jaringan dengan teknik NGS memiliki keakuratan hingga 100% untuk mendeteksi mutasi spesifik seperti deleksi exon 19 atau substitusi L858R pada exon 21 (Padinharayil et al., 2023; Gijtenbeek et al., 2023). Namun, biopsi memiliki keterbatasan seperti risiko invasifitas dan sulitnya aksesibilitas tumor di lokasi tertentu. Oleh karena itu, MDCT dapat berperan sebagai metode skrining awal yang membantu mengidentifikasi pasien yang memerlukan pengujian molekuler lebih lanjut. (Padinharayil et al.2023, Gijtenbeek et al.2023)

Integrasi antara analisis pencitraan dan molekuler menunjukkan peningkatan signifikan dalam akurasi diagnostik. Sebagai contoh, algoritma kecerdasan buatan yang menggabungkan data MDCT dengan profil genetik mampu memberikan diagnosis lebih cepat dan mengarahkan terapi yang dipersonalisasi pada pasien NSCLC. (Padinharayil et al.2023, Gijtenbeek et al.2023)

Tabel 3 Penelitian Terkait Gambaran MDCT Scan Thorax Metastasis ke Pleura dengan Status *Epidermal Growth Factor Receptor* pada pasien *Non Small Cell Lung Cancer*

| Referensi | Subjek | Metode Penelitian | Hasil |
|--|---|-------------------|---|
| Na Il, Park H.J, Choe D.W et al. (Na il,2011) | 125 pasien di Korea Cancer Centre Hospital yang terdiagnosa NSCLC dan mutasi EGFR | Retrospektif | Metastasis pleura, paru-paru, hati, tulang, dan lainnya) dianalisis menurut mutasi EGFR, metastasis pleura signifikan terkait dengan insiden mutasi EGFR yang tinggi (P = .028). Analisis regresi logistik lebih lanjut untuk pola metastasis pleura mengungkapkan bahwa pasien dengan efusi pleura minimal menunjukkan probabilitas mutasi EGFR yang lebih tinggi (OR, 7.7; 95% CI, 2.2-26.8; P = .001) dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki metastasis pleura, berbeda dengan pasien dengan efusi pleura yang tidak minimal (OR, 0.6; 95% CI, 0.1-2.7; P = .472). Pada analisis multivariat, status nodal N3 dan efusi pleura bersama dengan adenocarcinoma dan riwayat tidak pernah merokok, tetap menjadi faktor signifikan untuk mutasi EGFR |
| Guo H., Xing Y.,Chen S.,(Guo,2013) | 638 pasien yang terdaftar dimana 326 kasus adenocarcinoma paru primer dan 312 kasus yang cocok dengan metastasis pleura | Restrospektif | Frekuensi genotipe dan alel dari -216G/T pada adenocarcinoma paru primer dan metastasis pleura dimana alel minor, T, terdeteksi pada 32,85% kromosom pada pasien dengan metastasis pleura, yang secara signifikan lebih tinggi daripada 23,93% pada pasien dengan adenocarcinoma paru primer (OR, 1.56; 95% CI, 1.217-1.989; P = 0.000 . Demikian pula, frekuensi genotipe GT dan TT pada metastasis pleura secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan adenocarcinoma paru primer, dengan OR 1,39 (95% CI, 1,003-1,994) dan 1,46 (95% CI, 1,015-1,963) |
| Cheng Z, Shan F, Yang Y, Shi Y, Zhang Z. (Cheng et al., 2017) | Sebanyak 13 penelitian yang terdiri dari 2146 pasien NSCLC yang menghubungkan antara mutasi EGFR dan masing-masing fitur CT scan | Metanalisis | Mutasi EGFR hadir dalam NSCLC dengan ground-glass opacity sebagian padat, berbeda dengan ground-glass opacity nonpadat (OR = 0,49, 95% CI = 0,25–0,96, P = 0,04). Fitur CT lainnya seperti ukuran tumor, kavitasi, bronkogram udara, lobulasi, dan spikulasi tidak menunjukkan Hubungan signifikan secara statistik dengan mutasi EGFR secara individual (masing-masing P = 0,91; 0,67; 0,12; 0,45; dan 0,36) |
| Herd Arnawan,1 Nikmatia Latief,2 Muhammad Ilyas | 71 sampel dengan efusi pleura yang menjalani pemeriksaan MDCT-scan thorax dan sitology cairan pleura di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, periode September 2019 sampai Agustus 2020 yang masuk dalam penelitian kami, dimana terdapat 26 sampel EPM dan 45 sampel EPB | Retrospektif | Terdapat hubungan bermakna antara CT scan base scoring system menurut Porcel dengan hasil sitology cairan pleura, dengan skor < 7, yang menunjukkan EPB, sedangkan skor ≥ 7 yang menunjukkan EPM, dengan sensitivitas 88.4% (73.1 – 88.5 %) dan spesifisitas 75.5% (73.1 – 88.5 %); nilai prediksi positif 67.6%; nilai prediksi negatif 91.8%. |
| Yoshimura A., Yamaada T., Tsuji T.et al., 2018 | Evaluasi prognosis pada 50 pasien NCSLC dengan mutasi EGFR tanpa disertai brain | Restrospektif | Nilai median progression-free survival and overall survival keseluruhan signifikan lebih pendek pada pasien |

| | | | |
|---|---|--------------|---|
| | metastasis, namun terdapat metastasis pleura, tulang, dan hepar | | dengan efusi pleura dibandingkan dengan pasien dengan keluar (PFS 7,0 bulan, confidence interval 95% [CI] 3,7-13,0 vs 13,0 bulan, 95% CI 9,1-21,7, rasio hazard [HR] 2,29, 95% CI 1,11-4,73, P = 0,020; OS 19,5 bulan, 95% CI 5,7-28,8 vs 55,3 bulan, 95% CI 24,0 - tidak dapat dievaluasi, HR 3,00, 95% CI 1,35-6,68, P = 0,005). Efusi pleura adalah faktor independen dari prognosis buruk untuk kelangsungan hidup bebas perkembangan (HR 3,44, 95% CI 1,50-7,88, P = 0,003) dan kelangsungan hidup secara keseluruhan (HR 2,34, 95% CI 1,00-5,44, P = 0,049). |
| Han X., Fan J., i Y., Cao Y., (Han X, et al. 2021) | Mutasi EGFR positif pada 489 pasien, dan ALK positif pada 57 pasien | Retrospektif | Faktor prognostik independen yang paling signifikan dari EGFR + adalah jenis kelamin perempuan (OR = 1,713, 95% CI: 1,117, 2,628), status bebas rokok (OR = 0,557, 95% CI: 0,357, 0,868), GGO (OR = 3,035, 95% CI: 1,841, 5,004), air bronchogram (OR = 1,912, 95% CI: 1,336, 2,737) dan retraksi pleura (OR = 2,183, 95% CI: 1,557, 3,061). Analisis kurva ROC menghasilkan nilai area di bawah kurva (AUC) sebesar 0,682 dan 0,758 masing-masing untuk fitur klinis atau gabungan CT, untuk prediksi mutasi EGFR, dan perbedaan yang signifikan ditemukan di antara keduanya (p<0,0001) |

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu apakah terdapat hubungan gambaran MDCT Scan Thorax metastasis ke pleura dengan status mutasi EGFR pada pasien NSCLC di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan gambaran MDCT Scan Thorax metastasis ke pleura dengan status mutasi EGFR pada pasien NSCLC di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo

1.4.2. Tujuan khusus

Adapun tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Mengetahui faktor resiko kejadian metastasis ke pleura dengan status mutasi EGFR pada pasien NSCLC
2. Mengetahui hubungan lesi metastasis ke pleura pada pemeriksaan MDCT Scan Thorax pasien NSCLC dikaitkan dengan status mutasi EGFR
3. Mengetahui hubungan karakteristik lesi metastasis ke pleura pada pemeriksaan MDCT Scan Thorax dengan status mutasi EGFR pasien NSCLC
4. Mengetahui hubungan antara lesi metastasis berdasarkan kelompok NSCLC dikaitkan dengan status EGFR

1.5. Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan gambaran MDCT Scan Thorax metastasis ke pleura dengan status mutasi EGFR pada pasien NSCLC di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, dimana status EGFR *mutation type* lebih sering ditemukan pada pasien NSCLC dengan gambaran MDCT Scan Thorax metastasis ke pleura

1.6. Manfaat Penelitian

1.6.1. Pengembangan Ilmu

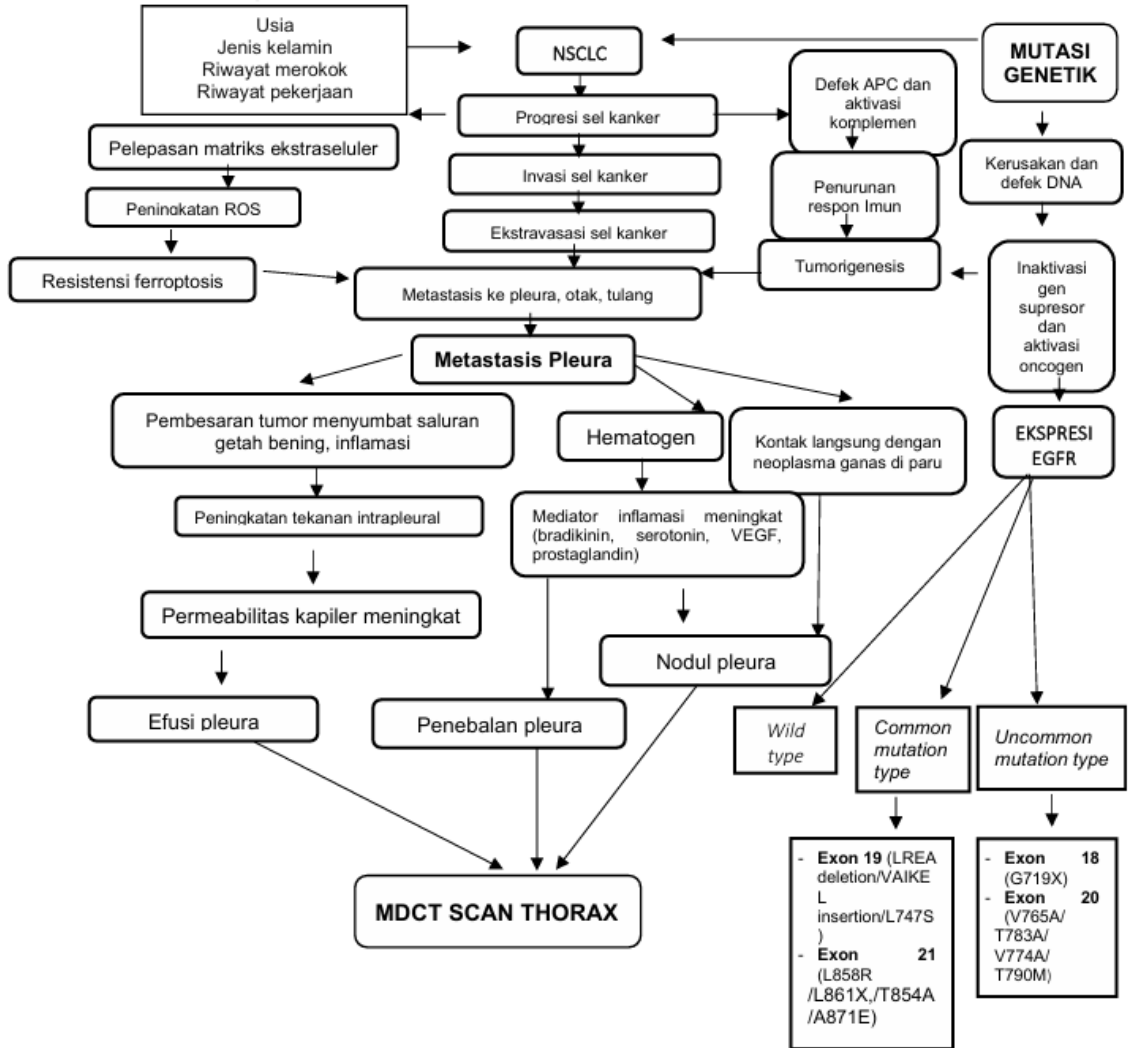
Memberikan informasi ilmiah terkait pola metastasis ke pleura berdasarkan temuan radiologi MDCT Scan Thorax pasien NSCLC dengan status mutasi EGFR

1.6.2. Manfaat Aplikasi

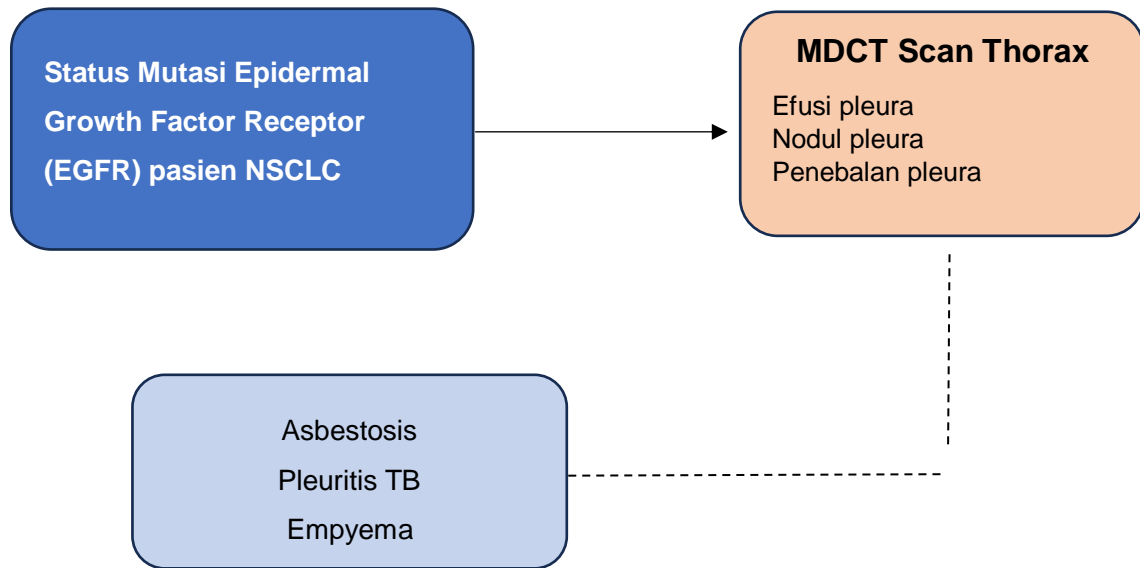
- Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai karakteristik pola metastasis ke pleura dengan status EGFR pasien NSCLC melalui pemeriksaan MDCT Scan Thorax
- Membantu klinisi dalam penentuan diagnosis, manajemen terapi, dan prognosis pasien NSCLC dalam memprediksi status mutasi EGFR dengan berpedoman pada gambaran MDCT Scan Thorax
- Data dasar untuk penelitian selanjutnya

BAB II
KERANGKA PENELITIAN

2.1 Kerangka Teori



2.2 Kerangka Konsep



Keterangan :



Variabel Dependent



Variabel Independent



Variabel Perancu