

Penatalaksanaan pasien adenokarsinoma paru mutasi *epidermal growth factor receptor* ekson 21 dengan metastasis tulang

¹Elsa Purnama Sari, ¹Sabrina Ermayanti, ¹Afriani Afriani

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas,
RSUP Dr M. Djamil Padang

*Email: elsapurnamasari2007@gmail.com

Abstrak. Metastasis tulang adalah salah satu komplikasi dari kanker *stage* lanjut. Tulang merupakan metastasis yang paling sering dan paling awal dari kanker paru. Metastasis tulang berhubungan dengan kanker paru sebesar 30%-70% dan 20%-30% dari pasien kanker paru sudah memiliki metastasis tulang pada diagnosis awal. Kanker paru subtipe histologis adenokarsinoma secara signifikan berhubungan dengan risiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi metastasis tulang. Metastasis tulang merupakan indikasi prognosis yang buruk bagi pasien kanker paru karena angka ketahanan hidupnya rata-rata kurang dari 6 bulan setelah diagnosis metastasis ditegakkan. Kasus ini memamparkan pasien perempuan usia 48 tahun dengan adenokarsinoma paru kanan T4N3M1c (pleura, tulang) stage IVB PS ECOG 1 dan diberikan tatalaksana kemoterapi dengan *thyrosine kinase inhibitor* (TKI) yaitu gefitinib 1x 250 mg setiap hari dan dilakukan pembedahan dekompresi stabilisasi pada tulang belakang.

Kata kunci: metastasis tulang, kanker paru, adenokarsinoma, gefitinib, pembedahan

Abstract. Bone metastases is one of the complications of advanced stage cancer. Bone is the most common and earliest metastases of lung cancer. Bone metastases is associated with lung cancer in 30%-70% and 20%-30% of lung cancer patients already have bone metastases at initial diagnosis. The histologic subtype of lung cancer adenocarcinoma was significantly associated with a higher risk of developing bone metastases. Bone metastases is an indication of a poor prognosis for lung cancer patients because mean survival rate less than 6 months after the diagnosis of metastases is made. This case describes a 48-year-old female patient with T4N3M1c (pleura, bone) right lung adenocarcinoma stage IVB PS ECOG 1 and was treated with chemotherapy with a *thyrosine kinase inhibitor* (TKI), gefitinib 1x 250 mg daily, and decompression surgery was performed for spinal stabilization. (maksimal 200 kata)

Keywords: bone metastases, lung cancer, adenocarcinoma, gefitinib, surgery

Pendahuluan

Kanker paru bukan sel kecil (KPKBSK), termasuk didalamnya adenokarsinoma, merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker. Kanker paru bukan sel kecil menyumbang 85-90% dari kejadian kanker paru. Proporsi kanker paru di Amerika Serikat pada wanita tanpa riwayat merokok tembakau diperkirakan 19% dibandingkan laki-laki dengan riwayat merokok sekitar 9%. Saat ini di negara Asia, terjadi kenaikan proporsi KPKBSK pada penderita yang tidak pernah merokok. Data epidemiologi terbaru tersebut menunjukkan '*non-smoking associated lung cancer*' dianggap sebagai kelompok penyakit yang berbeda yang memiliki karakteristik spesifik secara.¹ Metastasis jauh adalah salah satu gambaran utama penyakit keganasan. Kanker paru merupakan penyakit keganasan nomor 3 yang paling sering menyebabkan

metastasis ke tulang. Penelitian Zhou dkk mendapatkan 23,9% dari 2021 pasien kanker paru memiliki metastasis pada tulang dan adenokarsinoma merupakan jenis histopatologi yang paling sering (62,1%). Penelitian ini juga mendapatkan tulang yang paling sering sebagai lokasi metastasis adalah iga (62,3%), vertebra torakal (53%) dan vertebra lumbal (40,4%).² Metastasis tulang bisa menyebabkan terjadinya *skeletal-related events* (SREs) yang meliputi fraktur patologis, kompresi tulang belakang, nyeri tulang, dan hiperkalsemia. Hal ini dapat mengurangi kualitas hidup dan membutuhkan biaya yang besar untuk pengobatan. Pasien dengan metastasis tulang memiliki prognosis yang buruk dan angka ketahanan hidup rata-rata kurang dari 6 bulan.³ Penatalaksanaan pasien dengan metastasis tulang bertujuan untuk meredakan gejala dan mencegah

komplikasi. Tatalaksana yang dapat diberikan berupa pemberian analgetik, *bone target agent* dengan bifosfonat (Asam Zolendronat) atau Denosumab, pembedahan, dan radioterapi.⁴

Obat antikanker yang bekerja secara selektif pada tingkat reseptor dan sinyal kaskade intraseluler yang terdapat pada KPKBSK mulai digunakan pada awal tahun 2000. Obat ini hanya bekerja pada reseptor tersebut sehingga dikenal dengan istilah *targeted therapy* (terapi target).¹ Terapi target yang penting dalam penatalaksanaan kanker paru saat ini adalah terapi yang bekerja pada *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), reseptor *vascular endothelial growth factor* (VEGF), EML4-ALK, dan beberapa target lainnya. Terapi target telah mengubah konsep pengobatan kanker secara signifikan dalam beberapa tahun terakhir. Obat yang pertama kali dikenalkan adalah Gefitinib, yang termasuk golongan *tyrosine kinase inhibitor* (TKI) yaitu komponen yang membentuk reseptor faktor pertumbuhan atau *epithelial growth factor receptor* (EGFR). Obat EGFR-TKI terdiri dari 3 generasi. Generasi pertama adalah Gefitinib dan Erlotinib, sedangkan generasi kedua yaitu Afatinib dan Dacomitinib. Generasi ketiga yaitu Osimertinib, Olmutinib, dan Rociletinib. Di Indonesia terapi target golongan EGFR TKI yang beredar adalah generasi pertama yaitu Gefitinib dan Erlotinib serta generasi ke 2 Afatinib.⁵

Oleh karena itu penulis tertarik melaporkan kasus dengan tujuan mengetahui penatalaksanaan pasien adenokarsinoma paru mutasi EGFR dengan efusi pleura dan metastasis tulang.

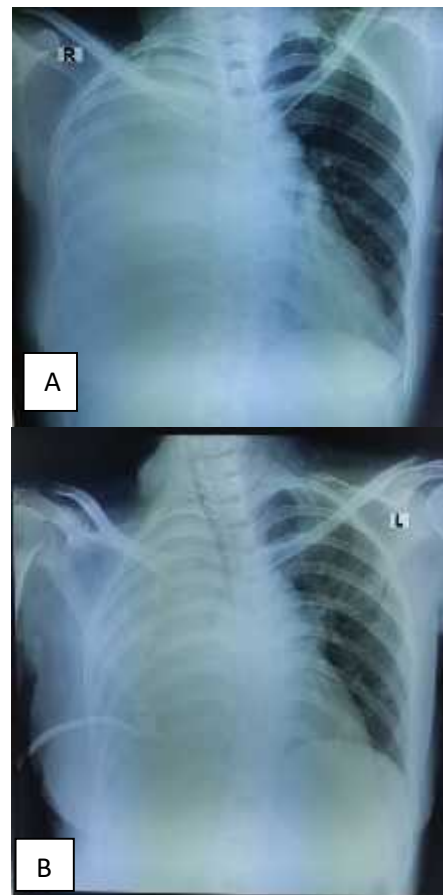
Kasus

Pasien wanita umur 48 tahun datang ke IGD RS Dr. M Djamil Padang dengan keluhan sesak napas meningkat sejak 1 bulan ini. Sesak napas tidak menciut dan meningkat dengan batuk dan aktivitas. Sesak napas sudah dirasakan sejak lima bulan yang lalu. Pasien lebih nyaman berbaring ke sebelah kanan. Batuk dirasakan sejak lima bulan yang lalu, berdahak, warna putih encer. Batuk darah tidak ada. Riwayat batuk darah tidak ada. Nyeri punggung sejak 3 bulan ini bersifat hilang timbul, pasien tidak bisa duduk dan pasien hanya bisa berbaring. Demam tidak ada. Keringat malam tidak ada. Suara serak tidak ada. Mual, muntah dan nyeri ulu hati tidak ada. Nafsu makan menurun dan penurunan berat badan lebih kurang 10 kg dalam 2 bulan ini. Buang air besar dan buang air kecil tidak ada keluhan.

Pasien tidak memiliki riwayat tuberkulosis paru, hipertensi, diabetes mellitus dan keganasan organ lain. Riwayat kanker dalam keluarga ada yaitu

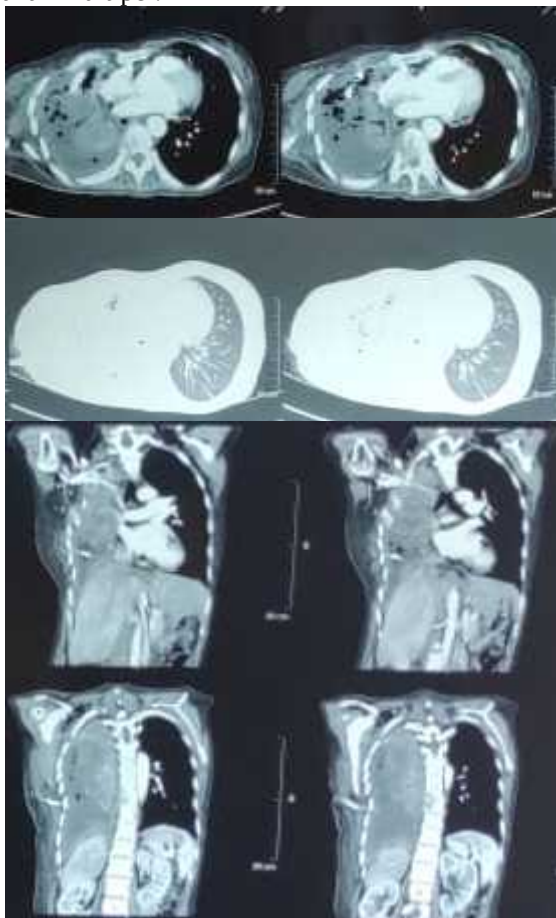
kakak dan adik pasien menderita kanker payudara. Pasien tidak merokok. Suami pasien tidak merokok. Riwayat memasak dengan kayu bakar tidak ada. Kondisi rumah dengan lantai keramik, tidak ada lantai yang retak, ventilasi baik dan sumur tidak ada.

Pemeriksaan tanda vital didapatkan keadaan umum sakit sedang. Kesadaran *compos mentis kooperatif*. Tekanan darah 120/80 mmHg, frekuensi nadi 80x/menit, frekuensi napas 24x/menit, suhu tubuh 36,6°C, VAS (*visual analogue scale*) 7-8. Kelenjer getah bening tidak ada pembesaran. Pemeriksaan fisis dada, tidak ditemukan kelainan pada payudara. Pemeriksaan fisis paru suara napas kiri bronkovesikuler, tidak ada ronkhi dan *wheezing*, suara napas kanan menghilang. Pembesaran KGB teraba di supraklavikula kanan berukuran 2 cm x 2 cm x 2 cm. Perut tidak membuncit, hepar dan lien tidak teraba. Tidak ada edema ekstremitas dan *clubbing finger*. Hasil pemeriksaan laboratorium darah rutin dan kimia klinik dalam batas normal.



Gambar 1. (a) Foto toraks 17 Juni 2021; (b) Foto toraks 27 Juli 2021

Pemeriksaan foto toraks tanggal 17 Juni 2021 (Gambar 1) diambil di RSUP DR M. Djamil dengan kesan efusi pleura masif (D), kemudian pasien dipungsi dan dipasang *pigtail catheter* dengan total cairan yang keluar 10 liter serohemoragis. Foto toraks tanggal 27 Juli 2021 dengan kesan efusi pleura kanan masif dengan terpasang kateter setinggi RIC VIII (D) dan tampak destruksi iga kanan multipel.



Gambar 2. CT scan toraks dengan kontras tanggal 23 Juli 2021

Pemeriksaan CT-scan toraks dengan kontras (Gambar 2) dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang tanggal 23 Juli 2021 menunjukkan hemitoraks kanan terlihat lebih kecil dari kiri dengan sela iga menyempit. Kolaps paru kanan. Tampak penyangatan in homogen di paru kanan, batas dan ukuran massa sulit dinilai. Tampak efusi pleura kanan disertai *air bubble* didalamnya dan penebalan pleura. Terpasang kateter di hemitoraks kanan. Tampak destruksi korpus dan pedikel di vertebrae torakal 8 & 9 dan iga 1-3 kanan. Tak tampak efusi perikard. Tak tampak pembesaran kelenjar getah bening kiri, kelenjar getah bening ipsilateral sulit dinilai. Tak tampak pembesaran

kelenjar suprarenal. Kesan: atelektasis paru kanan disertai tumor paru kanan, efusi pleura kanan dan metastasis tulang.

Pasien telah menjalani pemeriksaan bronkoskopi dalam general anestesi. Dari pemeriksaan tampak lumen BuKa menyempit dan hiperemis. Second carina tumpul dan hiperemis. Lumen LaKa menyempit irregular, tampak massa dan dilakukan bilasan, sikatan, serta *cryobiopsy*. Hasil pemeriksaan bronkoskopi tampak pada Gambar 3.



Gambar 3. Hasil pemeriksaan bronkoskopi

Hasil pemeriksaan sitologi sikatan bronkus didapatkan hasil adenocarcinoma. Hasil pemeriksaan *cryobiopsy* tidak ditemukan sel ganas. Hasil pemeriksaan sitologi cairan pleura didapatkan kesan *malignant effusion, adenocarcinoma type*. Pasien juga dilakukan pemeriksaan mutasi EGFR didapatkan hasil mutasi ekson 21 L858R. Pasien juga telah dilakukan pemeriksaan biopsi aspirasi jarum halus (BAJH) pada KGB supraklavikula kanan dan tidak ditemukan sel ganas.

Pasien didiagnosis dengan Adenokarsinoma paru kanan mutasi ekson 21 T4N3M1c (pleura, tulang) stage IVB PS ECOG 1. Pasien dikonsulkan ke bagian bedah ortopedi untuk penelusuran metastasis ke tulang. Kemudian pasien dipersiapkan untuk pemberian TKI untuk penatalaksanaan kanker parunya dengan gefitinib 1 x 250 mg dan diberikan analgetik berupa MST® 2x 10 mg.

Hasil konsultasi dengan dokter spesialis ortopedi menyarankan untuk dilakukan pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) torakal. Hasil pemeriksaan MRI torakal potongan sagittal dan aksial T1W dan T2W, *fat saturation* tanpa pemberian bahan kontras dengan tampak pada Gambar 4.



Gambar 4. MRI torakal tanggal 15 September 2021

Hasil Bacaan MRI: Tampak hiperintensitas corpus vertebrae Th8 dan 9 disertai pemipihan corpus Th9 dan perluasan pedikel serta lamina kanan Th9. Corpus Th9 tampak bulging ke posterior, menyebabkan penekanan terhadap dural sac dan radiks kanan level Th8-9 dan Th9-10, tanpa penekanan terhadap medulla spinalis. Ligamentum longitudinal posterior intak. Tidak terlihat penyempitan ruang diskus intervertebralis. Tidak ada penonjolan discus intervertebralis thorakolumbal ke posterior yang menekan dural sac/ radiks. Medula spinalis yang tervisualisasi baik, tak tampak intensitas patologis. Konus medularis berakhir di Th12-L1 dengan kaliber dan intensitas baik. Ligamentum flavum, ligamentum interspinosum dan ligamentum longitudinal anterior dan posterior tidak menebal. Tampak efusi pleura kanan. Kesimpulan: sesuai gambaran *metastasis bone disease* ke Th8 dan Th9 dengan penekanan radiks kanan Th8-9 dan Th9-10, tidak tampak penekanan terhadap medulla spinalis.

Pasien dilanjutkan pemberian kemoterapi oral dengan gefitinib 1 x 250 mg.

Setelah 1 bulan pasien mengkonsumsi gefitinib 1 x 250 mg, pasien mengeluhkan lemah kedua ekstremitas sehingga pasien tidak bisa berjalan dan duduk. Pasien hanya bisa berbaring. Pada

pemeriksaan ekstremitas bawah didapatkan kekuatan otot ekstremitas bawah 333/333. Pasien dikonsulkan ke dokter bedah ortopedi dan pasien didiagnosis oleh bedah ortopedi dengan canal stenosis torakal 8-9 *et causa susp metastatic bone disease* dilakukan pembedahan dekompresi stabilisasi dan spinal fusi. Tindakan ini dilakukan dengan memasang screw dan rod pada tulang torakal 8-9 seperti tampak pada Gambar 5. Pasien dipulangkan setelah 9 hari dirawat di bangsal Bedah dengan kondisi sudah bisa berjalan dengan kekuatan otot 555/555.



Gambar 5. Rontgen toraks post tindakan operasi diambil pada tanggal 2 Oktober 2021

Diskusi

Laporan kasus ini memaparkan sebuah kasus kanker paru pada wania usia 48 tahun yang didiagnosis dengan Adenokarsinoma paru kanan mutasi ekson 21 T4N3M1c (pleura, tulang) stage IVB PS ECOG 1. Anamnesis terhadap pasien dilakukan untuk mencari faktor risiko pada pasien. Tembakau merupakan faktor risiko dominan dan menjadi 80% penyebab kanker paru pada pria di seluruh dunia. Semua subtype histologis kanker paru berhubungan dengan merokok, hubungan terkuat adalah dengan

KPKSK dan karsinoma sel skuamosa, sedangkan hubungan yang terlemah adalah adenokarsinoma.⁶ Asap tembakau dapat menyebabkan kerusakan DNA seperti DNA *double-stranded break* (DSBs) dan merupakan bentuk kerusakan DNA yang paling merugikan yang mengakibatkan mutasi gen, sel kematian atau transformasi neoplastik. Lima persen dari kanker paru di seluruh dunia terjadi pada orang yang tidak pernah merokok seumur hidup, dan hampir setengah atau lebih kasus kanker paru wanita terjadi pada bukan perokok. Hal ini menunjukkan bahwa faktor risiko lain memainkan peran penting dalam perkembangan kanker paru.⁷

Ada beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian kanker paru pada pasien bukan perokok, yaitu: usia tua, *secondhand smoke* (paparan asap rokok), paparan lingkungan (*environmental exposure*), radon, faktor genetik, penyakit paru, dan estrogen.⁷ Gaughan dkk. melaporkan bahwa riwayat keluarga menderita kanker paru banyak ditemukan pada pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR bukan perokok.⁸ Statistik global menunjukkan bahwa 15% dari kanker paru pada pria dan 53% pada wanita tidak disebabkan oleh merokok. Kanker paru pada pasien yang tidak pernah merokok lebih banyak pada pasien dengan jenis kelamin perempuan dari etnis Asia Timur dan gambaran histologi adenokarsinoma.⁶

Proporsi kanker paru yang lebih tinggi pada wanita yang tidak merokok (50%) dibanding dengan pria yang tidak merokok (20%).⁷ Hal ini menunjukkan kemungkinan peran hormon yang berhubungan dengan jenis kelamin. Beberapa laporan menggambarkan bahwa wanita yang menerima terapi antiestrogen menunjukkan penurunan kejadian kanker paru dan sebaliknya, wanita dengan terapi hormonal menunjukkan peningkatan risiko menderita KPKBSK. Penelitian *in vitro* telah menunjukkan bahwa estrogen merangsang proliferasi sel kanker melalui pensinyalan yang dimediasi reseptor estrogen.⁶

Hal ini sesuai dengan literatur, pasien merupakan seorang wanita, tidak merokok, tidak memiliki paparan terhadap polusi udara dan tidak memiliki riwayat pekerjaan yang berisiko terkena paparan karsinogen. Pasien memiliki faktor risiko lain yaitu riwayat keganasan di keluarga yaitu kakak dan adik pasien menderita kanker payudara.

Pasien ditegakkan diagnosis Adenokarsinoma paru kanan mutasi ekson 21 dan diberikan terapi TKI generasi pertama dengan Gefitinib 1 x 250 mg setiap hari sesuai panduan *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2020. Pengobatan kanker paru telah memasuki era terapi individual berdasarkan

histologi dan genotip, yang memungkinkan pasien untuk mendapatkan terapi target. Terapi target adalah terapi dengan jenis obat yang dapat menghambat pertumbuhan dan penyebaran sel kanker dengan melakukan intervensi terhadap target molekular spesifik yang terlibat dalam pertumbuhan, progresivitas dan penyebaran sel kanker.⁹ *Tyrosine kinase inhibitor* (TKI) menghambat kerja *tyrosine kinase* yang merupakan komponen gen EGFR. Mutasi pada gen EGFR menyebabkan sinyal yang memicu sel berubah menjadi keganasan. Reseptor EGF Keluarga HER (*Human Epidermal Growth Factor Receptor*) termasuk EGFR, HER2 (ErbB2), HER (ErbB3) dan HER4 (ErbB4). *Epidermal growth factor receptor* mengaktifasi beberapa pensinyalan di hilir jalur, yang memediasi berbagai proses seluler, termasuk proliferasi, kelangsungan hidup dan apoptosis melalui penggabungan dengan ligannya.¹⁰

Mutasi EGFR yang paling sering terjadi di dua ekson utama yaitu ekson 19 dan ekson 21 (L858R) sebesar 90% dari seluruh mutasi pada KPKBSK. Mutasi ini dikenal dengan *classic mutation* dan sensitivitasnya tinggi terhadap TKI. Mutasi EGFR lainnya dikenal dengan istilah *uncommon mutation* yang terdapat pada 10-20% dari seluruh mutasi EGFR. Efektivitas obat pada *uncommon mutation* masih belum dapat dipahami dengan jelas. Mutasi yang sering ditemui pada *uncommon mutation* adalah mutasi substitusi pada ekson 18 (G719X), ekson 20 (S7681) dan insersi pada ekson 20. Pasien dengan *uncommon mutation* menunjukkan respon yang baik dengan erlotinib dan gefitinib.¹¹

Xie T dkk melakukan penelitian *systematic review* dan *network meta-analysis* untuk membandingkan terapi lini pertama yang terbaik untuk pasien dengan mutasi EGFR 19 dan 21. Penelitian ini mendapatkan pemberian EGFR TKI ditambah kemoterapi merupakan pilihan terbaik dengan *cumulative probabilities* sebesar 30,81% untuk PFS sedangkan untuk *overall survival* (OS), Dacomitinib yang memiliki probabilitas tertinggi yaitu sebesar 36,73%.¹² Krawczyk dkk membandingkan keefektifan erlotinib, gefitinib dan afatinib dalam penatalaksanaan KPKBSK dengan EGFR mutasi dan mendapatkan ketiganya memiliki efektifitas yang mirip berdasarkan respon terapi, *median progression free survival* (mPFS) dan OS. Afatinib memiliki PFS sedikit lebih lama (18 bulan) dibandingkan dengan gefitinib dan erlotinib (10 bulan) tetapi kurang bermakna secara statistik (HR =1,243, 95% CI 0, 57-0,95; p = 0,0165).¹³

Penelitian Hee-Young Yoon dkk di Korea Selatan menganalisa hubungan jenis mutasi EGFR pada

adenokarsinoma paru dengan klinis pasien. Penelitian ini secara retrospektif meninjau 1.020 subjek (usia rata-rata 66,8 tahun, perempuan sebanyak 41,7% yang didiagnosis dengan adenokarsinoma paru, memiliki EGFR mutasi, dan tidak menjalani operasi dari lima lembaga medis sejak tahun 2010 sampai 2016. Subjek diklasifikasikan menurut status mutasi EGFR. Kelompok dengan mutasi EGFR bertahan secara signifikan lebih lama daripada kelompok negatif *wild-type* EGFR ($p < 0,001$), dan ada perbedaan yang signifikan dalam kelangsungan hidup di antara empat situs mutasi EGFR ($p = 0,003$). Pasien dengan mutasi ekson 19 memiliki risiko kematian yang lebih rendah (HR: 0,678, $p = 0,002$), sedangkan pasien dengan mutasi ekson 21 memiliki risiko kematian yang lebih tinggi (HR: 1,365, $p = 0,015$). Pada pengobatan TKI, mutasi pada ekson 18 dan ekson 20 tidak lebih buruk faktor dari mutasi ekson 21 L858R.¹⁴ Hal ini sejalan dengan penelitian Patel dkk yang mendapatkan pasien dengan mutasi ekson 19 yang diberikan terapi dengan gefitinib memiliki mPFS lebih panjang (16 bulan) dibandingkan pasien dengan mutasi ekson 21 (8 bulan).¹⁵

Penelitian Sutiman N dkk menemukan tipe mutasi EGFR mempengaruhi *survival outcome* pasien KPKBSK yang mendapatkan terapi gefitinib. Pasien dengan mutasi ekson 19 memiliki PFS 2 bulan lebih lama dibanding pasien dengan mutasi ekson 21 ($p = 0,005$).¹⁶ Pasien ini memiliki mutasi EGFR ekson 21 yang mungkin memiliki mPFS yang lebih singkat terkait dengan ikatan TKI yang lebih lemah dibanding pasien dengan mutasi EGFR ekson 19.

Pasien ini mengalami metastasis ke tulang iga kanan dan torakal 8 & 9 berdasarkan hasil pemeriksaan radiologi. Penelitian Oliveira mendapatkan pasien adenokarsinoma paling banyak mengalami metastasis ke tulang (58,3%), kemudian diikuti karsinoma sel skuamosa (26,9%), karsinoma sel besar (1,8%), dan kanker paru sel kecil (13%). Lokasi metastasis pada pasien ini juga sesuai dengan penelitian Oliveira dkk yang menemukan lokasi terbanyak di *vertebrae* (32 %), pelvis (17,4 %), femur (17,1 %), *thoracic wall* (15,1 %), humerus (9,3 %), cranium (4,9%), skapula (1,6%), tibia (1,6%), dan radius (0,3%).¹⁷ Proses metastasis tulang pada kanker paru dapat dibagi menjadi 4 tahap (Gambar 7): sel kanker keluar dari tumor primer dan menyebar melalui kelenjar limfatik dan/atau pembuluh darah, sel bertahan dan menyebar melalui sirkulasi, kemudian sel tumbuh di tulang, dan akhirnya berkembang di tulang yang baru.¹⁸ Penurunan *E-cadherin* dan beberapa proteinase seperti *matriks metaloproteinase* (MMPs), membuat ikatan adhesi antar sel menurun sehingga sel tumor menginvasi dan memiliki kecenderungan untuk

bermigrasi. Sel kanker masuk ke dalam sistem peredaran darah dan mencapai sumsum tulang kemudian menginvasi tulang.¹⁹

Sel kanker berinteraksi dengan sel tulang, sel endotel dan semua sel di lingkungan tulang untuk menciptakan lingkungan yang sesuai sehingga sel kanker bisa berkembang. Sel kanker menyebabkan ketidakseimbangan osteoklas dan osteoblas sehingga mengganggu rekonstruksi tulang.²⁰ Ada 3 jenis metastasis tulang berdasarkan sel tulang yang dipengaruhi oleh sel kanker yaitu, metastasis osteolitik, metastasis osteoblastik dan tipe campuran osteolitik & osteoblastik. Metastasis osteolitik terjadi jika sel kanker mempengaruhi sel osteoklas sehingga terjadi peningkatan degradasi tulang. Sel kanker menghasilkan *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* (RANK-L) yang akan berikatan dengan *Receptor activator of nuclear factor kappa-B* RANK pada permukaan osteoklas, sehingga mengaktifkan proses resorpsi tulang. Jika sel kanker mengaktifkan sel osteoblas, maka deposisi tulang meningkat dan terjadi metastasis osteoblastik. Metastasis kanker paru ke tulang sebagian besar adalah metastasis osteolitik.⁴ Hal ini sesuai dengan tipe metastasis pada pasien yaitu metastasis osteolitik ditandai destruksi iga 1-3 kanan dan destruksi korpus dan pedikel torakal 8 & 9 pada hasil CT-scan dan MRI.

Metastasis tulang dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan waktu menegakkan diagnosis metastasis tulang pertama kali dihubungkan dengan penegakkan diagnosis kanker paru. Metastasis sinkronus jika metastasis tulang muncul bersamaan atau kurang dari 6 bulan dari diagnosis kanker paru ditegakkan, sedangkan metastasis metakronus merupakan metastasis yang terjadi dengan jarak waktu lebih dari 6 bulan dari diagnosis kanker paru ditegakkan.²¹ Penelitian Oliveira dkk mendapatkan metastasis tulang terbanyak adalah metastasis sinkronus yaitu 81 orang dari 115 pasien (70,4%).¹⁷ Pasien ini juga menunjukkan metastasis sinkronus karena kelainan pada tulang telah muncul saat awal penyakit ditandai dengan nyeri punggung sejak 3 bulan dan hasil CT-scan toraks dengan kontras menunjukkan destruksi korpus dan pedikel di *vertebrae* torakal 8 & 9 dan iga 1-3 kanan.

Metastasis tulang mengakibatkan terjadinya *skeletal-related events* (SREs) yaitu meliputi fraktur patologis, kompresi tulang belakang, nyeri tulang, dan hiperkalsemia. Kejadian SREs mengakibatkan komplikasi berat yang mengurangi kualitas hidup.²² Pasien ini mengalami SREs yaitu nyeri punggung dan kompresi tulang torakal 8-9. Kompresi tulang ini

mengakibatkan kelemahan ekstremitas bawah pada pasien yang jika tidak ditangani dengan cepat bisa mengakibatkan lumpuh.

Penatalaksanaan SRE berupa terapi paliatif yang bertujuan untuk meredakan gejala dan mencegah komplikasi dengan cara pemberian *bone target agent* (bifosfonat atau Denosumab), terapi pembedahan dan radiasi.²³

1. Pemberian *bone target agent*.

Guideline dari *European Society of Medical Oncology* (ESMO) menganjurkan pemberian *bone target agent* secepatnya ketika diagnosis metastasis tulang ditegakkan walaupun pasien tidak memiliki gejala pada pasien yang diperkirakan memiliki angka harapan hidup lebih dari 3 bulan. Pengobatan dilanjutkan kecuali pada pasien dengan prognosis bagus (pasien yang memiliki risiko kecil terjadinya komplikasi pada tulang dan memiliki respon yang baik dengan pengobatan kemoterapi). Pilihan *bone target agent* yang digunakan adalah bifosfonat (asam zoledronat) atau Denosumab. Asam zoledronat 4 mg diberikan secara intravena selama 15 menit setiap bulan. Obat ini diberikan selama 3-6 bulan kemudian diikuti pemberian setiap 12 minggu. Denosumab diberikan secara subkutan dengan dosis 120 mg setiap bulan. Pandemi COVID-19 mempengaruhi penatalaksanaan metastasis tulang. Brown dkk melakukan penelitian dan menyusun rekomendasi pilihan terapi alternatif yang diadaptasi dari *guideline* sebelumnya sehingga pasien tidak mengalami keterlambatan pengobatan. Rekomendasi ini menyatakan denosumab 120 mg subkutan sebagai *bone target agent* pilihan utama yang dapat diberikan di rumah setiap 4 minggu. Asam zoledronat 4 mg intravena sebagai pilihan utama jika pasien berisiko mengalami patah tulang *vertebrae*. Jika pasien tidak dapat dirawat di rumah sakit, maka asam zoledronat tidak bisa diberikan, sehingga bifosfonat oral dapat dipertimbangkan yaitu Clodronat 1200 mg secara oral setiap hari, Ibandronat 50 mg setiap hari.²³

Bifosfonat adalah analog sintetik dari pirofosfat yang merangsang apoptosis osteoklas. Bifosfonat terdiri dari beberapa jenis yaitu asam ibandronat, asam zoledronat, ibandronat, kloridronat dinatrium, natrium alendronat, dan risedronat natrium. Bifosfonat banyak digunakan pada pengobatan osteoporosis, penyakit metastatik tulang, *multiple myeloma* dan hiperkalsemia karena keganasan. Bifosfonat tidak bisa digunakan secara tunggal untuk mengobati nyeri tulang tetapi digunakan bersama vitamin D 400 IU, kalsium 500 mg, analgetik dan radioterapi. Pemberian bifosfonat harus diberikan rata-rata enam bulan sebelum efek yang diharapkan muncul.

Penelitian metaanalisis Liu J dkk mendapatkan bifosfonat terbukti efektif dalam penatalaksanaan dan mengurangi risiko SREs pada pasien kanker paru (OR = 0,81, 95% CI = 0,69-0,95, p = 0,008).²⁴ Penelitian Feng C dkk menunjukkan bifosfonat jenis asam zoledronat dapat meningkatkan efek gefitinib sebagai antitumor dan mencegah resistensi TKI pada pasien dengan KPKBSK.²⁵ Penelitian Hung CY dkk terhadap 62 pasien dengan KPKBSK yang memiliki metastasis tulang mendapatkan perbedaan yang signifikan antara pasien yang diberikan TKI saja (19 orang) dibandingkan dengan pasien yang menerima TKI kombinasi bifosfonat (43 orang). *Median progression free survival* (mPFS) dan *median overall survival* (mOS) lebih baik pada yang menerima kombinasi TKI dengan bifosfonat dibandingkan TKI saja (mPFS: 15,0 vs 7,3 bulan, p = 0,0017; mOS 25,2 vs 10,4 bulan, p = 0,0015).²⁶

Penelitian Zhang G dkk terhadap 104 pasien kanker paru mendapatkan skor ansietas (*Hamilton Anxiety Scale*) dan depresi (*Hamilton Depression Scale*), skor VAS, dan pasien yang diberikan kemoterapi kombinasi bifosfonat lebih rendah dibandingkan pasien yang diberikan kemoterapi saja dan bermakna secara signifikan (p < 0,005).²⁷

Denosumab adalah antibodi monoklonal manusia yang akan berikatan dengan RANKL. *Receptor activator of nuclear factor kappa-B* (RANK) dari sel tumor akan berikatan dengan *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* (RANK-L) pada permukaan sel tulang untuk mengaktifkan osteoklas. Obat ini mencegah aktifnya osteoklas.²⁸ Obat ini membantu mencegah terjadinya SREs dan aman untuk diberikan kepada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Pemberian obat diberikan dengan disuntikkan secara subkutan. Denosumab tidak menumpuk di tulang seperti bifosfonat, dan efeknya *reversible* setelah penghentian pengobatan.²⁹

Penelitian Scagliotti dkk membandingkan efek denosumab dengan asam zoledronat pada 811 pasien kanker paru dengan metastasis tulang. Penelitian ini mendapatkan Denosumab memiliki *median overall survival* lebih lama dibandingkan asam zoledronat (8,9 bulan vs 7,7 bulan, HR 0,8). Kejadian efek samping osteonekrosis yang sama antara Denosumab (0,7%) dengan asam zoledronat (0,8%).³⁰ Pasien ini seharusnya juga diberikan *bone target agent* dengan pilihan Denosumab terkait masa pandemi COVID-19 belum berakhir, tetapi harga obat ini mahal dan tidak ditanggung asuransi kesehatan. Asam zoledronat juga tidak tersedia saat ini di rumah sakit.

2. Pembedahan

Pembedahan hanya diindikasikan untuk patah tulang

panjang dan sendi panggul, keterlibatan sumsum tulang belakang, atau kompresi saraf perifer. Tindakan pembedahan dapat bertujuan untuk kuratif maupun paliatif. Tindakan pembedahan dapat menghilangkan rasa sakit, mengembalikan fungsi, dan juga kontrol fokus metastasis lokal dan stabilisasi mekanik tulang. Eksisi fokus metastasis membutuhkan proses mencakup kuretase, *high-speed drilling*, dan reseksi segmen tulang yang terkena.¹⁶ Pasien ini dilakukan tindakan berupa pembedahan dekompresi stabilisasi dan spinal fusi. Pembedahan pada pasien ini berhasil mengurangi nyeri dan mencegah kelumpuhan. Pasien bisa berjalan seperti biasa dan beraktivitas ringan.

3. Radioterapi

Radiasi pada metastasis tulang bertujuan mencegah *impending fracture* atau *impending compression*, obstruksi oleh massa kanker dan mengecilkan ukuran tumor serta menghilangkan nyeri. Mekanisme radiasi mengurangi nyeri pada metastasis tulang dengan melalui penghancuran sel kanker sehingga mengurangi efek desak massa. Pemberian dosis dengan berbagai skim dari fraksi tunggal 8Gy, 20 Gy dalam 5 fraksi dan 30 Gy dalam 10 fraksi telah dibuktikan dalam berbagai uji klinis mampu memberikan respon paliatif nyeri yang sama, namun radioterapi dengan fraksinasi yang lebih panjang memiliki angka kekambuhan yang lebih rendah.³¹

Kesimpulan

Pemilihan TKI pada pasien dengan adenokarsinoma paru EGFR mutasi ekson 21 dengan TKI generasi 1 dan 2 memiliki efektivitas yang sama. Pasien ini diberikan TKI generasi 1 yaitu dengan gefitinib 1 x 250 mg. Pilihan tatalaksana metastasis tulang pada *vertebrae* dengan pemberian *bone target agent* dan stabilisasi tulang oleh bedah ortopedi.

Daftar Pustaka

1. Rajabto W, Angkasa YK. Mutasi EGFR sebagai Faktor Prediktif Respons Pengobatan terhadap TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor) pada Non-Small Cell Lung Cancer Stadium 4: Sebuah Laporan Kasus. J Penyakit Dalam Indones. 2021;8(1):43–5.
2. Zhou Y, Yu QF, Peng AF, Tong WL, Liu JM, Liu ZL. The risk factors of bone metastases in patients with lung cancer. Sci Rep. 2017;7(1):1–6.
3. Cho YJ, Cho YM, Kim SH, Shin KH, Jung ST, Kim HS. Clinical analysis of patients with skeletal metastasis of lung cancer. BMC Cancer. 2019;19(1):1–10.
4. Wu S, Pan Y, Mao Y, Chen Y, He Y. Current progress and mechanisms of bone metastasis in

- lung cancer: A narrative review. Transl Lung Cancer Res. 2021;10(1):439–51.
5. Jusuf A. Pengobatan Kanker Paru. 1st ed. Jusuf A, editor. Jakarta: Departemen Pulmonologi & Kedokteran Respirasi FKUI; 2019. 57–70 p.
6. Saito S, Espinoza-Mercado F, Liu H, Sata N, Cui X, Soukiasian HJ. Current status of research and treatment for non-small cell lung cancer in never-smoking females. Cancer Biol Ther. 2017;18(6):359–68.
7. Dubin S, Griffin D. Lung cancer in non-smokers. Sci Med. 2020;117(4):375–84.
8. Gaughan EM, Cryer SK, Yeap BY, Jackman DM, Costa DB. Family history of lung cancer in never smokers with non-small-cell lung cancer and its association with tumors harboring EGFR mutations. Lung Cancer. 2013;79(3):193–7.
9. Shi Y, Au JSK, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). J Thorac Oncol. 2014;9(2):154–62.
10. Nan X, Xie C, Yu X, Liu J. EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. Oncotarget. 2017;8(43):112–26.
11. Zhang T, Wan B, Zhao Y, Li C, Liu H, Lv T, et al. Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: New evidence and treatment. Transl Lung Cancer Res. 2019;8(3):302–16.
12. Xie T, Zou Z, Liu C, Zhu Y, Xu Z, Wang L, et al. Front-Line Therapy in EGFR Exon 19 Deletion and 21 Leu858Arg Mutations in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. Hindawi. 2021;8(1):210–25.
13. Krawczyk P, Kowalski DM, Ramlau R, Kalinka-Warzocha E, Winiarczyk K, Stencel K, et al. Comparison of the effectiveness of erlotinib, gefitinib, and afatinib for treatment of non-small cell lung cancer in patients with common and rare EGFR gene mutations. Oncol Lett. 2017;13(6):4433–44.
14. Yoon HY, Ryu JS, Sim YS, Kim D, Lee SY, Choi J, et al. Clinical significance of EGFR mutation types in lung adenocarcinoma: A multi-centre Korean study. PLoS One. 2020;15(2):1–14.
15. Patel N, Wu P, Zhang H. Comparison of gefitinib as first- and secondline therapy for advanced lung adenocarcinoma patients with positive exon 21 or 19 del epidermal growth factor receptor mutation. Cancer Manag Res. 2017;9(1):243–8.
16. Sutiman N, Tan SW, Tan EH, Lim WT, Kanessvaran R, Ng QS, et al. EGFR Mutation Subtypes Influence Survival Outcomes following

- First-Line Gefitinib Therapy in Advanced Asian NSCLC Patients. *J Thorac Oncol*. 2017;12(3):529–38.
17. Oliveira MBDR, Souza LC, Sampayo EJG, Carvalho GS De, Mello FCDQ, Paschoal MEM. The Impact of Lung Carcinoma Histology on Frequency of Bone Metastases. *Rev Bras Ortop*. 2019;54(5):524–30.
18. Krzeszinski J, Wan Y. New therapeutic targets for cancer bone metastases. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(6):360–73.
19. Gu H, Sun L, Dou Z, Kong C, Zu J, Xiao J, et al. Analysis of lung adenocarcinoma with bone metastasis: A case report. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(2):389–92.
20. Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Chao X. Osteoblast-Osteoclast Interactions. *Physiol Behav*. 2018;59(2):99–107.
21. Lv M, Zhang X, Shen Y, Wang F, Yang J, Wang B, et al. Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors. *Med (United States)*. 2017;96(17):211–9.
22. D’Oronzo S, Coleman R, Brown J, Silvestris F. Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options: Up-date on bone metastasis management. *J Bone Oncol*. 2019;15(2):101–12.
23. Brown JE, Wood SL, Confavreux C, Abe M, Weilbaecher K, Hadji P, et al. Management of bone metastasis and cancer treatment-induced bone loss during the COVID-19 pandemic: An international perspective and recommendations. *J Bone Oncol*. 2021;29(1):126–32.
24. Liu J, Huang W, Zhou R, Jia S, Tang W, Luo Y, et al. Bisphosphonates in the treatment of patients with metastatic breast, lung, and prostate cancer a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(46):1–4.
25. Feng C, Liu X, Li X, Guo F, Huang C, Qin Q, et al. Zoledronic acid increases the antitumor effect of gefitinib treatment for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Oncol Rep*. 2016;35(6):3460–70.
26. Huang CY, Wang L, Feng CJ, Yu P, Cai XH, Yao WX, et al. Bisphosphonates enhance EGFR-TKIs efficacy in advanced NSCLC patients with EGFR activating mutation: A retrospective study. *Oncotarget*. 2016;7(41):66480–90.
27. Zhang G, Gong H, Xu H. Analysis of the Mechanism and Safety of Bisphosphonates in Patients with Lung Cancer and Bone Metastases. *Hindawi*. 2021;21(2):1–6.
28. De Castro J, García R, Garrido P, Isla D, Massuti B, Blanca B, et al. Therapeutic potential of denosumab in patients with lung cancer: Beyond prevention of skeletal complications. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(6):431–46.
29. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone metastases: An overview. *Oncol Rev*. 2017;11(1):121–31.
30. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: Subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol*. 2012;7(12):1823–9.
31. Rafli R, Anissa M. Peningkatan kualitas hidup pasien kanker dengan metastasis tulang yang menjalani radiasi paliatif. *Maj Kedokt Andalas*. 2019;42(1):1–10.