

# Adenokarsinoma Paru yang Didiagnosis dari Histopatologi Metastasis di Otak dan Perikardium

Safnita, D<sup>1</sup>, Novianti, H<sup>2</sup>, Setiawati, Y<sup>2</sup>, Mayorita, P<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bagian Patologi Anatomi/Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia

E-mail: dewisafnita@gmail.com

<sup>2</sup>Bagian Patologi Anatomi/Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil Padang, Indonesia

## Abstrak

**Latar belakang:** Adenokarsinoma paru merupakan keganasan tersering dan dilaporkan sekitar 40% dari keganasan paru. Adenokarsinoma paru umumnya terdeteksi pada stadium lanjut dengan metastasis multipel sehingga tindakan pembedahan tidak dianjurkan. Tumor ini umumnya terletak di bagian pinggir paru. Tumor metastasis adenokarsinoma yang dapat direseksi merupakan spesimen berharga untuk menegakkan diagnosis dan menentukan terapi yang tepat. **Laporan kasus:** Seorang pria non-perokok berusia 24 tahun dengan penglihatan kabur yang dicurigai dengan tumor primer otak dari pemeriksaan fisik dan radiografi. Tindakan bedah kraniotomi dilakukan dan pemeriksaan histopatologi tumor menunjukkan metastasis adenokarsinoma pada otak. Pasien mengalami tamponade jantung dengan efusi perikardial massif dan limfadenopati leher. Pemeriksaan radiografi toraks menunjukkan adanya lesi paru kanan yang semakin jelas dalam empat bulan perjalanan penyakit. Pemeriksaan histopatologi dari semua tumor yang ditemukan termasuk di kelenjar getah bening leher, tumor perikardial, dan cairan efusi perikardial mengarah pada metastasis adenokarsinoma. Pewarnaan imunohistokimia untuk *Epithelial Membrane Antigen* (EMA) dan *Thyroid Transcription Factor-1* (TTF-1) dilakukan untuk mendeteksi tumor primer dengan hasil mengarah tumor primer berasal dari paru. Pemeriksaan mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dan pewarnaan imunohistokimia *Programmed Death Ligand-1* (PDL-1) dilakukan untuk tujuan terapeutik. Pasien diterapi dengan kemoterapi konvensional dan menunjukkan perbaikan klinis. **Kesimpulan:** Dalam kasus ini, spesimen tumor metastasis pada otak dan perikardial merupakan spesimen yang sangat berharga untuk mengidentifikasi tumor primer dan menentukan manajemen terapi. Pemeriksaan histopatologi, imunohistokimia, dan molekuler diperlukan untuk menegakkan diagnosis.

**Katakunci** — metastasis multipel, efusi perikardial, limfadenopati leher

## Abstract

**Background:** Lung adenocarcinoma is the most common malignancy and accounts for about 40% of lung malignancies. Commonly cases are detected at an advanced stage with multiple metastases and, surgery is not recommended. The tumor is generally located in the periphery of the lung. The resectable tumor metastases are a valuable specimen for confirming the diagnosis and determining appropriate therapy. **Case report:** A 24-year-old non-smoker male with blurred vision, suggestive for primary brain tumor by physical examination, and radiograph. A craniotomy was performed and the histopathological examination showed brain metastasis adenocarcinoma. The patient had tamponade cardiac with massif pericardial effusion, and neck lymphadenopathy. Thorax radiograph showed a lesion in the right pulmonary for four months during the course. Comprehensive examination including histopathological examination of all of the metastasis tumors was found including neck lymph nodes, pericardial tumor, and fluid pericardial effusion, suggestive for metastatic adenocarcinoma. Immunohistochemical staining for *Epithelial Membrane Antigen* (EMA) and *Thyroid Transcription Factor-1* (TTF-1) was performed for the detection of the tumor origin and suggestive for lung origin. The *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) mutation examination and immunohistochemistry staining of *PDL-1* were performed for therapeutic purposes. Patients treated with conventional chemotherapy and showing clinical improvement. **Conclusion:** In this case, brain and pericardial tumor specimens are

*valuable for identifying the primary tumor and determining management therapy. A histopathological, immunohistochemical, and molecular examination is needed to establish the diagnosis.*

**Keywords—** *multiple metastatic, pericardial effusion, neck lymphadenopathy*

## I. PENDAHULUAN

Adenokarsinoma paru merupakan tipe kanker paru yang sering terjadi dengan insiden sekitar 40% kasus keganasan paru.<sup>1</sup> Faktor resiko terjadinya adenokarsinoma paru meliputi perokok pasif maupun perokok aktif serta paparan lingkungan seperti polusi udara, asbes, radon, dan arsenik.<sup>2,3</sup>

Pasien dengan kanker paru sering terdeteksi pada stadium lanjut dengan metastasis multipel sehingga tindakan pembedahan tidak direkomendasikan. Oleh karena itu pemeriksaan sampel jaringan tumor sering tidak dapat dilakukan. Adanya pemeriksaan yang komprehensif mulai dari pemeriksaan klinikopatologi, radiografi, laboratorium serta sitologi, histopatologi dan imunohistokimia dari spesimen yang dicurigai sebagai tumor primer maupun metastasis sangat berharga dalam upaya menegakkan diagnosis.

Adenokarsinoma paru merupakan tipe histopatologis yang sering dengan metastasis otak. Penelitian Guangyu Wang *et al.* menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara distribusi metastasis dan mutasi gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR).<sup>2,4</sup>

Adenokarsinoma paru termasuk tipe tumor ganas epitelial dengan diferensiasi kelenjar dan produksi musin atau mengekspresikan penanda biologis pneumosit yang dapat tumbuh dengan berbagai pola pertumbuhan. Subtipe histopatologis adenokarsinoma paru diklasifikasikan berdasarkan pola pertumbuhan dominan. Ada 5 pola pertumbuhan adenokarsinoma paru yaitu asinar, papiler, mikropapiler, lepidik dan solid.<sup>2,4</sup> Kelima pola pertumbuhan adenokarsinoma ini berhubungan dengan prognosis yang berbeda.<sup>2,5</sup>

Pada pemeriksaan sitologi, adenokarsinoma paru sering menunjukkan sel tumor yang tersusun dalam kelompokan sel tiga dimensi

dan sel memiliki sitoplasma bervakuola halus dengan nukleus dan nukleolus yang *prominent*. Sel tumor juga dapat terlihat sebagai sebaran sel tunggal yang tidak kohesif, struktur papiler dan glandular. Adanya silia dibagian atas epitel kolumnar atau sel goblet mengesampingkan suatu keganasan. Adanya silia dalam kelompokan sel epitel atipik merupakan *clue* untuk suatu lesi jinak.<sup>3</sup>

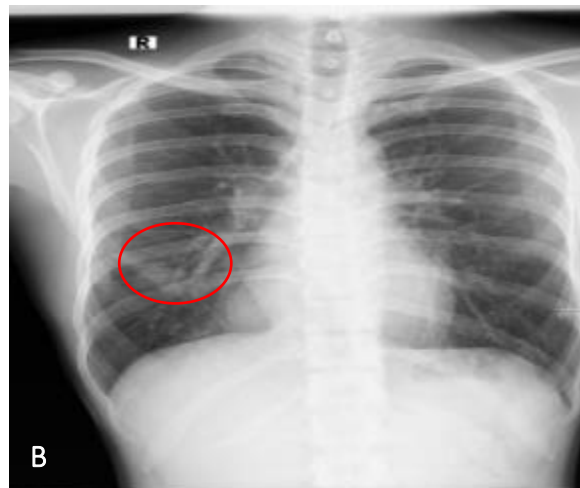
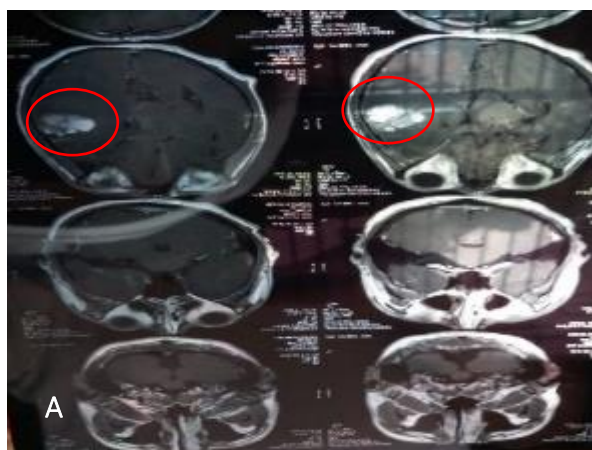
Gambaran sitomorfologi adenokarsinoma pada pemeriksaan sitologi tampak sel tumor dengan ukuran sedang hingga besar dengan sitoplasma halus yang banyak, tersusun dalam struktur lembaran, glandular, asinar, atau *cell ball*, sel dapat tampak sebagai sel kolumnar dengan inti eksentrik, bulat hingga oval dengan anak inti yang besar. Diagnosis banding adenokarsinoma berdasarkan sitomorfologi meliputi: *adenocarcinoma poorly differentiated*, metastasis adenokarsinoma, *atypical adenomatous hyperplasia*, sel bronkiolus reaktif serta tumor neuroendokrin, *cystic mucinous neoplasm*, mesotelioma.<sup>6</sup>

Beberapa hal yang harus dipertimbangkan untuk diagnosis banding adenokarsinoma paru pada pemeriksaan histopatologi meliputi: harus dibedakan dengan kanker paru lainnya, perbedaan tumor primer paru yang multipel dari tumor metastasis intrapulmoner, serta perbedaan antara adenokarsinoma paru primer dan metastasis dari tumor ekstrapulmoner. Untuk beberapa adenokarsinoma paru, subtipe histologis yang komprehensif merupakan salah satu alat yang dapat membantu dalam membedakan metastasis intrapulmoner dari primer *sinkronous* dan *metachronous*. Namun gambaran tambahan seperti karakteristik sitologi (misalnya perubahan sel yang jelas dan derajat atipia inti) dan stroma tumor (misalnya desmoplasia dan inflamasi) dapat membantu dalam membedakan hal ini.<sup>2</sup> Pemeriksaan imunohistokimia dapat membantu untuk menyingkirkan diagnosis banding.

Pemeriksaan imunohistokimia telah berkontribusi untuk perbaikan yang signifikan dalam diagnosis metastasis sehingga dengan efektif dapat memprediksi lokasi tumor primer. Profil imunohistokimia bermanfaat dalam memutuskan pengobatan pasien. Sebagian besar adenokarsinoma paru positif difus untuk CK7 dan sekitar 80% mengekspresikan TTF-1 dan Napsin A.<sup>2,3</sup>

## II. LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki non-perokok 24 tahun datang berobat ke rumah sakit Dr. M. Djamil dengan penglihatan mata kiri kabur sejak satu bulan sebelum berobat. Pasien mengalami efusi perikardial masif dan limfadenopati leher sekitar empat bulan setelah onset pertama. Pada pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) otak menunjukkan massa di area temporal kiri sugestif untuk keganasan primer (gambar 1A, lingkaran merah). Pemeriksaan *rontgen* toraks tampak massa semiopak di hemitoraks kanan retrokardial yang mengesankan lesi metastasis paru (gambar 1 B, lingkaran merah).

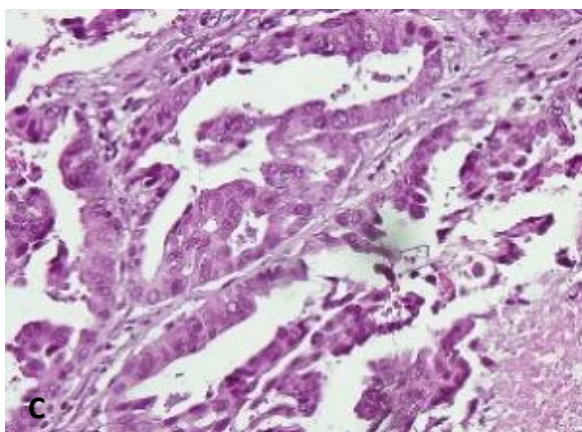
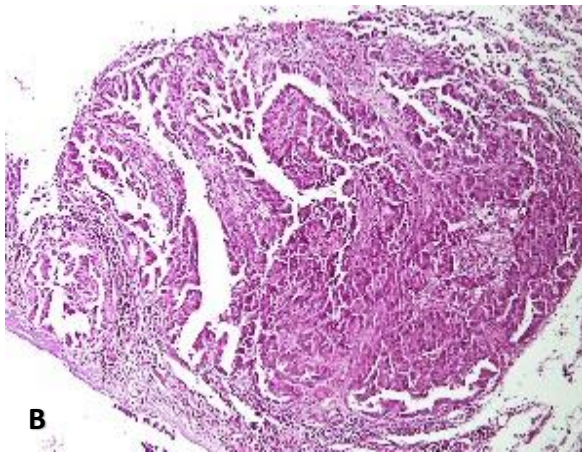


**GAMBAR 1. PEMERIKSAAN RADIOGRAFI TAMPAP MASSA TUMOR (LINGKARAN MERAH). PEMERIKSAAN MRI (A). PEMERIKSAAN RONTGEN TORAKS (B).**

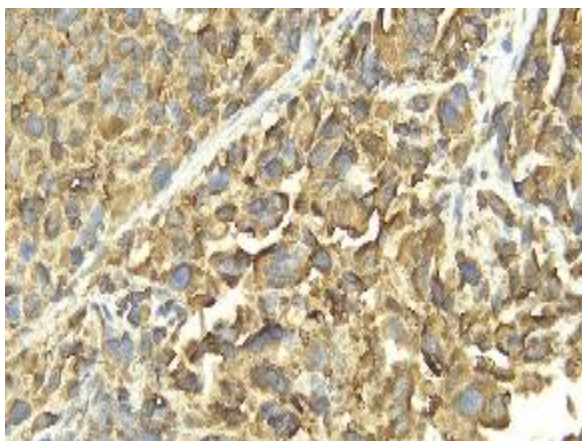
Pasien menjalani prosedur kraniotomi untuk pengangkatan massa tumor di otak. Pada pemeriksaan makroskopik massa tumor otak tampak potongan jaringan padat berwarna putih kecoklatan berukuran 3,5x2,5x2 cm (gambar 2A). Pemeriksaan histopatologi massa tumor otak menunjukkan proliferasi sel tumor dengan struktur kelenjar dan papiler, sugestif untuk metastasis adenokarsinoma pada otak (gambar 2B-C). Pemeriksaan imunohistokimia massa tumor untuk pulasan *Epithelial Membrane Antigen* (EMA) terpulas positif pada sitoplasma sel tumor (gambar 3).







**GAMBAR 2. PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI SPESIMEN TUMOR OTAK. PEMERIKSAAN MAKROSKOPIS TAMPAK JARINGAN PUTIH KECOKLATAN, KENYAL PADAT, UKURAN 3,5x2,5x2 CM (A). PEMERIKSAAN MIKROSKOPIS TAMPAK SEL-SEL TUMOR YANG TUMBUH MEMBENTUK STRUKTUR GLANDULAR DAN PAPILER (B, PEWARNAAN HE, PEMBESARAN 100X). SEL-SEL TUMOR TAMPAK DENGAN PENINGKATAN RATIO INTI:SITOPLASMA, INTI PLEOMORFIK DAN ANAK INTI PROMINENT (C, PEWARNAAN HE, PEMBESARAN 400X).**

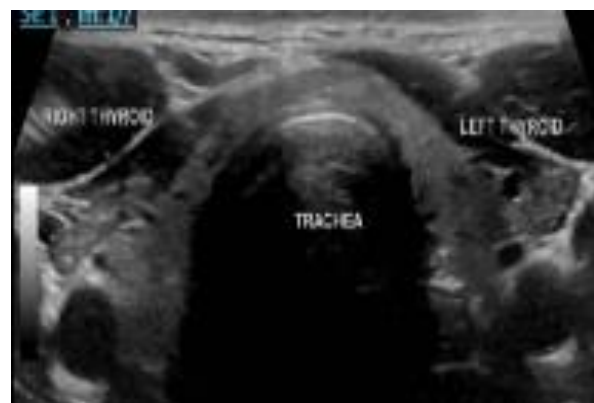


**GAMBAR 3. PEMERIKSAAN IMUNOHISTOKIMIA EMA TERPULAS POSITIF PADA SITOPLASMA SEL TUMOR, PEMBESARAN 400X (D).**

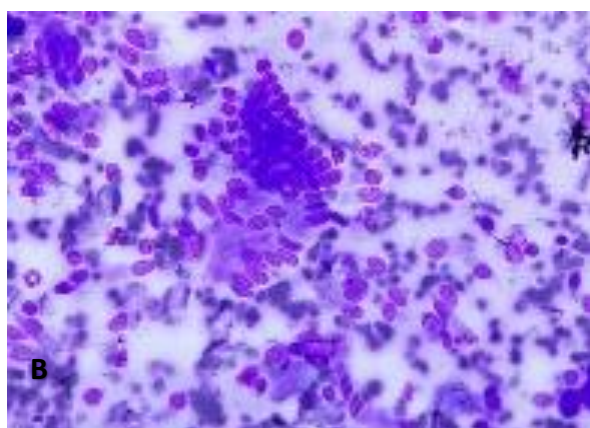
Penyelidikan lebih lanjut dilakukan untuk mendeteksi tumor primer. Pemeriksaan CT-scan toraks menunjukkan lesi isodense berbatas tegas yang tidak teratur dengan berukuran 2,32x2,66x2,07 cm di segmen keenam lobulus inferior paru kanan (gambar 4, lingkaran merah). Pemeriksaan ultrasonografi (USG) tiroid menunjukkan tiroid dalam batas normal (gambar 5). Pada pemeriksaan bronkoskopi tidak tampak adanya massa tumor (gambar 6A). Pemeriksaan sitologi sikatan bronkus menunjukkan kelompokan sel epitel respiratorius yang mengesankan hiperplasia epitelial respiratorik reaktif (gambar 6B).



**GAMBAR 4. PEMERIKSAAN CT-SCAN TORAKS TAMPAK LESI ISODENSE BATAS TEGAS DITUNJUKKAN DALAM LINGKARAN MERAH.**

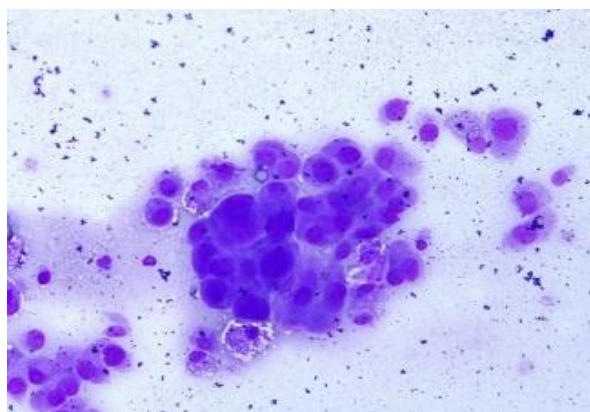


**GAMBAR 5. PEMERIKSAAN USG TIROID TAMPAK DALAM BATAS NORMAL.**

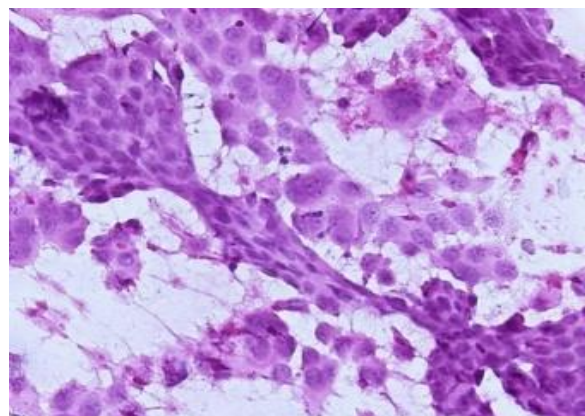


**GAMBAR 6. PEMERIKSAAN BRONKUS. PADA PEMERIKSAAN BRONKOSKOPI TIDAK TAMPAK MASSA TUMOR (A). PEMERIKSAAN SITOLOGI SIKATAN BRONKUS MENUNJUKKAN SEBARAN DAN KELOMPOKAN SEL EPITEL RESPIRATORIUS, PEWARNAAN GIEMSA, PEMBESARAN**

Pemeriksaan biopsi aspirasi jarum halus pada limfadenopati daerah leher menunjukkan kelompok sel tumor dengan inti bulat hingga oval dan pleomorfik dengan struktur papiler dan kelenjar, sugestif untuk metastasis adenokarsinoma pada kelenjar getah bening leher (gambar 7-8).



**GAMBAR 7. GAMBARAN MIKROSKOPIK SITOLOGI BIOPSI ASPIRASI JARUM HALUS LIMFADENOPATI LEHER TAMPAK KELOMPOKAN SEL TUMOR DENGAN STRUKTUR GLANDULAR. PEWARNAAN GIEMSA, PEMBESARAN 400X.**



**GAMBAR 8. GAMBARAN MIKROSKOPIK SITOLOGI BIOPSI ASPIRASI JARUM HALUS LIMFADENOPATI LEHER MENUNJUKKAN KELOMPOKAN SEL TUMOR DENGAN STRUKTUR PAPILER. SEL TUMOR DENGAN PENINGKATAN RATIO INTI:SITOPLASMA, INTI PLEOMORFIK, ANAK INTI PROMINENT. PEWARNAAN HE, PEMBESARAN 400X.**

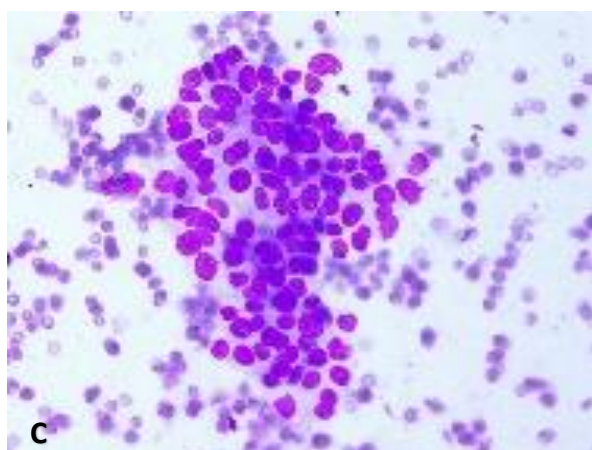
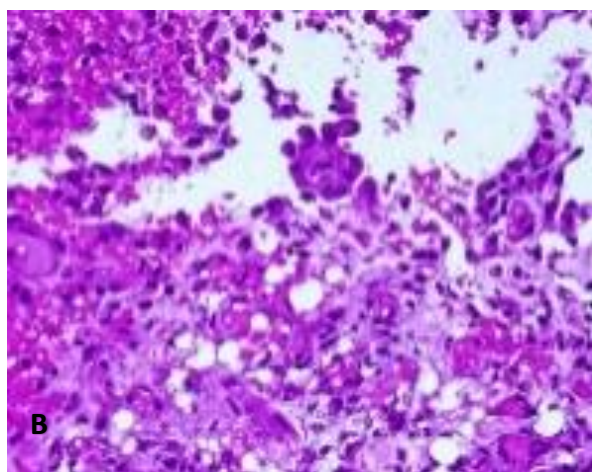
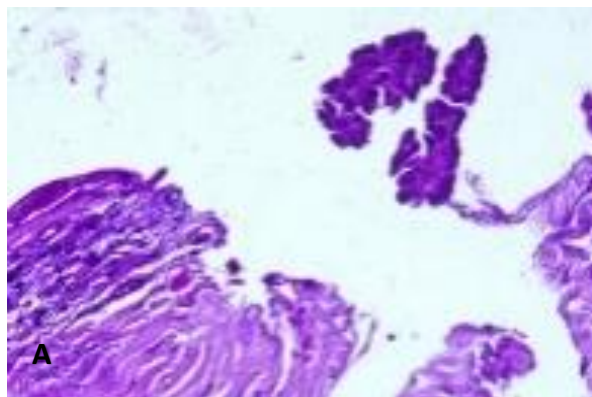


**GAMBAR 9. PEMERIKSAAN MAKROSKOPIK SPESIMEN TUMOR PERIKARDIAL MENUNJUKKAN JARINGAN PUTIH KECOKLATAN, KONSISTENSI KENYAL PADAT DENGAN UKURAN 1,5x1x0,2 CM.**

Pasien mengalami efusi perikardial masif tiga bulan setelah kraniotomi. Massa perikardial terdeteksi dan pengangkatan massa dilakukan. Pemeriksaan makroskopik spesimen massa perikardial menunjukkan potongan jaringan berwarna putih kecoklatan berukuran 1,5x1x0,2 cm (gambar 9). Pemeriksaan histopatologi massa perikardial

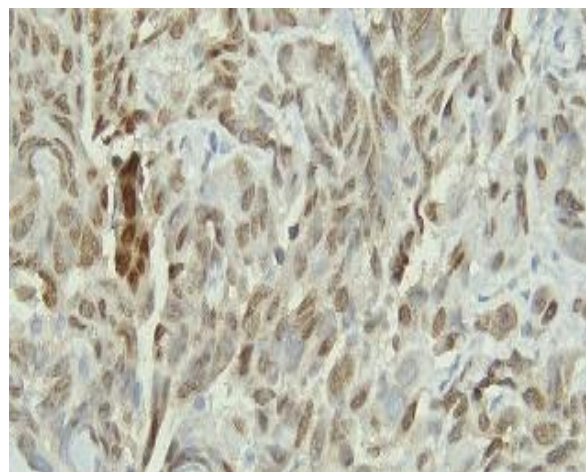


menunjukkan sel tumor yang tersusun dengan struktur papiler, glandular, sugestif untuk metastasis adenokarsinoma pada perikardial (gambar 10A-B). Pemeriksaan sitologi cairan efusi perikardial menunjukkan kelompok sel tumor dengan inti bulat hingga oval dalam struktur lembaran, kelenjar, sugestif untuk metastasis adenokarsinoma pada cairan perikardial (gambar 10C).

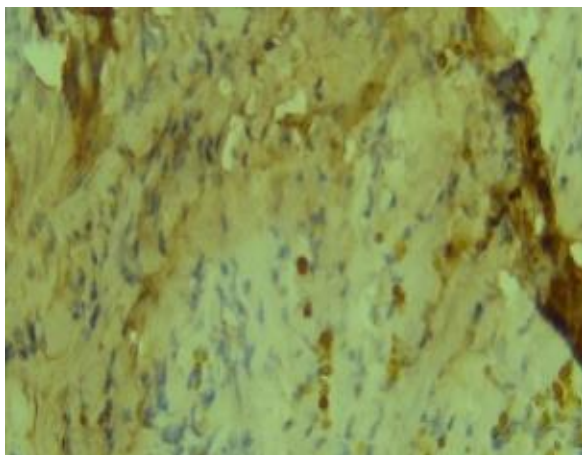


**GAMBAR 10. PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI SPESIMEN PERIKARDIAL. PEMERIKSAAN MIKROSKOPIK MASSA TUMOR PERIKARDIAL MENUNJUKKAN SEL-SEL TUMOR DENGAN PENINGKATAN RASIO INTI:SITOPLASMA, INTI PLEOMORFIK, HIPERKROMATIK YANG TERSUSUN DENGAN POLA PAPILER (A) DAN GLANDULAR (B) PEWARNAAN HE, PEMBESARAN 400X. PEMERIKSAAN SITOLOGI CAIRAN PERICARDIAL TAMPAK KELOMPOKAN SEL TUMOR, PEWARNAAN GIEMSA, PEMBESARAN 400X (C).**

Pemeriksaan imunohistokimia untuk pulasan TTF1 pada spesimen tumor otak dilakukan untuk mengkonfirmasi asal tumor primer yang hasilnya sugestif untuk adenokarsinoma paru primer (gambar 11). Untuk tujuan terapi dilakukan pemeriksaan mutasi *Epidermal Growth factor Receptor* (EGFR) dan *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1). Pada pemeriksaan mutasi EGFR tidak terdeteksi adanya mutasi. Pemeriksaan imunohistokimia PD-L1 menunjukkan sel tumor terpulas positif pada 25% sel tumor (gambar 12). Pasien diterapi dengan kemoterapi konvensional untuk massa yang tidak dapat direseksi dan menunjukkan perbaikan klinis.

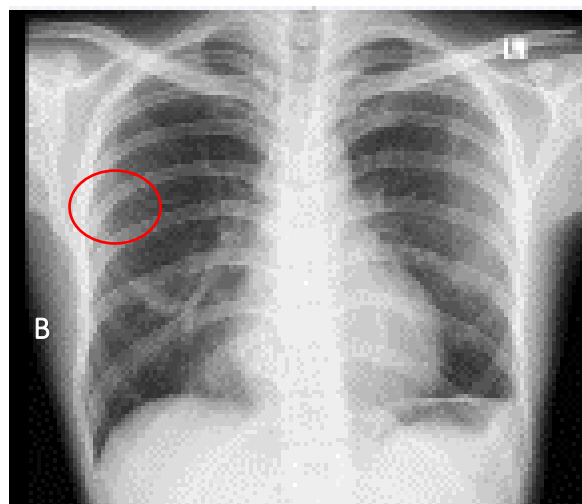
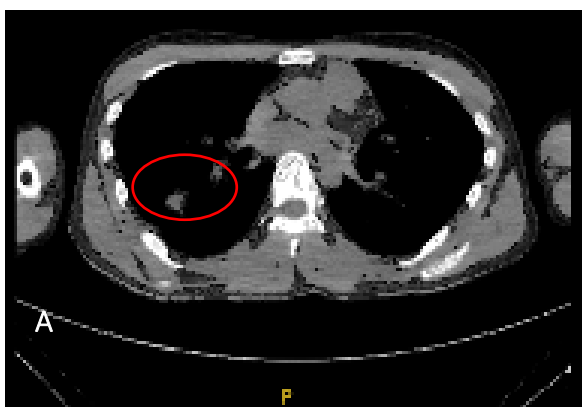


**GAMBAR 11. PEMERIKSAAN IMUNOHISTOKIMIA TTF-1 TERPULAS POSITIF PADA INTI SEL TUMOR, PEMBESARAN 400X.**



**GAMBAR 12. PEMERIKSAAN IMUNOHISTOKIMIA PDL-1 TERPULAS POSITIF PADA INTI SEL TUMOR, PEMBESARAN 400X.**

Pada *follow-up* pasien, pemeriksaan CT-scan dan rontgen toraks menunjukkan pengurangan massa tumor dibandingkan dari pemeriksaan sebelumnya (gambar 13A-B). Hasil pemeriksaan CT-scan toraks masih tampak gambaran massa dengan densitas *isodense*, batas tidak tegas dan disertai dengan fibrotik disekitarnya dan sesudah pemberian kontras tampak sedikit *enhance* dengan ukuran terbesar 9,3 mm. Tidak tampak efusi pleura dan perikardial. tulang costae intak, tidak tampak destruksi tulang. Hasil pemeriksaan CT-scan toraks mengesankan tumor paru dekstra (dibandingkan dengan CT scan sebelumnya) terdapat pengurangan ukuran 65%) dan respon terapi.



**GAMBAR 13. PEMERIKSAAN RADIOGRAFI PADA FOLLOW-UP PASIEN MENUNJUKKAN PENGURANGAN UKURAN MASSA TUMOR PARU DIBANDINGKAN SEBELUM PASIEN MENJALANI TERAPI. PEMERIKSAAN CT-SCAN TORAKS (A). PEMERIKSAAN RONTGEN TORAKS (B). MASSA TUMOR DITUNJUKKAN PADA AREA LINGKARAN MERAH.**

### III. DISKUSI

Pada kasus ini terdapat tumor metastatik di otak yang diidentifikasi lebih awal dari tumor primer yang dicurigai. Hal ini dapat terjadi karena ketidakstabilan kromosom. Pada awal penyakit, proses metastasis terjadi dan berkembang, sementara tumor primer dapat mengalami regresi. Penentuan lokasi tumor primer sangat penting untuk menentukan tatalaksana pengobatan.<sup>7-8</sup> Pada kasus adenokarsinoma dengan metastasis yang multiple diperlukan pemeriksaan yang komprehensif meliputi pemeriksaan klinikopatologi, radiografi, laboratorium, sitologi, histopatologi, imunohistokimia serta molekuler untuk menentukan asal tumor primer dan manajemen terapi.

*Thyroid Transcription Factor 1* (TTF-1) secara konsisten diekspresikan pada pneumosit tipe 2 dan sel Clara yang merupakan penanda epitel paru yang paling berguna. Adenokarsinoma paru dengan efusi perikardial masif dan metastasis ke mediastinum jarang terjadi. Perikardium



sering terlibat karena invasi langsung sel tumor ke jaringan disekitarnya.<sup>7-10</sup> Dalam kasus ini ditemukan sel tumor terpulas positif untuk TTF-1 di inti sel tumor dan EMA di sitoplasma sel tumor yang mendukung tumor primer berasal dari organ paru. Pada kasus tumor primer paru yang tidak memungkinkan untuk dilakukan pembedahan, maka pemeriksaan histopatologi tidak dapat dilakukan. Oleh karena itu, identifikasi tumor primer dengan menggunakan profil imunohistokimia pada tumor metastasis sangat membantu dalam menegakkan diagnosis dan menentukan manajemen terapi.

#### IV. KESIMPULAN

Adenokarsinoma paru merupakan salah satu keganasan tersering yang disertai dengan metastasis multipel dan sebagian besar kasus tidak direkomendasikan untuk dilakukan pembedahan tumor sehingga menegakkan diagnosis masih menantang. Pasien dengan metastasis kanker dini ditemukan hampir 35%-40% kasus keganasan. Pada kasus adenokarsinoma paru yang tidak memungkinkan untuk dilakukan pembedahan maka profil imunohistokimia tumor metastasis dapat digunakan sebagai dasar untuk menentukan lokasi tumor primer sehingga diagnosis dan tipe tumor dapat ditegakkan yang akan digunakan sebagai acuan dalam manajemen terapi.

Pemeriksaan imunohistokimia sangat membantu dalam diagnosis kanker dengan tumor primer yang tidak diketahui sehingga dengan efektif dapat memprediksi lokasi tumor primer. Profil imunohistokimia bermanfaat dalam menegakkan diagnosis dan menentukan pengobatan.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1.] Denisenko T V., Budkevich IN, Zhivotovsky B. Cell death-based treatment of lung adenocarcinoma article. *Cell Death Dis* [Internet]. 2018;9(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41419-017-0063-y>
- [2.] William D. Travis; Brambilla Elisabeth; Burke Allen; Marx Alexander NA. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: WHO; 2014. p. 26–48.
- [3.] Sternberg, Stephen S., Donald A. Antonioli, Darryl Carter, Joseph C. Eggleston, Stacey E.

- Mills HAO. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 6th ed. Mills SE, editor. China: Wolters Kluwer Health; 2015. 1735–1795 p.
- [4.] Wang G, Xu J, Qi Y, Xiu J, Li R, Han M. Distribution of brain metastasis from lung cancer. *Cancer Manag Res*. 2019;11:9331–8.
- [5.] Da Cruz V, Yvorel V, Casteillo F, Tissot C, Luchez A, Bayle-Bleuez S, et al. Histopathological subtyping is a prognostic factor in stage IV lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2020;147:77–82.
- [6.] Ninla Elmawati Falabiba. *Orell & Sterrett's Fine Needle Aspiration Cytology*. Fifth. Michael Houston, editor. Australia: Elsevier Inc.; 2019. 211–230 p.
- [7.] Rassy E, Zanaty M, Azoury F, Pavlidis N. Advances in the management of brain metastases from cancer of unknown primary. *Future Oncol*. 2019;15(23):2759–68.
- [8.] Jose R, Kurtkoti PS, K SS, Lokwani S, Ca J. *Carcinoma of Unknown Primary: A Case Report*. 2018.
- [9.] Stenzinger A, Weichert W. *Cancer of Unknown Primary: The Pathologist's Approach*. Kramer A, Loffler H, editors. Cancer of Unknown Primary. Heidelberg: Springer; 2016.
- [10.] Doxtader EE, Chute DJ. Evaluation of Carcinoma of Unknown Primary on Cytologic Specimens. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2018;11(3):545–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.path.2018.04.006>
- [11.] Anggraini, D., & Oktora, M. Z. (2021). Hematology Profile of Tuberculosis Lymphadenitis Patients at Siti Rahmah Hospital, Padang, Indonesia. *INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY*, 27(3), 271-275.
- [12.] Anggraini, D (2019). Laboratory Examination in Hepatocellular Carcinoma. *Health and Medical Journal*, 1(2), 50-54