

## Morfologi, Patogenesis, dan Imunoterapi Kanker Paru Tipe Adenokarsinoma

Renita Y. Robot,<sup>1</sup> Meilany F. Durry,<sup>2</sup> Carla F. Kairupan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

Email: [renita.yohana@gmail.com](mailto:renita.yohana@gmail.com)

**Abstract:** Although some common therapies for cancers are available, many patients experience relapse during therapy. Therefore, an understanding of the pathogenesis of lung adenocarcinomas is needed in lung cancer therapies, especially targeted therapies. Immunotherapy has been shown to be effective in the therapy of various tumors, including non-small cell lung cancer (NSCLC). This study was aimed to review the morphology, pathogenesis, and immunotherapy of lung adenocarcinomas. This was a literature review study using databases of Clinical Key, Pubmed, and Google Scholar. The results showed that morphology of lung adenocarcinomas was characterized by the presence of lesions consisting of several morphological spectra, starting with pre-invasive lesions, then minimally invasive adenocarcinomas to invasive adenocarcinomas. Pathogenesis of lung adenocarcinomas was associated with genetic changes of several genes such as EGFR, KRAS, ALK, and ROS1; however, the most frequently involved were EGFR, KRAS, and ALK. The immunotherapies used for lung adenocarcinomas were nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, tremelimumab, durvalumab, avelumab, cemiplimab, cetuximab, panitumumab, and matuzumab; however, the most commonly used were nivolumab, pembrolizumab, and atezolizumab. In conclusion, morphological spectra of lung adenocarcinomas are pre-invasive lesions, minimally invasive adenocarcinomas, and invasive adenocarcinomas. Pathogenesis of lung adenocarcinomas is associated with the presence of genetic changes, especially mutations of EGFR, KRAS and ALK. The most widely used immunotherapies for lung adenocarcinomas are nivolumab and pembrolizumab, which are included in the PD-1 antibody group and atezolizumab in the PD-L1 antibody group.

**Keywords:** lung adenocarcinoma morphology; pathogenesis; immunotherapy

**Abstrak:** Telah tersedia beberapa terapi umum kanker namun banyak pasien mengalami kekambuhan saat terapi. Oleh karena itu dibutuhkan pemahaman tentang patogenesis adenokarsinoma paru dalam terapi kanker paru khususnya terapi target. Imunoterapi dianggap sebagai teknologi yang memberikan harapan dan telah terbukti efektif dalam terapi berbagai tumor, termasuk *non-small cell lung cancer* (NSCLC). Penelitian ini bertujuan untuk menelaah morfologi, patogenesis, dan imunoterapi dari kanker paru tipe adenokarsinoma. Jenis penelitian ialah *literature review* menggunakan *database Clinical Key, Pubmed, dan Google Scholar*. Hasil penelitian mendapatkan morfologi adenokarsinoma paru ditandai adanya lesi yang terdiri dari beberapa spektrum morfologik, diawali dengan lesi preinvasif, selanjutnya lesi adenokarsinoma invasif minimal sampai adenokarsinoma invasif. Patogenesis adenokarsinoma paru berhubungan dengan perubahan genetik beberapa gen, yaitu EGFR, KRAS, ALK, dan ROS1; namun yang paling sering terlibat ialah EGFR, KRAS, dan ALK. Imunoterapi yang digunakan untuk terapi adenokarsinoma paru ialah nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, tremelimumab, durvalumab, avelumab, cemiplimab, cetuximab, panitumumab, dan matuzumab; namun terbanyak digunakan ialah nivolumab, pembrolizumab, dan atezolizumab. Simpulan penelitian ini ialah spektrum morfologi dari adenokarsinoma paru berupa lesi preinvasif, adenokarsinoma invasif minimal, dan adenokarsinoma invasif. Patogenesis dari adenokarsinoma paru berhubungan dengan adanya perubahan genetik, terutama mutasi EGFR, KRAS, dan ALK. Imunoterapi yang paling banyak digunakan untuk terapi adenokarsinoma paru ialah nivolumab dan pembrolizumab yang termasuk dalam golongan antibodi PD-1 serta atezolizumab yang masuk dalam golongan antibodi PD-L1.

**Kata kunci:** morfologi adenokarsinoma paru; patogenesis; imunoterapi

## PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyebab paling sering kematian terkait kanker di seluruh dunia.<sup>1</sup> Setiap tahun terdapat lebih dari 8 juta orang di dunia meninggal akibat kanker.<sup>2</sup> Di Indonesia, berdasarkan data GLOBOCAN (*International Agency for Research on Cancer*) tahun 2018, terdapat 26.095 orang yang meninggal akibat kanker paru setiap tahunnya, dengan 30.023 kasus baru, tertinggi di Asia Tenggara.<sup>3</sup> Studi berbasis rumah sakit dari 100 rumah sakit di Jakarta menunjukkan bahwa kanker paru adalah kanker dengan jumlah kasus tertinggi pada pria dan nomor 4 tertinggi pada wanita. Menurut hasil pemeriksaan di laboratorium Patologi Anatomi RSUP Persahabatan tahun 2014, lebih dari 50% kasus kanker yang didiagnosis adalah kanker paru.<sup>4</sup>

Kanker paru umumnya dibagi dalam dua golongan besar, yaitu karsinoma paru sel kecil (*Small Cell Lung Cancer*, SCLC) dan karsinoma paru bukan sel kecil (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC).<sup>5</sup> *Non-Small Cell Lung Cancer* selanjutnya dibagi menjadi adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar.<sup>6</sup> Adenokarsinoma paru merupakan subtipe kanker paru yang paling umum dan paling sering ditemukan.<sup>7</sup> Diketahui adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa telah mencapai 60% dari semua kanker paru.<sup>8</sup> Beberapa penelitian terbaru di Indonesia dan negara barat menunjukkan bahwa terdapat pergeseran distribusi kanker paru dari karsinoma sel skuamosa menjadi adenokarsinoma. Di Indonesia, lebih dari 70% kasus kanker paru baru terdiagnosis pada stadium lanjut atau telah mengalami metastasis.<sup>9</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan Kasuma tahun 2011, terdapat 45% adenokarsinoma dan 33% karsinoma sel skuamosa dari hasil pemeriksaan bronkoskopi 100 pasien kanker paru di Instalasi Diagnostik Terpadu RSUP H. Adam Malik Medan.<sup>10</sup> Meskipun adenokarsinoma sering ditemukan, identifikasi mikroskopis pada setiap subtipe sering bersifat subjektif dan sulit terutama untuk tumor berukuran kecil yang masih stadium awal atau pada pasien yang memiliki beberapa jenis tumor paru primer. Selain itu,

dibutuhkan juga pemahaman tentang patogenesis adenokarsinoma paru karena penting dalam pengobatan kanker paru khususnya terapi target.<sup>8</sup>

Beberapa pengobatan kanker paru telah tersedia saat ini. Pembedahan, terapi radiasi, kemoterapi, dan terapi target merupakan pengobatan umum kanker tetapi banyak terjadi kekambuhan saat terapi. Selain itu, pasien dan dokter juga harus menghadapi berbagai efek samping yang dapat berdampak nyata terhadap kualitas hidup pasien dan pada akhirnya membatasi pilihan pengobatan.<sup>2</sup> Dalam hal ini, imunoterapi dianggap sebagai teknologi yang memberikan harapan. Perkembangan imunoterapi yang pesat dan hasil penelitian terbaru mendukung keefektifannya dalam pengobatan berbagai tumor termasuk NSCLC.<sup>4</sup>

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk membahas dan menelaah berbagai informasi ilmiah mengenai morfologi, patogenesis, dan imunoterapi kanker paru tipe adenokarsinoma.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini berbentuk *literature review* dengan menggunakan tiga database untuk pencarian jurnal yaitu *ClinicalKey*, *PubMed*, dan *Google Scholar*. Pencarian artikel atau jurnal menggunakan kata kunci *morphology OR pathogenesis OR immunotherapy AND lung adenocarcinoma* dan morfologi *OR pathogenesis OR imunoterapi AND adenokarsinoma paru*.

Kriteria inklusi dan eksklusi yang digunakan berdasarkan strategi *Population, Intervention, Comparison, Outcomes*, dan *Study* (PICOS). Kriteria inklusi untuk populasi ialah kanker paru tipe adenokarsinoma dan untuk *outcomes* ialah morfologi atau patogenesis atau imunoterapi. Desain penelitian yang digunakan ialah *cohort study* dan *systematic review*. Literatur yang dipilih ialah yang dipublikasi dalam lima tahun terakhir (2015-2020), baik dalam bahasa Indonesia maupun bahasa Inggris.

## HASIL PENELITIAN

Terdapat sebanyak 94 artikel yang diperoleh dengan menggunakan *ClinicalKey*,

38.935 artikel menggunakan *PubMed*, dan 52.709 artikel menggunakan *Google Scholar* (n=91.738) yang sesuai dengan kata kunci tersebut. Dari hasil pencarian yang didapatkan dilakukan skrining untuk artikel yang dapat diakses berdasarkan rentang waktu tahun 2015-2020 dan didapatkan 11.322 artikel. Kemudian dilakukan skrining berdasarkan abstrak dan *fulltext* dan didapatkan 5.971 artikel. Selanjutnya dilakukan skrining berdasarkan kriteria judul yang sesuai dengan tema *literature review* dan didapatkan 213 artikel. Kemudian diperiksa duplikasi dan artikel *fulltext* yang dapat diakses, sehingga dilakukan *review* terhadap 20 artikel.

Setelah melalui tahap seleksi studi,

didapatkan 20 literatur yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, terdiri dari tujuh literatur membahas tentang morfologi adenokarsinoma paru, lima literatur membahas tentang patogenesis adenokarsinoma paru, dan delapan literatur membahas tentang imunoterapi adenokarsinoma paru.

Literatur yang dikaji memiliki perbedaan dan persamaan gambaran hasil telaah. Identifikasi dilakukan berdasarkan hasil penelitian masing-masing literatur pada tabel hasil pencarian literatur yang dikelompokkan berdasarkan morfologi (Tabel 1), patogenesis (Tabel 2), dan imunoterapi (Tabel 3) kanker paru tipe adenokarsinoma.

**Tabel 1.** Hasil pencarian literatur berdasarkan morfologi kanker paru tipe adenokarsinoma

Peneliti/ Tahun	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Jumlah Sampel	Morfologi
Bian T et al, 2019 <sup>11</sup>	<i>Lepidic component at tumor margin: an independent prognostic factor in invasive lung adenocarcinoma</i>	<i>Cohort study</i>	276	Lepidik, asinar, papiler, mikropapiler, dan <i>solid</i> .
Tang M et al, 2019 <sup>12</sup>	<i>Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice</i>	<i>Cohort study</i>	85	Terdapat gambaran adenokarsinoma paru pada mencit yang terpapar <i>E-cig smoke (ECS)</i>
Monroig-Bosque PC et al, 2019 <sup>13</sup>	<i>Micropapillary adenocarcinoma of lung: morphological criteria and diagnostic reproducibility among pulmonary pathologists</i>	<i>Cohort study</i>	30	Adenokarsinoma mikropapiler: terdapat sel-sel kolumnar, sarang sel tipis memanjang, retraksi stroma yang luas, pembentukan lumen dengan berkas epitel internal, bentuk epitel seperti <i>signet ring</i> , vakuolisasi intrasitoplasma, banyak sarang di ruang alveolar yang sama, ruang lakunar <i>back-to-back</i> , anastomosis epitel, pleomorfisme yang ditandai, inti yang berorientasi perifer, dan inti yang menyebar secara acak.
Hutchinson BD et al, 2018 <sup>14</sup>	<i>Spectrum of lung adenocarcinoma</i>	<i>Systematic review</i>	-	Lesi preinvasif: <i>atypical adenomatous hyperplasia (AAH)</i> , <i>adenocarcinoma in situ (AIS)</i> Adenokarsinoma invasif minimal: <i>minimally invasive adenocarcinoma (MIA)</i> Adenokarsinoma invasif: lepidik, asinar, papiler, mikropapiler, dan <i>solid</i>
Grossman K et al, 2016 <sup>15</sup>	<i>Hepatoid adenocarcinoma of the lung: review of a rare form of lung cancer</i>	<i>Systematic review</i>	-	Adenokarsinoma hepatoid: berupa gambaran asinar atau adenokarsinoma papiler. Beberapa tumor memiliki komponen sel cincin dan karsinoma neuroendokrin, bukan adenokarsinoma.
Cohen JG et al, 2016 <sup>16</sup>	<i>Lung adenocarcinomas: correlation of computed tomography and pathology findings</i>	<i>Systematic review</i>	-	Lesi preinvasif: <i>atypical adenomatous hyperplasia (AAH)</i> , <i>adenocarcinoma in situ (AIS)</i> Adenokarsinoma invasif minimal: <i>Mini-</i>

Morales-Oyarvide V et al, 2016 <sup>17</sup>	<i>Tumor islands and spread through air spaces: Distinct patterns of invasion in lung adenocarcinoma</i>	Systematic review	-	<i>minimally Invasive Adenocarcinoma (MIA)</i> Adenokarsinoma invasif <i>Minimally invasive adenocarcinoma (MIA)</i> : infiltrasi stroma dan infiltrasi pembuluh darah atau struktur sekitarnya seperti pleura visceral
--	--	-------------------	---	---

**Tabel 2.** Hasil pencarian literatur berdasarkan patogenesis kanker paru tipe adenokarsinoma

Peneliti/Tahun	Judul penelitian	Metode penelitian	Patogenesis
Kadara H et al, 2016 <sup>18</sup>	<i>Early events in the molecular pathogenesis of lung cancer</i>	Systematic review	Jalur molekuler yang terlibat dalam proses terjadinya adenokarsinoma paru, yaitu <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene (KRAS)</i> dan <i>epidermal growth factor receptor (EGFR)</i>
Zhao J et al, 2017 <sup>19</sup>	<i>Functional analysis reveals that RBM10 mutations contribute to lung adenocarcinoma pathogenesis by deregulating splicing</i>	Systematic review	Mutasi RBM10 berkontribusi pada adenokarsinoma paru melalui mutasi genetik dan <i>sub-sequent splicing deregulation</i>
Black RC et al, 2015 <sup>20</sup>	<i>NSCLC: An update of driver mutations, their role in pathogenesis and clinical significance</i>	Systematic review	EGFR: mutasi di daerah kinase dan menyebabkan fosforilasi yang tidak diatur dan aktivasi jalur kelangsungan hidup sel / jalur proliferasi. ALK: meningkatkan pertumbuhan/proliferasi sel dan menghambat apoptosis di awal. ROS1: mendorong proliferasi dan menghambat apoptosis, mengembangkan mutasi melalui penataan ulang yang mengarah pada produksi protein fusi yang tidak diatur yang mempertahankan domain kinase
Chang Y et al, 2015 <sup>21</sup>	<i>Pathway-based gene signatures predicting clinical outcome of lung adenocarcinoma</i>	Systematic review	Jalur pensinyalan HMGB1 memainkan peran utama dalam tumorigenesis
Caetano MS et al, 2018 <sup>22</sup>	<i>Sex specific function of epithelial STAT3 signaling in pathogenesis of K-ras mutant lung cancer</i>	Systematic review	Tidak adanya STAT3 epitel pada pria mendorong tumorigenesis paru melalui peningkatan pensinyalan IL-6 dan inflamasi neutrofilik, yang dibatasi oleh pensinyalan estrogen pada wanita

**Tabel 3.** Hasil pencarian literatur berdasarkan imunoterapi kanker paru tipe adenokarsinoma

Peneliti/Tahun	Judul penelitian	Metode penelitian	Jumlah sampel	Imunoterapi
Han L et al, 2020 <sup>23</sup>	<i>Gene signature based on B cell predicts clinical outcome of radiotherapy and immunotherapy for patients with lung adenocarcinoma</i>	Cohort study	423	TILBSig
Moya-Horno I et al, 2018 <sup>24</sup>	<i>Combination of immunotherapy with targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)</i>	Systematic review	-	Saat ini tiga obat (nivolumab, pembrolizumab dan atezolizumab) disetujui untuk pengaturan lini kedua setelah kemoterapi berbasis platinum. Pembrolizumab diindikasikan sebagai terapi tunggal dan terapi kombinasi untuk pasien tertentu dengan NSCLC lanjut.
Chalela R et al, 2017 <sup>25</sup>	<i>Lung adenocarcinoma: from molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy</i>	Systematic review	-	Tremelimumab, pada stadium lanjut NSCLC menunjukkan profil tolerabilitas yang baik. Pembrolizumab, sebelumnya disebut lambrolizumab, ialah imunoglobulin IgG4 dengan afinitas tinggi untuk PD-1.
Marrone	<i>Immunotherapy for lung</i>	Systematic	-	Nivolumab, dikaitkan dengan kemanjuran yang

KA et al, 2016 <sup>26</sup>	<i>cancer: no longer an abstract concept</i>	<i>review</i>		lebih besar di semua karakteristik dasar, termasuk ekspresi PD-L1 pada sel tumor (1%, 5%, dan 10%), antibodi: antibodi PD-L1 anti manusia monoklonal kelinci. Pembrolizumab, antibodi monoklonal IgG4 anti-PD-1 pada manusia. Atezolizumab, antibodi IgG1 anti-PD-L1 dengan afinitas tinggi, telah dievaluasi dalam studi besar, fase I, penemuan dosis pada tumor padat lanjut dan studi fase II pada NSCLC. Durvalumab, penghambat IgG1-kappa PD-L1, label terbuka, eskalasi fase I.
Pramono M et al, 2019 <sup>27</sup>	Efek aktivasi <i>programmed death ligand 1</i> (PD-L1) pada adenokarsinoma paru	<i>Systematic review</i>	-	Pembrolizumab, imunoterapi anti-PD-1 yang menjadi obat lini pertama pada NSCLC dengan ekspresi PD-L1 kuat. Durvalumab, antibodi monoklonal immunoglobulin G1 kappa bekerja dengan menghambat ikatan PD-L1 dan PD-1. Nivolumab dan atezolizumab, terapi lini kedua pada NSCLC stadium lanjut. Antibodi PD 1: Pembrolizumab, Nivolumab Antibodi PD-L1: Atezolizumab
Saito M et al, 2017 <sup>28</sup>	<i>Treatment of lung adenocarcinoma by molecular-targeted therapy and immunotherapy</i>	<i>Systematic review</i>	-	Antibodi PD 1: Pembrolizumab, Nivolumab Antibodi PD-L1: Atezolizumab
Santarpia M et al, 2020 <sup>29</sup>	<i>Non-small-cell lung cancer signaling pathways, metabolism, and PD-1/PD-L1 antibodies</i>	<i>Systematic review</i>	-	Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab, Cemiplimab
Ruiz-Cordero R et al, 2020 <sup>30</sup>	<i>Targeted therapy and checkpoint immunotherapy in lung cancer</i>	<i>Systematic review</i>	-	Antibodi PD 1: Nivolumab Antibodi PD-L1: Atezolizumab, Durvalumab EGF/EGFR: Cetuximab, Panitumumab, Matuzumab

## BAHASAN

### Morfologi kanker paru tipe adenokarsinoma

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa morfologi adenokarsinoma paru ditandai dengan adanya lesi yang terdiri dari spektrum morfologi mulai dari lesi preinvasif, adenokarsinoma invasif minimal sampai adenokarsinoma invasif. Hal ini sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Hutchinson et al<sup>14</sup> dan Cohen et al.<sup>16</sup> Lesi preinvasif sendiri dibagi menjadi dua, yaitu: *atypical adenomatous hyperplasia* (AAH) dan *adenocarcinoma in situ* (AIS). AAH menjadi lesi awal terjadinya suatu adenokarsinoma paru. Biasanya AAH tumbuh di daerah perifer paru dekat pleura dan berukuran kecil, kurang dari 0,5 cm. Selain itu, AAH juga terdiri dari proliferasi lokal sel *Clara* dan sel-selnya berupa kuboid hingga kolumnar. Sama seperti AAH, AIS juga tumbuh di daerah perifer paru dekat

pleura. Ukurannya kurang dari 3 cm dan umumnya tidak mengandung musin. Pola pertumbuhannya lepidik dan tidak terdapat invasi ke pembuluh darah, limfe, maupun jaringan ikat.<sup>31</sup>

Adenokarsinoma invasif minimal merupakan tumor berbentuk soliter dengan ukuran kurang dari 5 cm, tidak menginvasi pembuluh darah dan limfatik, dengan partum-buhan lepidik.<sup>31</sup> Studi yang dilakukan oleh Morales-Oyarvide et al<sup>17</sup> menunjukkan bahwa adenokarsinoma invasif minimal juga terdapat infiltrasi stroma dan pembuluh darah atau struktur sekitarnya seperti pleura visceral.

Bian et al<sup>11</sup> melaporkan bahwa adenokarsinoma invasif sering ditemukan dalam praktik kedokteran, namun mempunyai prognosis yang lebih buruk.<sup>11</sup> Adenokarsinoma invasif dibagi menjadi lima subtype, yaitu: lepidik, asinar, papiler, mikropapiler, dan *solid*. Lepidik merupakan subtype yang terdiri dari sejumlah sel-sel pneumositik dan

tumbuh di sepanjang permukaan dinding alveolar.<sup>32</sup> Lepidik memiliki pola pertumbuhan yang lepidik, namun tidak memiliki musin, fokus invasifnya mencakup lebih dari 0,5 cm, dan cenderung lebih baik dibandingkan jenis adenokarsinoma invasif yang lain.<sup>27</sup> Asinar merupakan subtype yang menunjukkan mayoritas komponen kelenjar.<sup>32</sup> Asinar memiliki pola pertumbuhan asinar dan terdapat musin, berbentuk bulat sampai dengan oval. dan terdapat sel tumor yang mengelilingi suatu ruang kosong didalamnya.<sup>27</sup> Papiler merupakan subtype yang menunjukkan komponen utama dari pertumbuhan sel kelenjar sepanjang sentral *fibrovascular core*.<sup>32</sup> Subtipe papiler berbentuk kuboid atau kolumnar dengan pola pertumbuhan papiler. Pada papiler juga terdapat polarisasi inti. Mikropapiler merupakan subtype yang ukuran selnya kecil dan berbentuk kuboid, pola pertumbuhannya mikropapiler, dan terdapat *fibrovascular core* meskipun jarang.<sup>27</sup> Hasil penelitian Monroig-Bosque et al<sup>13</sup> menunjukkan bahwa adenokarsinoma mikropapiler juga terdapat sel-sel kolumnar, sarang sel tipis memanjang, retraksi stroma yang luas, pembentukan lumen dengan berkas epitel internal, bentuk epitel seperti *signet ring*, vakuolisasi intra-sitoplasma, banyak sarang di ruang alveolar yang sama, ruang lakunar *back-to-back*, anastomosis epitel, pleomorfisme yang ditandai, inti yang berorientasi perifer, dan inti yang menyebar secara acak.<sup>13</sup> Subtipe *solid* terdiri atas sel tumor dengan bentuk poligonal membentuk lembaran yang tidak dikenali, terdapat musin intrasel dengan minimal lima sel tumor pada lapangan pandang kecil, sitoplasma sel jernih dengan inti yang sangat pleomorfik, dan memiliki prognosis yang buruk.<sup>27</sup>

Selain dari jenis-jenis adenokarsinoma yang telah dipaparkan, terdapat juga jenis yang jarang ditemukan, yaitu adenokarsinoma hepatoid. Grossman et al<sup>15</sup> mengemukakan bahwa adenokarsinoma hepatoid berupa gambaran asinar atau adenokarsinoma papiler, namun beberapa tumor memiliki komponen sel cincin dan karsinoma neuroendokrin, bukan berupa adenokarsinoma. Disebut sebagai adenokarsinoma

hepatoid karena gambaran morfologinya yang menyerupai karsinoma hepatoseluler. Pada dasarnya, adenokarsinoma hepatoid identik dengan kanker hati yang terdiri dari sel-sel tumor dengan sitoplasma yang eosinofilik. Prognosis dari adenokarsinoma hepatoid biasanya buruk.<sup>15</sup>

### Patogenesis kanker paru tipe adenokarsinoma

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa patogenesis adenokarsinoma didasari oleh perubahan genetik. Menurut Kadara et al,<sup>18</sup> mutasi KRAS dan EGFR ikut terlibat dalam proses terjadinya adenokarsinoma paru. Hal ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Black et al<sup>20</sup> mengenai beberapa mutasi *driver* seperti EGFR, ALK, dan ROS1.

Mutasi EGFR ini sangat spesifik untuk adenokarsinoma paru. Di antara adenokarsinoma lainnya, mutasi EGFR sering terdeteksi pada kasus dengan pertumbuhan lepidik dan papiler. Perubahan genetik dari gen pemicu kanker paru utama lainnya seperti KRAS, ALK, ROS1, BRAF, RET, dan ERBB2, saling eksklusif dengan mutasi EGFR, mungkin karena ini semua berkumpul pada jalur pensinyalan intrasel yang sama, dan satu gangguan pada jalur ini cukup untuk memicu pembentukan tumor. Mutasi EGFR lebih sering terjadi pada wanita bukan perokok dan berasal dari Timur Jauh, sedangkan mutasi KRAS lebih sering dikaitkan dengan kebiasaan merokok.<sup>20</sup>

*Rearrangement* ALK pada kanker paru sangat terkait dengan histologi adenokarsinoma, khususnya dengan asinar dan/atau pola pertumbuhan *solid* atau dengan gambaran seluler *signet ring cell carcinoma*. Meskipun fusi ALK umum terjadi pada limfoma sel besar anaplastik dan tumor miofibroblastik inflamasi, fusi EML4-ALK spesifik hampir secara eksklusif ditemukan pada kanker paru.<sup>20</sup>

*C-ros oncogene 1* (ROS1) merupakan reseptor tirosin kinase yang termasuk dalam keluarga insulin. *C-ros oncogene 1* memiliki kemiripan yang mencolok dengan ALK dimana gen ini mendorong proliferasi dan menghambat apoptosis, mengembangkan mutasi melalui *rearrangement* yang meng-

arah pada produksi protein fusi yang tidak diatur yang mempertahankan domain kinase, dan terutama menyerang anak muda serta bukan perokok dengan adenokarsinoma. Meskipun mirip dengan ALK dalam banyak hal, perbedaan yang mencolok ialah frekuensi yaitu ROS1 ditemukan sebanyak 1-2% dari semua jenis NSCLC.<sup>20</sup>

### **Imunoterapi kanker paru tipe adenokarsinoma**

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jenis obat imunoterapi yang digunakan ialah nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, tremelimumab, durvalumab, avelumab, cemiplimab, cetuximab, panitumumab, dan matuzumab; namun yang paling sering digunakan ialah nivolumab, pembrolizumab, dan atezolizumab. Hal ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Moya-Horno et al, Chalela et al, Marrone et al, Pramono et al, Saito et al, Santarpia et al, dan Ruiz-Cordero et al.<sup>24-30</sup>

Nivolumab bekerja dengan cara menghalangi interaksi antara PD-1 dan PD-L1, yakni mengikat molekul PD-1 dan menghasilkan penghalang sterik yang mencegah PD-L1 mengikat pada molekul PD-1, mengaktifkan respon imun dari mediasi jalur mediator PD-1, termasuk respon imun anti-tumor.<sup>33</sup> *Programmed death receptor 1* (PD-1) disandi oleh gen PDCD1 pada kromosom 2q37.3 dan diekspresikan pada limfosit T teraktivasi, limfosit B, makrofag, dan sel dendritik. Pada infeksi akut terjadi stimulasi pada *T cell receptor* (TCR) yang menyebabkan ikatan *nuclear factor of activated T cell 1* (NFATc1) dengan regio CR-C gen PDCD1. *Nuclear factor of activated T cell 1* dibutuhkan untuk induksi PD-1 namun, ekspresi NFATc1 tidak bertahan lama dan segera berkurang setelah induksi. Hal ini disebut sebagai mekanisme umpan balik yang menghambat ekspresi PD-1 pada infeksi akut. Dengan berkurangnya ekspresi PD-1 maka respon imun tubuh dapat bekerja mengeliminasi antigen. Sementara itu, PD-L1 yang dikenal sebagai B7-H1 atau CD274 merupakan ligan fungsional dari reseptor PD-1. PD-L1 disandi oleh gen PDCDL1 pada kromosom 9p.24.1. Ekspresi PD-L1

diatur oleh berbagai jalur sinyal onkogenesis. Terdapat beberapa jalur sinyal onkogenesis yaitu jalur RAS/RAF/MEK/MAPK-ERK, jalur PI3K/PTEN/Akt/ mTOR, dan jalur STAT1/STAT3. Regulasi ekspresi PD-L1 pada adenokarsinoma paru yaitu terdapat mutasi KRAS yang menyebabkan aktivasi faktor transkripsi c-Jun pada regio promoter gen PDCL1. Aktivasi faktor transkripsi akan diikuti oleh proses translasi dan dimodifikasi pascatranslasi dengan *N-glycosylation*.<sup>27</sup> Bila nivolumab dikombinasikan dengan kemoterapi *platinum based* (ipilimumab atau erlotinib) cenderung lebih baik daripada hanya nivolumab saja atau kemoterapi umum pada terapi NSCLC tingkat lanjut.<sup>33</sup>

Pembrolizumab atau imunoglobulin (Ig) G4 kappa adalah antibodi monoklonal PD-1. *Cancer Network and European Society for Medical Oncology guidelines* merekomendasikan penggunaan pembrolizumab untuk pengobatan pasien dengan NSCLC stadium lanjut dan ekspresi PD-L1. Melalui jalur PD-1 atau PD-L1, sel tumor dapat mempromosikan terjadinya immunosupresi sehingga responnya dapat berupa menghindari aktivitas anti tumor. Pensinyalan penghambatan sel-T dapat terganggu oleh inhibitor PD-1 atau PD-L1, sehingga perlu diaktifkan kembali aktivitas anti tumor sel T sitotoksik. Terapi kombinasi pembrolizumab dengan kemoterapi lini pertama menunjukkan efek anti tumor yang sangat baik serta mampu meningkatkan angka harapan hidup pada pasien NSCLC stadium lanjut.<sup>33</sup>

Atezolizumab adalah antibodi monoklonal yang berikatan dengan PD-L1 dan berperan menghambat interaksi PD-1 untuk menurunkan aktivitas sel T terhadap sel tumor. Atezolizumab dapat diberikan sebagai *second line* atau *third line therapy* pada pasien NSCLC stadium lanjut. Tingkat harapan hidup pasien sama bila dibandingkan dengan pemberian doksetasel. Atezolizumab juga mempunyai efek samping, yaitu pneumonitis dan peningkatan fungsi hati.<sup>33</sup>

### **SIMPULAN**

Spektrum morfologi dari adenokarsinoma paru diawali dengan adanya lesi

preinvasif, adenokarsinoma invasif minimal, dan adenokarsinoma invasif. Patogenesisnya berhubungan dengan adanya perubahan genetik, terutama mutasi EGFR, KRAS, dan ALK. Imunoterapi yang paling banyak digunakan pada adenokarsinoma paru ialah nivolumab dan pembrolizumab yang termasuk dalam golongan antibodi PD-1 serta atezolizumab yang termasuk dalam golongan antibodi PD-L1.

Diharapkan adanya penelitian lanjut tentang adenokarsinoma paru mengingat masih sedikitnya penelitian tersebut di Indonesia dengan menggunakan database yang memiliki fitur lebih lengkap seperti penggolongan tahun, tipe artikel, dan *free fulltext* untuk mempermudah penyaringan artikel dalam pencarian literatur.

### Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

### DAFTAR PUSTAKA

- Gesthalter YB, Billatos E, Kathuria H. Lung Cancer. Genomic and Precision Medicine: Primary Care (3rd ed). Elsevier Inc., 2017; p. 165-80.
- Morrissey K, Yuraszek T, Li CC, Zhang Y, Kasichayanula S. Immunotherapy and novel combinations in oncology: current landscape, challenges, and opportunities. Clin Transl Sci. 2016;9(2):89-104.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
- Kristianto A, Rahman A. Pembrolizumab sebagai imunoterapi pada nonsmall cell lung carcinoma. Indonesia Journal Chest. 2019;6(2):96-106.
- Oktaviyanti IK. Mutasi egfr pada pemeriksaan sitologi adenokarsinoma paru. Berk Kedokt. 2015;11(2):213-9.
- Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru. Jakarta: Kementerian Kesehatan Nasional, 2017.
- Li C, Lu H. Adenosquamous carcinoma of the lung. Onco Targets Ther. 2018;11:4829-35.
- Chang HH, Dreyfuss JM, Ramoni MF. A transcriptional network signature characterizes lung cancer subtypes. Cancer. 2011;117:353-60.
- Putra DH, Wulandari L, Mustokoweni S. Profil penderita kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) di RSUD Dr. Soetomo. Juxta. 2016;8(1):30-4.
- Kasuma D. Profil penderita yang dilakukan tindakan bronkoskopi serat optik lentur di instalasi diagnostik terpadu (IDT) RSUP H. Adam Malik Medan. Repository USU. 2011. Available from: [http:// repository.usu.ac.id/handle/123456789/17044](http://repository.usu.ac.id/handle/123456789/17044)
- Bian T, Jiang D, Feng J, Liu J, Qian L, Zhang Q, et al. Lepidic component at tumor margin: an independent prognostic factor in invasive. Hum Pathol. 2021; 83(2019): 106-14.
- Tang M, Wu X, Lee H, Xia Y, Deng F, Moreira AL. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. PNAS. 2019;116(43):21727-31.
- Monroig-bosque PC, Morales-rosado JA, Roden AC, Churg A, Barrios R, Cagle P, et al. Micropapillary adenocarcinoma of lung: morphological criteria and diagnostic reproducibility among pulmonary pathologists. Ann Diagn Pathol. 2021;41(2019):43-50.
- Hutchinson BD, Shroff GS, Truong MT, Ko JP. Spectrum of lung adenocarcinoma. Semin Ultrasound, CT, MRI. 2021; 40(3):255-64.
- Grossman K, Beth M, Braman SS. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: review of a rare form of lung cancer. Respir Med. 2021;119(2016):175-9.
- Cohen JG, Reymond E, Jankowski A. Lung adenocarcinomas: correlation of computed tomography and pathology findings. Diagn Interv Imaging. 2021; 97(10):955-63.
- Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M. Tumor islands and spread through air spaces: distinct patterns of invasion in lung adenocarcinoma. Pathol Int. 2016; 66(1):1-7.
- Kadara H, Scheet P, Wistuba II, Spira AE. Early events in the molecular pathogenesis of lung cancer. Cancer Prev Res (Phila). 2016;9(7):518-27.
- Zhao J, Sun Y, Huang Y, Song F, Huang Z,

- Bao Y, et al. Functional analysis reveals that RBM10 mutations contribute to lung adenocarcinoma pathogenesis by deregulating splicing. *Sci Rep*. 2017;7:40488. Doi: <https://doi.org/10.1038/srep40488>
20. Black RC, Khurshid H. NSCLC. An update of driver mutations, their role in pathogenesis and clinical significance. *R I Med J*. 2015;98(10):25-8.
  21. Chang Y, Chen C, Chen H, Yang P. Pathway-based gene signatures predicting clinical outcome of lung adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2015;5:10979. Doi: 10.1038/srep10979
  22. Caetano MS, Hassane M, Van HT, Bugarin E, Cumpian AM, Mcdowell CL, et al. Pathogenesis of K-ras mutant lung cancer. *Nat Commun*. 2018;9(1):4589.
  23. Han L, Shi H, Luo Y, Sun W, Jiang X, Gong Y, et al. Gene signature based on B cell predicts clinical outcome of radiotherapy and immunotherapy for patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Med*. 2020;9(24):9581-94.
  24. Moya-Horno I, Viteri S, Karachaliou N, Rosell R. Combination of immunotherapy with targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ther Adv med Oncol*. 2018;10:1758834017745012.
  25. Chalela R, Curull V, Enríquez C, Pijuan L, Bellosillo B, Gea J. Lung adenocarcinoma: from molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy. *J Thorac Dis*. 2017;9(7):2142-58.
  26. Marrone KA, Naidoo J, Brahmer JR. Immunotherapy for lung Cancer: no longer an abstract concept. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(5):771-82.
  27. Pramono M, Saraswati M, Zuraidah E. Efek aktivasi programmed death ligand 1 (PD-L1) pada adenokarsinoma paru. *Pratista Patologi*. 2019;6(2).
  28. Saito M, Suzuki H, Kono K, Takenoshita S. Treatment of lung adenocarcinoma by molecular-targeted therapy and immunotherapy. *Surg Today*. 2017;0(0):0.
  29. Santarpia M, Aguilar A, Chaib I, Cardona AF, Fancelli S, Laguia F, et al. Non-small-cell lung cancer signaling pathways, metabolism, and PD-1/PD-L1 anti-bodies. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1475.
  30. Ruiz-cordero R, Devine WP. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy in lung cancer. *Surg Pathol*. 2021;13(1):17-33.
  31. Lay FK, Zuraidah E, Billianti YD, Lay FK, Lay FK, Zuraidah E, et al. Gambaran klinik, histopatologik, dan molekuler fusi gen RET (Rearranged During Transfection ) pada adenokarsinoma paru. *Pratista Patologi*. 2019;6(1).
  32. Hutabarat HA. Hubungan berbagai karakteristik penderita adenokarsinoma paru dengan status mutasi epidermal growth factor receptor (EGFR) di RSUP Haji Adam Malik Medan tahun 2015-2017 [Tesis]. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2018.
  33. Andayani N, Julisafrida L. Peranan imunoterapi pada kanker paru. *J Kedokt Syiah Kuala*. 2020;20(2):70-7.