

## TINJAUAN BIOMOLEKULAR PATOFISIOLOGI DAN PENEGAKAN DIAGNOSIS

### **CANCER INDUCED BONE PAIN (CIBP):**

Juwita<sup>1</sup>, Hidayaturrahmi<sup>2</sup>, Ansari Adista<sup>3</sup>, Khairunnisa<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

<sup>2</sup>Bagian Anatomi Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

<sup>3</sup>Bagian Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

<sup>4</sup>Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

### **ABSTRAK**

Kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal yang tidak terkontrol. Nyeri tulang akibat kanker (CIBP), merupakan masalah signifikan yang mempengaruhi sebagian besar pasien kanker, terutama mereka yang menderita penyakit metastasis akibat kanker. Patogenesis CIBP melibatkan sel tumor, sel tulang, lingkungan mikro inflamasi, dan jaringan saraf. Selain itu, *RNA noncoding* miR-708-5p/CXCL13 memiliki peran meningkatkan perkembangan nyeri kanker tulang melalui inisiasi peradangan saraf dan hyperalgesia. Pengenalan dini nyeri tulang pada kanker dan penegakan diagnosis sangat penting untuk intervensi tepat waktu guna meringankan rasa nyeri, mencegah komplikasi seperti patah tulang, dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Penanganan nyeri tulang pada pasien kanker sangat kompleks dan membutuhkan pendekatan multidisiplin.

Kata kunci: diagnosis, metastasis sel kanker, nyeri tulang, patofisiologi CIBP

### **ABSTRACT**

*Cancer is characterized by the uncontrolled growth and spreading of abnormal cells. Cancer-induced bone pain (CIBP) is a significant problem affecting the majority of cancer patients, especially those suffering from metastatic disease due to cancer. The pathogenesis of CIBP involves tumor cells, bone cells, inflammatory microenvironment, and neural tissue. RNA noncoding miR-708-5p/CXCL13 has an important role in enhancement development of bone cancer pain through the initiation of neuroinflammation and hyperalgesia. Early recognition of bone pain in cancer and establishing a diagnosis are essential for timely intervention to relieve pain, prevent complications such as bone fractures, and improve the patient's quality of life. Management of bone pain in cancer patients is very complex and requires a multidisciplinary approach.*

*Keywords: bone pain, cancer metastasis, CIBP pathophysiology, diagnose*

### **PENDAHULUAN**

Nyeri tulang pada kanker, khususnya nyeri tulang akibat kanker (*Cancer Induced Bone Pain*, CIBP), merupakan masalah signifikan yang mempengaruhi sebagian besar pasien kanker, terutama mereka yang menderita penyakit metastasis. Organisasi

Kesehatan Dunia (WHO) telah memprediksi jumlah global 19 juta kasus kanker pada tahun 2025, dengan jenis kanker yang umum seperti kanker payudara, prostat, dan paru-paru yang menunjukkan metastasis pada 60 hingga 84% kasus, dan 75 hingga 90% dari kasus-kasus ini mengalami CIBP yang mengubah hidup.<sup>1</sup> CIBP ditandai dengan

nyeri progresif yang terus menerus dengan puncak insiden yang diinduksi oleh gerakan dan jenis nyeri *breakthrough pain*, menjadikannya kondisi nyeri yang paling sulit untuk diobati. Ini adalah jenis nyeri yang unik dengan komponen neuropatik dan nosiseptif, dan tetap tidak diobati pada sepertiga kasus meskipun ada berbagai pilihan pengobatan dari *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) hingga opioid yang kuat.<sup>2</sup>

Pengenalan dini nyeri tulang pada kanker sangat penting untuk intervensi tepat waktu guna meringankan rasa sakit, mencegah komplikasi seperti patah tulang, dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Selain itu, memahami tanda-tanda nyeri tulang pada jenis kanker tertentu, seperti *castration-resistant prostate cancer* (CRPC), sangatlah penting. Pada CRPC, metastasis tulang sering kali memperburuk kualitas hidup karena rasa nyeri dan risiko komplikasi tulang.<sup>3</sup>

### **DEFINISI**

Menurut *American Cancer Society*, kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal yang tidak terkontrol. Nyeri tulang merupakan salah satu jenis nyeri yang paling umum pada pasien kanker.<sup>4</sup> Menurut *International Association for Study of Pain (IASP)*, nyeri merupakan

perasaan sensori yang subjektif serta emosional yang tidak menyenangkan dan berkaitan dengan terjadinya kerusakan jaringan aktual maupun potensial yang menggambarkan kondisi terjadinya kerusakan. Nyeri merupakan suatu sensasi yang ditimbulkan oleh suatu cedera atau rangsangan yang cukup kuat untuk mencederai (berbahaya), memicu respon terhadap stress berupa penarikan atau immobilisasi bagian tubuh.<sup>5</sup>

### **KLASIFIKASI**

Nyeri dapat diklasifikasikan berdasar anatomi, etiologi, intensitas, durasi, dan patofisiologi.

#### **a. Berdasar anatomi**

Nyeri adalah pengalaman subjektif yang dapat diklasifikasikan berdasarkan berbagai faktor, seperti wilayah tubuh yang terlibat, pola kejadian, dan sistem yang mengalami disfungsi yang dapat menyebabkan nyeri. Salah satu cara untuk mengklasifikasikan nyeri adalah berdasarkan anatomi tubuh, yang melibatkan jaringan dan struktur yang terpengaruh oleh nyeri. Klasifikasi ini dapat membantu dalam memahami penyebab yang mendasari rasa nyeri dan membantu dalam pengembangan strategi pengobatan yang tepat. Nyeri dapat dirasakan di kepala, leher, atau punggung.<sup>6</sup>

#### **b. Berdasar etiologi**

Nyeri adalah pengalaman yang kompleks dan subyektif yang dapat

dikategorikan secara luas menjadi nyeri kanker dan nyeri non-kanker. Nyeri kanker lazim terjadi pada pasien kanker dan dapat timbul dari berbagai sumber, termasuk keterlibatan tumor secara langsung, prosedur diagnostik atau terapeutik, dan efek samping pengobatan kanker. Di sisi lain, nyeri non-kanker mengacu pada nyeri yang tidak berhubungan dengan kanker dan dapat dialami oleh pasien kanker dan non-kanker.<sup>8-10</sup>

Nyeri kanker merupakan masalah yang signifikan bagi individu dengan kanker, yang mempengaruhi kualitas hidup mereka. Hal ini dapat disebabkan oleh tumor itu sendiri, serta perawatan dan prosedur yang digunakan untuk mendiagnosis dan mengelola penyakit ini.<sup>10</sup> Asosiasi Internasional untuk Studi Nyeri menekankan pentingnya penilaian yang tepat terhadap nyeri kanker, yang melibatkan pengukuran lokasi, intensitas, kualitas, dan dampaknya pada berbagai domain kehidupan pasien. Nyeri kanker dapat diklasifikasikan berdasarkan gejala, mekanisme, dan sindrom nyeri, dan penanganannya sering kali melibatkan pendekatan multidisiplin, termasuk penggunaan obat-obatan, terapi fisik, dan intervensi perilaku.<sup>2,10,11</sup>

Nyeri non-kanker mencakup berbagai kondisi nyeri yang tidak terkait dengan kanker, seperti nyeri muskuloskeletal, nyeri neuropatik, dan

nyeri kronis yang tidak terkait dengan kanker. Hal ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk cedera, peradangan, atau kondisi kesehatan kronis. Penilaian dan penanganan nyeri non-kanker mungkin berbeda dengan nyeri kanker, dan sering kali melibatkan pendekatan yang disesuaikan berdasarkan penyebab spesifik yang mendasari nyeri tersebut.<sup>10</sup>

### c. Berdasar intensitas

Salah satu cara untuk mengklasifikasikan nyeri berdasarkan intensitasnya adalah dengan menggunakan skala numerik, yang memungkinkan pasien untuk melaporkan tingkat nyeri mereka dan membantu tenaga kesehatan profesional untuk menyesuaikan intervensi mereka. Skala nyeri numerik yang paling umum adalah Visual Analog Scale (VAS), yang meminta pasien untuk menilai rasa sakit mereka pada skala mulai dari 0 (tidak ada rasa sakit) hingga 10 (rasa sakit terburuk yang bisa dibayangkan).<sup>12</sup> Skala ini banyak digunakan dalam praktek klinis, karena menyediakan metode yang sederhana dan mudah bagi pasien untuk mengkomunikasikan tingkat nyeri mereka. Skala nyeri numerik lainnya adalah Skala Nyeri Numerik (NPS), yang meminta pasien untuk menilai rasa sakit mereka pada skala 0 hingga 10, dengan 0 mewakili tidak ada rasa sakit dan 10 mewakili rasa sakit terburuk yang bisa

dibayangkan. NPS sangat berguna dalam perawatan kanker, karena dapat membantu pasien menggambarkan rasa sakit mereka secara lebih akurat dan memberikan informasi berharga bagi para profesional perawatan kesehatan untuk mendasarkan keputusan pengobatan mereka.

d. Berdasarkan durasi

Nyeri akut biasanya didefinisikan sebagai nyeri yang berlangsung kurang dari tiga bulan, sedangkan nyeri kronis adalah nyeri yang berlangsung lebih dari tiga bulan. Klasifikasi ini berguna untuk diagnosis dan dokumentasi, tetapi penting untuk dicatat bahwa klasifikasi ini merupakan konstruksi yang sewenang-wenang dan mungkin terdapat tumpang tindih yang signifikan dalam hal mekanisme dan perawatan.<sup>13</sup>

Dalam praktik klinis, ada banyak sekali definisi yang berbeda untuk nyeri kronis, dan sebagian besar nyeri kronis melibatkan fenotipe campuran. Oleh karena itu, klasifikasi nyeri berdasarkan ketajaman dan mekanisme menginformasikan manajemen di semua tingkatan dan merupakan bagian penting dari pedoman dan pengobatan untuk perawatan nyeri kronis.<sup>13</sup>

Ada berbagai alat dan sistem yang telah dikembangkan untuk mengklasifikasikan rasa sakit berdasarkan durasi dan faktor lainnya. Sebagai contoh, STarT Back Tool adalah

alat skrining yang mengklasifikasikan pasien dengan nyeri punggung bawah ke dalam tiga kelompok risiko berdasarkan risiko nyeri yang melumpuhkan secara terus-menerus. Metode McKenzie adalah sistem klasifikasi lain yang biasa digunakan untuk mengklasifikasikan pasien dengan nyeri punggung bawah berdasarkan gejala dan respons mereka terhadap gerakan.<sup>12</sup>

e. Berdasarkan Patofisiologi

Nyeri dapat dibagi menjadi nyeri neuropatik, nyeri nosiseptif dan nyeri campuran:

1. Nyeri neuropatik

Nyeri neuropatik adalah jenis nyeri yang terjadi ketika sistem saraf rusak atau tidak berfungsi, sering kali akibat penyakit atau cedera. Nyeri ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk kerusakan saraf, akar saraf, atau sumsum tulang belakang. Ini juga dapat merupakan efek samping dari obat atau perawatan medis tertentu. Pemahaman tentang nyeri neuropatik telah berkembang secara signifikan dalam beberapa tahun terakhir, dengan perawatan baru dan pendekatan terapeutik yang dikembangkan untuk menangani kondisi ini. Nyeri neuropatik dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk diabetes, kanker, multiple sclerosis, dan cedera traumatis. Hal ini juga dapat merupakan efek samping dari obat-obatan, seperti obat kemoterapi,

atau akibat dari prosedur pembedahan. Nyeri neuropatik dapat bermanifestasi dalam berbagai cara, termasuk rasa seperti ditembak, ditusuk, atau terbakar. Nyeri ini dapat bersifat konstan atau terputus-putus dan dapat memengaruhi area tubuh yang berbeda, tergantung pada penyebabnya. Mendiagnosis nyeri neuropatik melibatkan riwayat medis menyeluruh, pemeriksaan fisik, dan tes diagnostik yang sesuai, seperti tes darah, studi pencitraan, atau tes konduksi saraf.<sup>6,8,9</sup>

## 2. Nyeri nosiseptif

Nyeri nosiseptif disebabkan oleh kerusakan jaringan dan dibagi lagi menjadi dua sub tipe. Pertama adalah nyeri somatik, ini mempengaruhi batang tubuh, termasuk punggung, leher, dan ekstremitas. Hal ini disebabkan oleh kerusakan pada sistem muskuloskeletal, seperti ketegangan otot, cedera ligamen, atau patah tulang. Kedua nyeri visceral, ini mempengaruhi organ dalam dan ditandai dengan rasa sakit yang dirasakan di dada, perut, atau panggul. Hal ini disebabkan oleh kerusakan pada organ dalam, seperti peradangan organ atau infeksi.<sup>6,8,9</sup>

### a. Nyeri somatik

Nyeri somatik adalah jenis nyeri yang berasal dari jaringan lunak tubuh, seperti otot, ligamen, dan fascia. Nyeri somatik adalah pengalaman subjektif yang tidak dapat diukur secara objektif,

dan biasanya dinilai dengan menggunakan skala numerik. Nyeri somatik didefinisikan sebagai nyeri yang dirasakan pada jaringan lunak tubuh, berbeda dengan nyeri yang berasal dari tulang atau sendi. Hal ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk:

- Ketegangan otot atau keseleo
- Cedera ligamen atau tendon
- Perlekatan atau pembatasan fascia
- Postur tubuh atau mekanika tubuh yang buruk
- Terlalu banyak beraktivitas atau mengangkat beban berat
- Penggunaan berlebihan yang kronis atau stres yang berulang-ulang
- Trauma atau cedera
- Pembedahan atau prosedur medis
- Kondisi medis tertentu, seperti fibromyalgia, sindrom kelelahan kronis, dan endometriosis

Nyeri somatik bisa jadi sulit untuk didiagnosis, karena merupakan pengalaman subjektif. Tenaga kesehatan profesional biasanya mengandalkan laporan pasien mengenai intensitas dan lokasi nyeri untuk menentukan tindakan yang tepat. Dalam beberapa kasus, teknik pencitraan seperti sinar-X, MRI, atau USG dapat digunakan untuk mengidentifikasi penyebab yang mendasari atau struktur yang terpengaruh oleh nyeri.

#### b. Nyeri visceral

Nyeri visceral adalah kondisi yang sering terjadi dan melumpuhkan yang mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia. Ini adalah jenis nyeri yang berasal dari organ dalam dan dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti peradangan yang terus-menerus, mekanisme pembuluh darah, atau faktor mekanis.<sup>19</sup> Nyeri viseral sekunder kronis adalah jenis nyeri kronis yang terjadi sebagai akibat dari kondisi yang mendasari yang mempengaruhi organ dalam. Hal ini dapat disebabkan oleh faktor-faktor seperti:

- Peradangan yang terus-menerus
- Mekanisme pembuluh darah
- Faktor mekanis

Intensitas nyeri tidak selalu berkorelasi penuh dengan proses penyakit, dan nyeri viseral kronis dapat bertahan bahkan setelah pengobatan yang berhasil untuk penyebab yang mendasarinya. Asosiasi Internasional untuk Studi Nyeri (IASP) telah mengembangkan klasifikasi baru nyeri viseral sekunder kronis untuk memfasilitasi proses diagnostik, memungkinkan pengumpulan data epidemiologi yang akurat, dan meningkatkan penyesuaian pengobatan nyeri yang berpusat pada pasien. Klasifikasi baru ini harus dibedakan dari kondisi nyeri viseral primer kronis yang dianggap sebagai penyakit tersendiri.<sup>6,8,9</sup>

#### 3. Nyeri campuran

Nyeri campuran adalah suatu kondisi kompleks yang terjadi ketika ada tumpang tindih dari berbagai jenis nyeri yang diketahui, seperti nyeri nosiseptif, neuropatik, dan nosiseptif, dalam kombinasi apa pun, yang bekerja secara simultan dan/atau bersamaan sehingga menyebabkan nyeri pada area tubuh yang sama. Istilah ini semakin banyak digunakan dalam skenario klinis, seperti nyeri punggung bawah, nyeri kanker, dan nyeri pasca operasi. Meskipun prevalensinya dalam literatur selama lebih dari satu dekade, nyeri campuran belum pernah didefinisikan secara formal.<sup>14,15</sup>

Diagnosis nyeri campuran saat ini dibuat berdasarkan penilaian klinis setelah anamnesis yang mendetail dan pemeriksaan fisik yang menyeluruh, bukan dengan konfirmasi formal setelah skrining eksplisit atau kriteria diagnostik. Kurangnya alat skrining atau diagnostik formal untuk nyeri campuran ini dapat menjadi masalah bagi dokter di layanan primer, yang menghadapi pasien dengan kemungkinan kondisi nyeri campuran dalam praktik sehari-hari. Untuk membantu dokter mengidentifikasi nyeri campuran, pendekatan metodis untuk evaluasi klinis pasien yang datang dengan nyeri akut, subakut, atau kronis telah diusulkan. Pendekatan ini mencakup penggunaan sembilan

pertanyaan kunci sederhana yang dapat memberikan kerangka kerja untuk mengidentifikasi mekanisme nyeri utama yang bekerja di dalam diri pasien.<sup>14,15</sup>

Nyeri campuran masih belum dipahami dengan baik, dan klasifikasinya masih menjadi tantangan. Klasifikasi biner yang ketat tentang nyeri sebagai murni neuropatik atau nosiseptif pernah membuat sebagian besar pasien tidak dapat diklasifikasikan, dan adopsi "nyeri nosiseptif" baru-baru ini dalam Terminologi IASP tidak mencakup pasien yang secara klinis menunjukkan tumpang tindih yang substansial antara gejala nosiseptif dan neuropatik. Untuk pasien-pasien ini, istilah "nyeri campuran" semakin diakui dan diterima oleh para dokter.<sup>14,15</sup>

Sekelompok dokter multidisiplin internasional yang independen mengadakan serangkaian diskusi informal untuk mengkonsolidasikan pengetahuan dan mengartikulasikan semua yang diketahui (atau, lebih tepatnya, dianggap diketahui) dan semua yang tidak diketahui tentang nyeri campuran. Konsensus mereka tentang beberapa aspek kunci dari konsep nyeri campuran berfungsi sebagai dasar untuk upaya di masa depan dalam menghasilkan definisi mekanistik dan / atau klinis dari nyeri campuran. Definisi tersebut akan memiliki implikasi penting untuk pengembangan rekomendasi atau

pedoman untuk diagnosis dan pengobatan nyeri campuran.<sup>14,15</sup>

Penelitian tentang nyeri campuran menghadapi beberapa tantangan, termasuk kurangnya definisi formal dan penggunaan metodologi yang berbeda dalam penelitian. Penelitian dengan metode campuran, yang menggabungkan data kuantitatif dan kualitatif, telah digunakan untuk menyelidiki berbagai aspek nyeri campuran.<sup>14,15</sup> Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk lebih memahami faktor penentu dan efek dari nyeri campuran, serta untuk mengembangkan strategi diagnostik dan pengobatan yang efektif.

## **ETIOLOGI**

Nyeri tulang akibat kanker (CIBP) adalah jenis nyeri kanker yang unik akibat sel kanker bermetastasis ke tulang. Nyeri ini disebabkan oleh invasi sel kanker ke dalam tulang, sehingga menyebabkan kerusakan pada struktur tulang dan jaringan di sekitarnya. CIBP merupakan sumber rasa sakit yang signifikan bagi pasien kanker dan dapat memiliki dampak yang cukup besar pada kualitas hidup mereka.<sup>2,3</sup> CIBP dapat disebabkan oleh berbagai faktor, antara lain:

1. Invasi sel kanker ke dalam tulang yang menyebabkan kerusakan struktur tulang dan jaringan di sekitarnya.

2. Tekanan tumor atau mucositis akan menyebabkan rasa nyeri di daerah kepala dan leher. <sup>16</sup>
3. Pelepasan bahan kimia oleh sel kanker akan merangsang reseptor nyeri pada tulang.
4. Mesothelioma Pleura Ganas (MPM), merupakan jenis kanker agresif dengan manifestasi gejala cukup berat dan prognosis buruk. Penanganan nyeri pada MPM sangat kompleks karena etiologi kanker ini multifaktorial. Infiltrasi tumor langsung ke jaringan lunak di sekitarnya, tulang, dan pembungkus saraf interkostal berkontribusi pada perkembangan nyeri tulang pada pasien MPM. <sup>17</sup>
5. Coccydyna yang juga dikenal sebagai nyeri tulang ekor, merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan nyeri pada tulang ekor dan disebabkan oleh berbagai faktor. Etiologi coccydyna tidak sepenuhnya dipahami, tetapi beberapa faktor penting yang menyebabkan peningkatan risiko kondisi ini termasuk obesitas, usia, dan jenis kelamin wanita. Cedera pada tulang ekor atau sendi tulang ekor, bersama dengan peradangan jaringan di sekitarnya dan kontraksi otot-otot yang menempel pada tulang ekor, dapat menyebabkan coccydyna. <sup>18</sup>
6. Metastasis tulang merupakan komplikasi yang umum terjadi pada pasien kanker; dapat menyebabkan nyeri tulang yang signifikan. Etiologi nyeri tulang pada metastasis tulang berkaitan dengan invasi sel kanker ke dalam jaringan tulang, yang menyebabkan peradangan dan nyeri. Pada beberapa kasus, tumor primer dapat menyebabkan nyeri tulang karena lokasinya atau sifat tumor. <sup>2,4,5</sup>

## **PATOFISIOLOGI**

Nyeri tulang adalah gejala umum pada pasien kanker, yang mempengaruhi sekitar 60-84% pasien dengan kanker stadium lanjut. <sup>2</sup> Nyeri tulang dapat disebabkan oleh metastasis sel kanker ke tulang, yang merupakan komplikasi umum dari kanker. Mekanisme nyeri yang dialami oleh pasien akibat metastasis ke tulang sangat kompleks dan melibatkan berbagai interaksi antara sel tumor, sel tulang, sel inflamasi yang teraktivasi, dan neuron yang menginervasi tulang. <sup>2</sup> Hal ini mencakup proses inflamasi dan neuropatik, yang

dimodifikasi pada tingkat jaringan perifer dan saraf, serta pada tingkat yang lebih tinggi dari sistem saraf (sumsum tulang belakang dan otak).<sup>2,19</sup>

Rasa nyeri yang disebabkan oleh metastasis tulang dapat bervariasi dalam tingkat keparahan dan karakternya, tergantung pada stadium penyakit. Sebagian besar pasien pada awalnya mengalami nyeri tumpul yang terputus-putus, tetapi seiring dengan perkembangan penyakit, nyeri menjadi konstan dan lebih parah. Pada sekitar 20% pasien, kanker awalnya berkembang tanpa gejala, dan rasa sakit atau patah tulang patologis merupakan gejala pertama penyakit ini. Rasa nyeri dapat mendahului timbulnya perubahan tulang yang terdeteksi secara radiografi.<sup>2</sup>

Mekanisme yang menyebabkan nyeri tulang sangat kompleks dan berkembang seiring dengan perkembangan kanker. Metastasis tulang menyebabkan nyeri, menyebabkan fraktur patologis, berdampak negatif pada fungsi sehari-hari dan kualitas hidup, serta memperburuk prognosis. Pada tahap selanjutnya, ketika kerusakan tulang sangat luas, fraktur patologis dengan kompresi bersamaan dan kerusakan struktur sistem saraf (sumsum tulang belakang, akar saraf, pleksus, atau saraf tepi) dapat terjadi. Mekanisme yang terakhir ini merupakan salah satu penyebab komponen neuropatik nyeri

tulang pada pasien kanker.<sup>2</sup>

Nyeri tulang akibat kanker (CIBP) adalah kondisi multifaktorial yang kompleks yang memengaruhi pasien dengan metastasis tulang, yang secara signifikan berdampak pada kualitas hidup (QoL) mereka. Patogenesis CIBP melibatkan sel tumor, sel tulang, lingkungan mikro inflamasi, dan jaringan saraf. Perkembangan CIBP sangat erat kaitannya dengan karakteristik sel tumor. Sel tumor dapat melepaskan faktor parakrin, seperti sitokin dan kemokin, yang dapat menstimulasi resorpsi tulang dan meningkatkan nyeri tulang.<sup>5</sup> Selain itu, RNA sirkuler circSlc7a11 telah ditemukan untuk meningkatkan patogenesis nyeri kanker tulang dengan memodulasi proliferasi sel dan apoptosis.<sup>20</sup>

Sel tulang memainkan peran penting dalam patogenesis CIBP. Osteoklas, yang bertanggung jawab atas resorpsi tulang, dapat diaktifkan oleh faktor turunan tumor, yang menyebabkan peningkatan pergantian tulang dan rasa sakit. Di sisi lain, osteoblas, yang bertanggung jawab untuk pembentukan tulang, dapat dihambat oleh faktor yang berasal dari tumor, yang menyebabkan berkurangnya massa dan kekuatan tulang.<sup>5</sup>

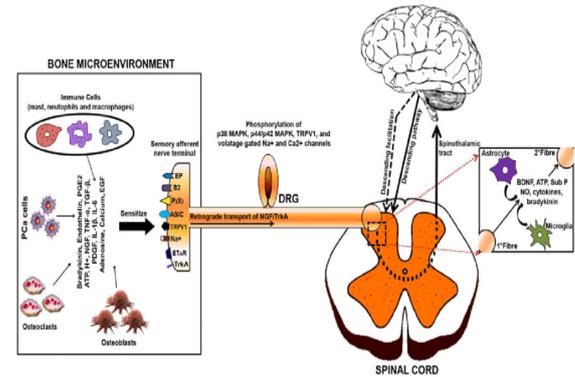
Lingkungan mikro inflamasi juga berkontribusi terhadap patogenesis CIBP. Sitokin inflamasi dan kemokin

dapat dilepaskan oleh sel tumor dan sel tulang, yang mengarah pada perekrutan sel kekebalan dan peningkatan nyeri tulang.<sup>5</sup> Selain itu, *RNA noncoding panjang (lncRNA) NONRATT009773.2* telah ditemukan untuk meningkatkan perkembangan nyeri kanker tulang melalui miR-708-5p / CXCL13, yang terlibat dalam inisiasi dan pemeliharaan peradangan saraf dan hiperalgesia.<sup>21</sup>

Jaringan saraf juga terlibat dalam patogenesis CIBP. Neuron sensorik nosiseptif dapat diaktifkan oleh faktor turunan tumor dan resorpsi tulang, yang mengarah pada transmisi sinyal nyeri ke sistem saraf pusat. Reseptor angiotensin-(1-7) / Mas telah diidentifikasi sebagai agen antinoseptif pada nyeri tulang yang diinduksi kanker.<sup>5</sup>

Patogenesis nyeri kanker tulang melibatkan beberapa faktor, pertama, aktivasi astrosit, dalam keadaan nyeri patologis, astrosit diaktifkan dan melepaskan berbagai sitokin inflamasi, yang mengakibatkan perkembangan sensitisasi perifer dan sentral.<sup>39</sup> Kedua, ketidakseimbangan fusi mitokondria dan fisi. Mitokondria sering mengalami fusi dan fisi dan memainkan peran penting dalam fungsi astrosit. Studi ini menemukan bahwa terdapat ketidakseimbangan dinamika fusi dan fisi mitokondria pada sumsum tulang belakang tikus yang menderita kanker tulang.<sup>22</sup>

Terdapat beberapa jenis reseptor dan saluran ion pada saraf sensorik yang memasok tulang, dan mereka membantu nosiseptor untuk mendeteksi dan mengirimkan sinyal dari rangsangan berbahaya yang diproduksi oleh kanker dan sel-sel kekebalan terkait tumor.<sup>23</sup>



Gambar 1. Patofisiologi *Cancer Induced Bone Pain*.<sup>11</sup>

Proses yang terjadi di lokasi metastasis tulang merupakan hasil dari interaksi antara sel tumor yang menyerang tulang, osteoklas, osteoblas, dan sel inflamasi. Sel tumor melepaskan endothelin melalui reseptor yang sesuai, sehingga berinteraksi dengan osteoblas untuk merangsang proliferasi mereka. Hal ini mengarah pada pembentukan dan pertumbuhan tulang baru, tetapi tulang tersebut lemah dan rentan patah. Reseptor endothelin (ETAR), reseptor prostaglandin (PG), reseptor TrkA, reseptor bradykinin, reseptor sitokin, reseptor kemokin, TRPV1 (*transient receptor potential channel, vanilloid subfamily member 1*), *acid-sensing ion channel 3 (ASIC-2)*, *purinergic receptor*

(P2X3) diaktifkan oleh sel tumor, sel stroma, dan mediator sel kekebalan yang diaktifkan, termasuk endotelin (ET), PGE2, NGF, *bradykinin*, dan sitokin pro-inflamasi (TNF $\alpha$ , interleukin (IL1 $\beta$ , IL6, IL8, IL15), kemokin, (CCL5, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), protein inflamasi makrofag-1a (MIP-1a)), H<sup>+</sup>, dan ekstraseluler *adenosin trifosfat* (ATP). Osteoblas aktif melepaskan *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand* (RANKL) yang menandakan proliferasi dan pematangan osteoklas. Osteoklas menghasilkan ATP dan asidosis yang menghasilkan H<sup>+</sup>, sehingga mengaktifkan reseptor yang sesuai (P2X, TRPV1, ASIC3) pada neuron yang menginervasi tulang. Osteoklas juga mengeluarkan kolagenase dan protease, yang menyebabkan demineralisasi dan kerusakan protein matriks tulang, serta faktor pertumbuhan, seperti *transforming growth factor-beta* (TGF $\beta$ ) dan *insulin-like growth factor* (IGF) yang mendorong proliferasi sel tumor dengan menghambat apoptosis. Kemudian sel tumor dan osteoklas, mengaktifkan saluran TRPV1 dan ASIC3, serta merangsang sel stroma untuk memproduksi dan melepaskan mediator proinflamasi (misalnya, IL1 $\beta$ , IL6, IL15, CCL5). NGF dan BDNF juga dilepaskan oleh sel tumor, sehingga merangsang makrofag untuk memproduksi sitokin pro-inflamasi

(TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6) dan prostaglandin yang menginduksi rasa nyeri melalui interaksi pada reseptor pada neuron sensorik.<sup>23</sup>

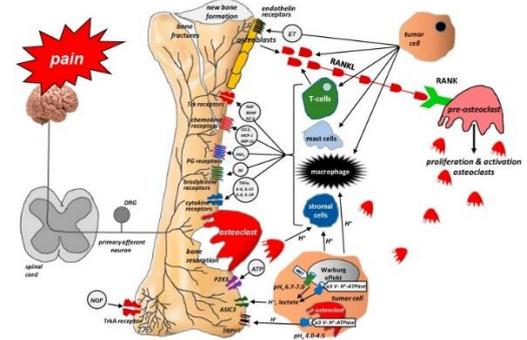
Patomekanisme nyeri tulang pada kanker melibatkan berbagai proses molekuler dan seluler yang berkontribusi terhadap perkembangan dan pemeliharaan nyeri seperti terlihat dari gambar 1.<sup>11</sup> Memahami mekanisme ini sangat penting untuk pengembangan strategi pengobatan yang efektif. Mekanisme neurobiologis yang mendasari nyeri tulang pada kanker melibatkan interaksi antara sel kanker, neuron sensorik, dan lingkungan mikro tulang. Sebuah studi pada model hewan pengerat CIBP menunjukkan bahwa modulasi aktivitas neuron tulang belakang oleh jalur kontrol menurun berubah seiring dengan perkembangan tumor tulang, sesuai dengan tingkat kerusakan pada aferen primer yang menginervasi jaringan kanker. Plastisitas dalam modulasi aktivitas neuron tulang belakang ini menunjukkan target potensial untuk manajemen nyeri kanker tulang yang spesifik pada stadium tertentu.<sup>24</sup>

Penelitian terbaru telah menjelaskan jalur pensinyalan molekuler yang terlibat dalam nyeri kanker tulang. Sebuah penelitian mengidentifikasi keterlibatan circular RNA (circRNA) 9119 dalam memediasi sumbu miR-26a-

TLR3 pada model tikus nyeri kanker tulang. Studi tersebut mengungkapkan bahwa circRNA-9119 menekan nosisepsi dengan memediasi sumbu miR-26a-TLR3, yang menunjukkan bahwa penargetan sumbu ini mungkin merupakan strategi analgesik yang menjanjikan untuk mengelola nyeri akibat kanker atau keganasan.<sup>25</sup>

Proses metastasis tulang sangat tergantung pada komunikasi antara sel tumor penyerang tulang, sel matriks tulang, dan serabut saraf yang menginervasi tulang seperti terlihat pada gambar 2. Sel tumor tidak merusak jaringan tulang secara langsung, tetapi dengan mengaktifkan sistem RANKL/RANK dengan memproduksi aktivator reseptor untuk RANKL setelah terikat dengan RANK pada permukaan osteoklas, memulai proliferasi, dan memicu efek merusak pada tulang. Pengikatan RANKL ke RANK menjadi peran kunci dalam proliferasi, diferensiasi, dan pematangan osteoklas yang menyerap tulang dengan membentuk resorpsi. Asidosis yang diinduksi resorpsi merangsang saluran TRPV1 atau ASIC3 dan memicu *cancer-*

### *induced bone pain (CIBP).*<sup>23</sup>



Gambar 2. Interaksi antara sel-sel tumor, osteoblas, osteoklas, sel stroma, dan sel-sel inflamasi di lokasi metastasis tulang.<sup>23</sup>

Sebuah studi menemukan bahwa tikus yang mengalami nyeri kanker tulang menunjukkan kerusakan tulang dan perilaku nosiseptif yang sensitif. Pemberian 2-BP intratekal secara signifikan melemahkan perilaku nyeri pada tikus yang mengalami nyeri kanker tulang. Selain itu, pemberian 2-BP mengurangi peradangan tulang belakang, membalikkan fisi mitokondria tulang belakang dan ketidakseimbangan dinamis fusi, dan selanjutnya menghambat apoptosis mitokondria tulang belakang pada tikus yang menderita kanker tulang.<sup>22</sup>

### **PENEGAKAN DIAGNOSIS**

Nyeri tulang akibat kanker (CIBP) adalah masalah yang umum terjadi pada pasien dengan kanker stadium lanjut, yang sering kali memengaruhi kualitas hidup mereka. Metastasis tulang, yang merupakan tumor yang menyebar dari lokasi kanker primer ke tulang, dapat menyebabkan CIBP.<sup>3</sup> Nyeri tulang pada pasien kanker dapat bermanifestasi

dalam bentuk nyeri yang menetap di area tulang yang terkena, nyeri memburuk seiring waktu, nyeri mengganggu aktivitas sehari-hari, nyeri disertai gejala lain seperti demam, menggigil, atau berkeringat.

Beberapa faktor dapat menyebabkan nyeri tulang pada pasien kanker, yaitu:

a. Ukuran dan lokasi tumor.

Ukuran dan lokasi tumor dapat memengaruhi tingkat keparahan nyeri tulang. Tumor yang lebih besar atau tumor yang telah menyebar ke beberapa area tulang dapat menyebabkan lebih banyak rasa sakit.<sup>3</sup>

b. Perkembangan penyakit

Stadium kanker juga dapat memengaruhi keparahan nyeri tulang. Seiring dengan perkembangan kanker, rasa nyeri dapat memburuk.<sup>3</sup>

c. Efek samping pengobatan

Beberapa pengobatan untuk kanker, seperti kemoterapi atau terapi radiasi, dapat menyebabkan nyeri tulang sebagai efek samping.<sup>3</sup>

d. Terapi penghambat aromatase

Pada wanita pascamenopause dengan kanker payudara positif reseptor estrogen, penghambat aromatase dapat menyebabkan penipisan estrogen, yang dapat

menyebabkan nyeri sendi dan gejala muskuloskeletal lainnya.<sup>26</sup>

Nyeri tulang adalah gejala umum kanker yang telah menyebar ke tulang, yang dikenal sebagai metastasis tulang. Pemeriksaan fisik adalah alat yang penting untuk mengidentifikasi nyeri tulang pada pasien kanker. Selama pemeriksaan fisik, klinisi akan menilai rentang gerak pasien, melakukan palpasi, dan menggunakan tes khusus untuk mengevaluasi nyeri pasien. Dalam beberapa kasus, pemeriksaan pencitraan seperti sinar-X, pemindaian tulang, dan pencitraan resonansi magnetik mungkin diperlukan untuk memastikan diagnosis metastasis tulang.

Para dokter harus menyadari bahwa metastasis tulang pada pasien kanker stadium lanjut dapat menyebabkan nyeri dan disfungsi tulang. Metastasis tulang merupakan yang tertinggi di antara lokasi metastasis lainnya seperti paru-paru, hati, dan otak. Manajemen nyeri sangat penting dalam perawatan paliatif untuk pasien kanker stadium lanjut. Dalam konteks nyeri kanker, lebih dari separuh pasien kanker mengalami nyeri sedang hingga berat, sering kali dengan karakteristik klinis dan mekanisme yang berbeda-beda. Mengklasifikasikan nyeri kanker melibatkan pembedaan etiologi nyeri, karakteristik klinis, patofisiologi, dan

menggunakan sistem klasifikasi yang tervalidasi. Konsep nyeri seperti nosiseptif, neuropatik, *breakthrough pain*, dan nyeri campuran penting dalam menilai nyeri kanker. Penilaian awal dan penilaian ulang nyeri secara teratur menggunakan pedoman dengan tujuan yang terukur sangat penting untuk manajemen nyeri yang efektif dan penggunaan analgetik secara optimal terhadap pasien CIBP ini.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Liu C, Yang J, Liu H, Xia T, Zhang F. miR-300 mitigates cancer-induced bone pain through targeting HMGB1 in rat models. *Genes and Genomics*. 2020;42(3):309–16.
2. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone pain in cancer patients: Mechanisms and current treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23).
3. McBrien B. Assessment and management of metastatic bone cancer in emergency departments. *Emerg Nurse*. 2021;29(2).
4. Zhu XC; Zhang JL; Ge CT; et al. Advances in cancer pain from bone metastasis. *Drug Des Dev Ther*. 2015;9:4239–45.
5. Kapoor R, Saxena AK, Vasudev P, Sundriyal D, Kumar A. Cancer induced bone pain: current management and future perspectives. *Med Oncol*. 2021;38(11).
6. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Adam SK, Manan NA, Basir R. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8).
7. Kumar SP. Cancer pain: A critical review of mechanism-based classification and physical therapy management in palliative care. *Indian J Palliat Care*. 2011;17(2):116–26.
8. Orr PM, Shank BC, Black AC. The role of pain classification systems in pain management. *Crit Care Nurs Clin N Am*. 2017; p.1-12
9. Abd-Elsayed A & Deer TR. Different types of pain. Springer Nature. p.15-16
10. Society AC. Facts About Cancer Pain Pain from Cancer & Cancer Treatment. 2019. <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/pain/facts-about-cancer-pain.html>.
11. NCI. Developing Better Approaches for Managing Cancer Pain - NCI. 2019. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2019/cancer-pain-new-approaches>.
12. Tagliaferri SD, Mitchell UH, Saueressig T, Owen PJ, Miller CT, Belavy DL. Classification Approaches for Treating Low Back Pain Have Small Effects That Are Not

- Clinically Meaningful: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2022;52(2):67–84.
13. Chen Y, Wang E, Sites BD, Cohen SP. Integrating mechanistic-based and classification-based concepts into perioperative pain management: an educational guide for acute pain physicians. *Reg Anesth Pain Med.* 2023. <https://doi.org/10.1136/rapm-2022-104203>.
14. Freynhagen R, Rey R, Argoff C. When to consider “mixed pain”? The right questions can make a difference! *Curr Med Res Opin.* 2020;36(12):2037–46.
15. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emril D, Fernández-Villacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(6):1011–8.
16. Vas L. Interventions for head and neck cancer pain. *Pract Manag Complex Cancer Pain.* 2022;261–74
17. Saunders J, Ashton M, Hall C, Laird B, MacLeod N. Pain management in patients with malignant mesothelioma: Challenges and solutions. *Lung Cancer Targets Ther.* 2019;10:37–46
18. Al-Azzawi ATH. Update options in the treatment of coccydynia (tail bone pain): article review. *Muthanna Med J.* 2021;8(1):1–9.
19. Zheng XQ, Wu Y hao, Huang J feng, Wu AM. Neurophysiological mechanisms of cancer-induced bone pain. *J Adv Res.* 2022;35:117–27.
20. Chen HW, Zhang XX, Peng ZD, Xing ZM, Zhang YW, Li YL. The circular RNA circSlc7a11 promotes bone cancer pain pathogenesis in rats by modulating LLC-WRC 256 cell proliferation and apoptosis. *Mol Cell Biochem.* 2021;476(4):1751–63
21. Chen J, Lu C, Wang X, Wang L, Chen J, Ji F. LncRNA NONRATT009773.2 promotes bone cancer pain progression through the miR-708-5p/CXCL13 axis. *Eur J Neurosci.* 2022;55(3):661–74.
22. Meng W, Hao MM, Yu N, Li MY, Ding JQ, Wang BH, et al. 2-Bromopalmitate attenuates bone cancer pain via reversing mitochondrial fusion and fission imbalance in spinal astrocytes. *Mol Pain.* 2019;15
23. Mantyh P. Bone cancer pain: Causes, consequences, and therapeutic opportunities. *Pain.* 2013;154:54–62.
24. Kucharczyk MW, Bannister K, Derrien D, Dickenson AH. The stage-specific plasticity of descending modulatory controls in a rodent model of cancer-induced bone pain. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):1–17.
25. Zhang Z, Zhang X, Zhang Y, Li J,

- Xing Z, Zhang Y. Spinal circRNA-9119 Suppresses Nociception by Mediating the miR-26a-TLR3 Axis in a Bone Cancer Pain Mouse Model. *J Mol Neurosci.* 2020;70(1):9–18.
26. Grigorian N, Baumrucker SJ. Aromatase inhibitor-associated musculoskeletal pain: An overview of pathophysiology and treatment modalities. *SAGE Open Med.* 2022;10.
27. Caraceni A, Shkoda M. Cancer pain assessment and classification. *Cancers (Basel).* 2019;11(4).