

## **TINJAUAN PATOFISIOLOGI TUMOR OTAK METASTASIS DARI KANKER KELENJAR PAROTIS – LAPORAN KASUS**

### ***PATHOPHYSIOLOGY REVIEW OF METASTASIC BRAIN TUMOR FROM PAROTIS GLANDS CANCER - CASE REPORT***

*Eric Tanoto\*, Junita Maja Pertiwi\*, Rizal Tumewah\**

sinapsunsrat@gmail.com

*\*Bagian neurologi Fakultas kedokteran Universitas Samratulangi / RSUP Prof. dr.  
R. D. Kandou, Manado*

#### **ABSTRAK**

**Laporan kasus:** Keganasan kelenjar ludah memiliki perkiraan insiden 0,5-2,5 per 100.000 orang. Sebagian besar timbul dari kelenjar parotis (70–80%), dengan sisanya timbul dari kelenjar submandibular (10%) atau kelenjar ludah sublingual dan minor (5%). Tempat yang paling umum untuk metastasis adalah paru-paru (80%), tulang (15%), dan hati dan situs lainnya (5%). Kasus yang ditampilkan menggambarkan kejadian metastasis kanker di otak yang berasal dari kanker kelenjar ludah parotis. Pasien awalnya menderita benjolan pada bagian depan telinga kanan yang makin lama membesar secara perlahan mulai dari bulan november 2017 hingga januari 2019 dan pasien melakukan operasi pengangkatan dan pemeriksaan histopatologi sebanyak 3 kali dengan hasil tumor ganas epitelial dengan jenis karsinoma sel skuamosa non keratinisasi. Pasien mengalami kejang yang diawali nyeri kepala dan kelemahan anggota gerak sisi kiri yang semakin memberat pada bulan juli 2019 dan dilakukan pemeriksaan CT scan kepala dengan gambaran metastasis otak. Pasien mengalami sesak nafas dan dilakukan pemeriksaan rontgen thoraks pada bulan September 2019 dan ditemukan gambaran tumor paru-paru sebelah kiri. Laporan kasus ini menunjukkan bahwa pasien mengalami keganasan kelenjar ludah parotis yang diikuti metastasis ke otak terlebih dahulu kemudian ke paru-paru, dimana pada literatur mengatakan bahwa angka kejadian keganasan kelenjar ludah sendiri tergolong kecil dan metastasis keganasan tersebut terbanyak ke paru-paru menunjukkan kelangkaan kasus ini sehingga penulis melaporkan kasus ini sebagai referensi.

Kata kunci : Kanker kelenjar parotis, tumor otak metastasis, patofisiologi

#### **ABSTRACT**

**Case report:** Salivary gland malignancies have an estimated incidence of 0.5-2.5 per 100,000 people. Most arise from the parotid gland (70–80%), with the remainder arising from the submandibular gland (10%) or the sublingual and minor salivary glands (5%). The most common sites for metastasis are the lungs (80%), bones (15%), and the liver and other sites (5%). This case illustrates the incidence of metastatic cancer in the brain originating from parotid salivary gland cancer. Patients initially suffer from a bump on the front of the right ear which gradually enlarges slowly starting from November 2017 to January 2019 and the patient performs surgical removal and histopathological examination 3 times with the results of epithelial malignant tumors with non keratinizing squamous cell carcinoma. Patients experience seizures that began with headache and weakness of the left side of the limbs which is getting heavier in July 2019 and a CT scan is performed with a brain metastasis is found. Patients experience shortness of breath and chest X-ray examination is performed in September 2019 and found a picture of a left lung tumor. This case report shows that the patient experienced a parotid salivary gland malignancy followed by metastasis to the brain first then to the lungs, wherein the literature says that the incidence rate of salivary gland malignancy itself is quite small and most malignant metastases to the lungs indicate the rarity of this case so the authors report this case as a reference.

**Keywords:** Parotid gland cancer, metastatic brain tumor, pathophysiology

## PENDAHULUAN

Tumor intrakranial merupakan massa jaringan abnormal tempat sel tumbuh dan berlipat ganda tanpa terkendali, tampaknya tidak terkendali oleh mekanisme yang mengendalikan sel normal yang terjadi di dalam tempurung kepala. Tumor intrakranial dibedakan menjadi tumor primer dan sekunder (metastasis). Secara epidemiologi, tumor intrakranial metastasis lebih banyak insidensinya dibanding tumor intrakranial primer. Tumor intrakranial primer meliputi meningioma, astrositoma, empendimoma, schwannoma, dan lainnya.

Keganasan kelenjar ludah terdiri dari sekelompok tumor yang heterogen dengan kecenderungan metastasis yang berbeda. Keganasan kelenjar ludah memiliki perkiraan insiden 0,5-2,5 per 100.000 orang. Di Amerika, kejadian kanker kelenjar ludah telah meningkat secara signifikan menjelang akhir 1990-an, dari 6,3% pada 1974-1976 menjadi 8,1% dari semua kanker kepala dan leher pada 1998-1999. Sebagian besar timbul dari kelenjar parotis (70-80%), dengan sisanya timbul dari kelenjar submandibular (10%) atau kelenjar ludah sublingual dan minor (5%).<sup>4</sup>

Sebagian besar pasien memiliki waktu bertahan hidup yang lama setelah diagnosis awal, maka

perkembangan penyakit metastasis relatif umum. Misalnya saja, karsinoma duktus ludah derajat tinggi akhirnya bermetastasis pada 46% pasien. Tempat yang paling umum untuk metastasis adalah paru-paru (80%), tulang (15%), dan hati dan situs lainnya (5%). Metastasis ke otak sangat jarang dengan data yang terbatas di literatur. Pembedahan dan radiasi secara tradisional merupakan andalan terapi keduanya, baik lesi primer dan metastasis.<sup>4</sup>

Metastasis ke otak pada orang dewasa paling umum muncul dari tumor primer paru-paru (50-60%), payudara (15-20%), kulit (melanoma) (5-10%), dan saluran pencernaan (4-6%). Sawar darah otak tetap menjadi hambatan yang berat untuk masuknya sel kanker juga sebagian besar agen kemoterapi ke dalam parenkim otak.<sup>3</sup>

Kelangsungan hidup pada orang dewasa adalah sekitar 83% pada 1 tahun, 69% pada 3 tahun dan 65% pada 5 tahun.<sup>4</sup> Faktor-faktor yang mempengaruhi meliputi jenis kelamin dan usia. Wanita biasanya memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi daripada pria (72% berbanding 58%), dan angka bertahan hidup 5 tahun lebih tinggi di antara pasien berusia 15-45 tahun dibandingkan mereka yang lebih tua dari 75 tahun (masing-masing 87% dan 59%).<sup>4</sup>

Laporan ini menekankan aspek patofisiologi sebuah kasus tumor otak

metastasis dari kanker kelenjar ludah dengan angka kejadian yang jarang terjadi.

## LAPORAN KASUS

Laki-laki usia 66 tahun, suku minahasa, bekerja sebagai petani, pendidikan tamat SLTP, masuk RS tanggal 21 Agustus 2019 dengan keluhan utama kejang. Kejang terjadi sejak 1 jam sebelum masuk RS dan baru dialami pertama kali. Pasien sedang berbaring di tempat tidur, membuka mata tanpa kontak, kemudian kepala tiba-tiba menoleh ke kiri, mata melirik ke kiri, bibir mencong ke kiri, kedua tangan dan kaki kanan lurus kaku dan tersentak-sentak. Setelah itu pasien tidak sadar. Durasi kejang sekitar 5 menit. Dua bulan yang lalu pasien merasakan kelemahan pada tangan dan kaki kiri yang bersifat kronis progresif. Awalnya pasien masih dapat berjalan dengan tertatih-tatih namun kelamaan kelemahan makin memberat. Sejak 2 minggu yang lalu, pasien banyak berbaring ditempat tidur karena pasien sudah tidak dapat menggerakkan anggota gerak kirinya.

Keluhan nyeri kepala dirasakan sejak 4 bulan yang lalu, pasien sering mengeluhkan nyeri kepala yang dirasakan hilang timbul, pada daerah kepala bagian kanan, seperti ditusuk-tusuk dan tidak menjalar. Nyeri kepala dirasakan membaik jika beristirahat

serta minum obat dan memberat jika beraktivitas. Nyeri kepala tidak memberat saat pasien mengedan atau batuk. Pasien mengatakan keluhan nyeri kepala dirasa makin lama makin sering namun tidak ada perubahan intensitas nyeri. Nyeri kepala biasa muncul saat pagi hari sampai membangunkan pasien dari tidurnya. Pasien tidak mengeluh muntah, pandangan ganda atau kabur, penurunan pendengaran, gangguan penciuman, bicara pelo, keram-keram salah satu sisi bagian tubuh, gangguan kepribadian, serta gangguan gaya berjalan.

Pasien mengeluh teraba benjolan di bagian depan telinga kanan sejak November tahun 2017, benjolan sebesar kelereng, tidak nyeri, dan membesar secara cepat hingga akhir Januari tahun 2019. Benjolan di leher dan ketiak disangkal. Pasien berobat ke dokter bedah dan dilakukan pengangkatan tumor pada akhir Februari tahun 2018 dan dilakukan pemeriksaan patologi. Pasien kemudian merasakan nyeri kembali pada telinga kanan bagian depan dan pergi ke dokter lalu ternyata ada pembesaran pada kelenjar pada bagian depan telinga pada Mei 2018. Pasien menjalani operasi kembali pada Juli 2018 dan telah diberitahu oleh dokter bahwa pengangkatan tumor akan mengenai saraf wajah sehingga menyebabkan kelumpuhan wajah sisi kanan. Pasien kemudian mengalami

nyeri pada bagian dalam telinga kanan kemudian dikonsulkan ke THT dan dilakukan biopsi pada bulan Oktober 2018 dan pemeriksaan patologi. Hasilnya terdapat tumor di dalam tulang telinga kanan dan tidak bisa dilakukan operasi sehingga pasien harus mendapatkan kemoterapi sebanyak 3x pada November 2018 dan dilanjutkan radioterapi sebanyak 30x dimulai pada Februari 2019. Berat badan pasien menurun  $\pm$  15 kg dalam 4 bulan terakhir.

Riwayat penyakit sebelumnya seperti hipertensi, diabetes mellitus, stroke, sakit jantung, sakit ginjal, keringat malam, trauma kepala, infeksi otak, infeksi mulut, telinga disangkal. Tidak ada riwayat keganasan dalam keluarga.

Pasien bekerja sebagai petani. Pasien merokok sejak muda kurang lebih 1 bungkus per hari namun sudah berhenti sejak 5 tahun yang lalu dan tidak minum alkohol.

Pemeriksaan fisik didapatkan pasien dalam keadaan umum sedang dengan kesadaran kesan apatis. Tekanan darah 120/80mmHg, nadi 92x/menit, reguler, isi cukup, frekuensi nafas 24x/menit, suhu badan 36.6°C, saturasi oksigen 99%. Bentuk kepala normocephalus dan tampak luka bekas operasi pada daerah peri auricular dextra. Tidak ditemukan

anemis pada konjungtiva maupun ikterik pada sklera. Pemeriksaan mata dalam batas normal. Pada pemeriksaan leher dan aksilla tidak ditemukan pembesaran kelenjar getah bening, trakea terletak di tengah, tidak terdapat struma maupun nodul, tidak terdengar bruit karotis. Pemeriksaan dada dengan bentuk dada yang normal, permukaan terangkat bersamaan saat inspirasi, tidak ada retraksi, pada auskultasi suara pernafasan vesikular, tidak ditemukan ronki pada kedua lapang paru, tidak ditemukan *wheezing*, pemeriksaan jantung bunyi jantung SI-II reguler, tidak terdapat bunyi jantung tambahan. Pemeriksaan abdomen ditemukan permukaan abdomen datar lemas, bising usus normal dan tidak ada pembesaran dari hepar dan lien. Pada pemeriksaan ekstremitas, tidak ditemukan adanya edema pada keempat ekstremitas dan akral hangat.

Pemeriksaan neurologis, GCS E4M5V1. Pupil bulat isokor, diameter kanan dan kiri 3 mm, pupil kanan dan kiri reaktif terhadap cahaya langsung dan cahaya tidak langsung. Pemeriksaan tanda rangsang meningeal tidak didapatkan adanya kaku kuduk, laseque dan kernig normal. Pemeriksaan saraf kranialis didapatkan kesan paresis N.VII *lower motor neuron* dextra, pemeriksaan funduskopi, papil bulat, batas tak tegas, jingga, cupping (-), A : V = 1 : 3. Pemeriksaan status motorik

didapatkan kesan hemiparesis kiri. Tonus otot ekstremitas kiri menurun, tonus ekstremitas kanan normal. Refleks fisiologis pada bisep, trisep, brachioradialis, patela dan achilles pada ekstremitas kiri menurun, refleks fisiologis pada bisep, trisep, brachioradialis, patela dan achilles pada ekstremitas kanan normal. Refleks patologis hoffman tromner dan babinski group tidak ditemukan. Klonus achilles dan klonus patela tidak ditemukan. Pemeriksaan status sensorik tidak dapat dilakukan. Pada pemeriksaan status otonom dalam batas normal.

Pemeriksaan laboratorium tanggal 21 Agustus 2019 didapatkan kadar hemoglobin 14,8gr/dl, leukosit  $16.700/\text{mm}^3$ , eritrosit  $4,37 \times 10^6 /\mu\text{l}$ , hematokrit 39,8%, trombosit  $258.000/\text{mm}^3$ , gula darah sesaat 208 mg/dl, ureum 229 mg/dl, kreatinin 3.5 mg/dl, SGOT 25 U/L, SGPT 21 U/L, natrium 140 mEq/L, kalium 4.10 mEq/L, klorida 99.7 mEq/L.

Hasil elektrokardiografi (EKG) didapatkan sinus rhytm dengan frekuensi nadi 92 x/menit.

Hasil pemeriksaan rontgen thoraks anteroposterior (6 Juli 2019) : kesan dalam batas normal

Hasil pemeriksaan diagnostik patologi anatomi tanggal 6 Maret 2018 dengan lokasi jaringan regio auricular anterior dextra

dengan hasil jaringan tumor dilapisi oleh epitel skuamous yang pleomorfi, inti atipik, kromatin kasar, nukleoli prominen, dan infiltratif diantara stroma namun pada sediaan jaringan dari tepi-tepi eksisi bebas tumor sehingga disimpulkan merupakan *malignant epithelial tumor* cenderung jenis *squamous cell carcinoma*.

Pasien dilakukan biopsi aspirasi jarum halus tanggal 14 Juni 2018 pada regio preauricular dextra dengan tuntunan USG didapatkan beberapa kelompok sel epitel ukuran agak kecil, inti besar hiperkromatik, dan terdapat beberapa sel yang tersebar. Tampak juga sel-sel fibrosit sehingga disimpulkan karsinoma namun jenis karsinoma belum dapat ditentukan.

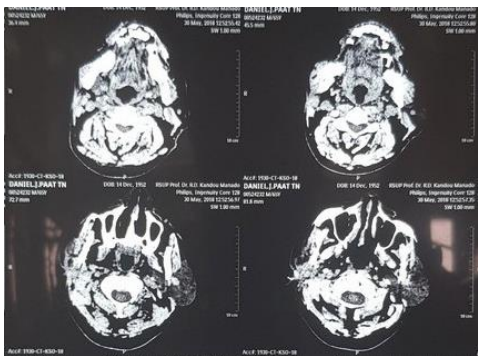
Pemeriksaan USG abdomen tanggal 25 Juni 2018 tidak ditemukan kelainan pada hati, kantong empedu, ginjal, buli-buli, lien, pankreas dan aorta.

Pemeriksaan diagnostik patologi anatomi tanggal 12 Juli 2018 pada lokasi jaringan regio buchalis dextra dengan hasil *sebaceous gland carcinoma*.

Pasien dilakukan pemeriksaan diagnostik patologi anatomi tanggal 24 Oktober 2018 dengan bahan parotis dextra dengan hasil *non keratinizing squamous cell carcinoma*.

Pasien dilakukan USG jantung

pada tanggal 27 Oktober 2018 dengan hasil dimensi jantung normal, fungsi sistolik ventrikel kiri normal dengan eaksi fraksi 69%, normokinetik, katup-katup dalam batas normal dengan kontraktilitas normal.



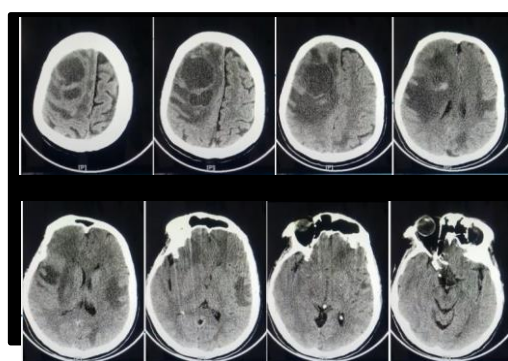
Gambar 1. CT Scan Kepala dengan Kontras

Pemeriksaan CT kepala tanggal 30 Mei 2018 didapatkan masa isodens pada parotis kanan, batas tegas, tepi relatif regular, tidak tampak kalsifikasi, *minimal enhancement* post kontras, dengan ukuran lesi  $\pm 3,28$  cm x 2,96 cm x 3,38 cm dan masa hipodens inhomogen pada parotis kiri, batas tegas tepi relatif regular, tidak tampak kalsifikasi, *moderate enhancement* post kontras, dengan ukuran lesi  $\pm 5,85$  cm x 4,75 cm x 5,81 cm. Nasofaring, orofaring, parenkim otak, tulang-tulang dalam batas normal. CT kepala dengan kontras mengesankan massa parotis kanan dan kiri.



Gambar 2. CT Scan Kepala tanpa Kontras

Pemeriksaan CT kepala tanggal 24 Januari 2019 didapatkan nasofaring, orofaring, parenkim otak, tulang-tulang dalam batas normal. CT kepala tanpa kontras mengesankan gambaran dalam batas normal.



Gambar 3. CT Scan Kepala tanpa Kontras

Pemeriksaan CT kepala tanggal 18 Juli 2019 didapatkan gambaran massa multipel hipodense pada region frontal dextra disertai perifokal edema, gambaran hipodense pada region frontal, temporal, serta oksipital sinistra diikuti gambaran *midline shift* ke kiri dengan ukuran lebih dari 5mm. CT kepala tanpa kontras mengesankan *nodule multiple brain metastase* dengan perifokal edema.

Penderita di diagnosis dengan

brain metastasis, *acute symptomatic seizure*, kanker parotis dextra post kemoterapi dan radioterapi, hiperglikemia reaktif, leukositosis reaktif, dan *acute kidney injury dd/ acute on chronic kidney disease*.

Penatalaksanaan dengan tirah baring, elevasi kepala setinggi 30°. Cek laboratorium puasa. Pemasangan jalur IVFD NaCl 500cc tiap 8 jam, levetiracetam tablet oral 500 mg tiap 12 jam, dexamethasone 10 mg intravena loading dilanjutkan 5 mg intravena tiap 6 jam *tapering off* tiap 3 hari, ranitidin 50 mg intravena tiap 12 jam, asam folat 400 mcg oral tiap 12 jam, lactulac syrup 30 mL tiap 24 jam (malam), diazepam 10 mg intravena bila kejang. Bagian interna memberikan terapi tambahan balans cairan positif 2000 ml hingga 2500 ml per hari, cek HbA1C, urine lengkap, monitoring GDS 4 porsi, ceftriaxone 2 gram intravena tiap 24 jam dan novorapid 6 unit subkutan tiap 8 jam.

Hari kedua perawatan, pasien belum kontak, kejang tidak dialami pasien (bebas kejang hari 1). Pemeriksaan neurologis, GCS E4M5V1, kesadaran kesan apatis disertai tanda-tanda vital dalam batas normal. Pemeriksaan tanda rangsang meningeal, saraf kranialis, funduskopi, status motorik, status sensorik, serta status otonom tidak ada perubahan.

Hasil laboratorium darah puasa tanggal 22 Agustus 2019, kadar gula darah puasa 267 mg/dL, HbA1C 6.4%, asam urat 5.5 mg/dL, kolesterol 147 mg/dL, HDL kolesterol 19 mg/dL, LDL kolesterol 96 mg/dL, dan trigliserida 160 mg/dL.

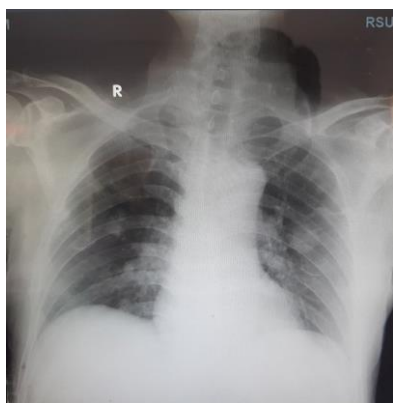
Hari kesembilan perawatan, pasien mulai kontak, bicara 1-2 kata, bebas kejang hari 9. Pemeriksaan neurologis, GCS E4M5V3, kesadaran kesan apatis disertai tanda-tanda vital dalam batas normal. Pasien direncanakan rawat jalan.

Pasien datang kembali 5 hari kemudian dengan keluhan utama penurunan kesadaran tanpa disertai kejang, diawali dengan keluhan sesak nafas sejak 1 hari yang lalu kemudian keluarga membawa pasien ke rumah sakit kembali. Pada pemeriksaan fisik status generalis ditemukan kesadaran sopor, TD 100/60, Nadi 100x/menit, RR 28x/menit, Suhu 37°, SpO2 96%. Pemeriksaan neurologis, GCS E3M4V2, pupil bulat isokor, diameter kanan dan kiri 3 mm, pupil kanan dan kiri reaktif terhadap cahaya langsung dan cahaya tidak langsung. Pemeriksaan tanda rangsang meningeal tidak didapatkan adanya kaku kuduk, laseque dan kernig normal. Pemeriksaan saraf kranialis didapatkan kesan paresis N.VII *lower motor neuron* dextra, pemeriksaan funduskopi, papil bulat, batas tak tegas, jingga, cupping (-), A : V = 1 : 3.

Pemeriksaan status motorik didapatkan kesan hemiparesis kiri, hipotonus dan hiporefleks ekstremitas kiri. Refleks patologis hoffman tromner dan babinski group tidak ditemukan. Pemeriksaan status sensorik tidak dapat dilakukan. Pada pemeriksaan status otonom dalam batas normal.

Pemeriksaan laboratorium tanggal 03 September 2019 didapatkan kadar hemoglobin 14,7gr/dl, leukosit  $10.300/mm^3$ , eritrosit  $4,43 \times 10^6 /\mu l$ , hematokrit 41,6%, trombosit  $154.000/mm^3$ , gula darah sesaat 166 mg/dl, ureum 87 mg/dl, kreatinin 1.7 mg/dl, SGOT 31 U/L, SGPT 28 U/L, natrium 144 mEq/L, kalium 4.39 mEq/L, klorida 96.6 mEq/L.

Hasil pemeriksaan rontgen thorax anteroposterior : tampak perselubungan multipel berbentuk *coin lesion* pada kedua lapang paru



Gambar 4. Rontgen thorax

Penatalaksanaan dengan tirah baring, elevasi kepala setinggi  $30^\circ$ . Pemasangan jalur IVFD NaCl 500cc tiap 8 jam, levetiracetam tablet oral 500 mg tiap 12 jam,

dexamethasone 10 mg intravena loading dilanjutkan 5 mg intravena tiap 6 jam *tapering off* tiap 3 hari, ranitidin 50 mg intravena tiap 12 jam, asam folat 400 mcg oral tiap 12 jam, lactulac syrup 30 mL tiap 24 jam (malam). Konsul ke bagian interna dengan terapi tambahan balans cairan seimbang, monitoring GDS 4 porsi, novorapid 6 unit subkutan tiap 8 jam, dan konsul PPRA kemudian pasien mendapatkan terapi moxifloxacin 400 mg intravena tiap 24 jam.

Pasien meninggal dunia pada tanggal 07 Oktober 2019.

Pasien didiagnosis dengan diagnosis klinis kejang fokal, hemiparesis sinistra, paresis nervus fasialis *lower motor neuron* dextra, diagnosis topis pada regio frontotemporal dextra, temporal sinistra, diagnosis etiologis dengan metastasis ca parotis, diagnosis patologis dengan *non keratinizing squamous cell carcinoma*, serta diagnosis tambahan suspek tumor paru sinistra, ca parotis dextra post kemoterapi dan radioterapi, Diabetes Mellitus tipe 2, pneumonia dan *acute kidney injury pre renal*.

Pasien mendapatkan prognosis *quo ad vitam* malam, *quo ad functionam* malam, serta *quo ad sanationam* malam.



## PEMBAHASAN

Karsinoma sel skuamosa primer yang timbul dari epitel duktus metaplastik kelenjar ludah jarang terjadi. Tumor ini lebih sering terjadi pada pria dan biasanya hadir tanpa gejala, meskipun nyeri, neuropati, dan keterlibatan nodal dapat terlihat pada presentasi.

Penemuan pada pasien dengan jenis kelamin laki-laki dengan gejala pembesaran kelenjar tanpa nyeri dan gangguan neurologi, telah dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan hasil karsinoma sel skuamosa tanpa tanda penyebaran dari tempat lain sehingga dapat disimpulkan kanker primer pada kelenjar ludah.

Ultrasonografi berbiaya rendah serta mudah tersedia dalam klinis. Batas yang tidak jelas, peningkatan aliran vaskular, dan arsitektur echo internal yang heterogen mungkin menunjukkan lesi ganas. CT scan kontras dan MRI dapat mengatasi beberapa keterbatasan USG. Secara khusus, MRI dapat membantu menilai jaringan lunak dan keterlibatan saraf dan dapat dianggap sebagai pilihan utama pada keganasan kelenjar ludah.<sup>5</sup>

Pasien ini ditegakkan berdasarkan anamnesis, gejala klinis, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan penunjang berupa CT scan kepala leher dengan dan tanpa kontras yang dilakukan beberapa kali untuk

menegakkan diagnosa.

Intervensi bedah merupakan landasan penatalaksanaan keganasan kelenjar ludah. Secara luas, tujuan dari operasi kelenjar ludah dalam pengendalian keganasan termasuk eksisi lengkap dari neoplasma primer dan pelestarian struktur dan fungsi saraf bila memungkinkan. Dalam beberapa keadaan, ketika diagnosis keganasan sebelum operasi tidak dapat ditentukan dengan pasti, histologi bedah dapat berfungsi untuk mengidentifikasi tingkat keganasan. Luasnya operasi kelenjar ludah ditentukan oleh lokasi, ukuran, dan tingkat keganasan.<sup>5</sup>

Pasien dilakukan operasi pengangkatan tumor kelenjar ludah sebanyak 3 kali dengan dilakukan pemeriksaan histopatologi pada setiap tindakannya. Pasien dilakukan operasi sebanyak 3 kali karena tumor tersebut selalu tumbuh kembali setelah dilakukan pengangkatan.

Radioterapi ajuvan dapat dipertimbangkan untuk tumor dengan risiko tinggi untuk kegagalan regional, termasuk dengan klasifikasi T tinggi, histologi tingkat tinggi, margin bedah positif, invasi perineural, atau metastasis nodal yang jelas. Penggunaan radioterapi primer mungkin diperlukan pada pasien dengan penyakit yang tidak dapat dioperasi atau bertahan secara makroskopik.<sup>5</sup>

Penambahan obat kemoterapi pada pasien yang dipertimbangkan untuk radioterapi pasca operasi masih kontroversial. Berbagai macam obat tunggal atau multipel, telah digunakan sebagai terapi pada pasien dengan keganasan kelenjar ludah lanjut yang tidak dapat dioperasi dan pada pasien dengan bukti metastasis jauh.<sup>5</sup>

Pasien mendapatkan kemoterapi pada bulan november 2018 dan dilanjutkan radioterapi sebanyak 30 kali pada bulan februari 2019 dikarenakan kanker telah menyebar ke bagian telinga dalam sehingga tidak memungkinkan untuk dilakukan operasi pengangkatan pada pasien.

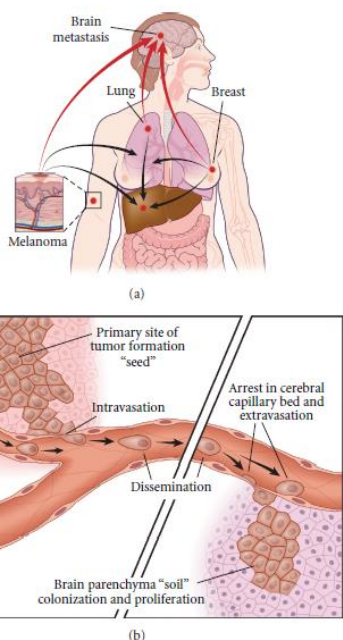
Metastasis merupakan proses dinamis yang melibatkan berbagai proses. Penyebaran sel tumor terjadi melalui sistem vaskular atau limfatik. Hipotesis “*seed and soil*” menyatakan bahwa sel-sel tumor (*seed*) hanya dapat berkembang jika berada pada organ yang tepat (*soil*). Setelah mencapai organ tertentu, sukses tidaknya sel-sel ini berkembang menjadi tumor bergantung pada kesesuaian ‘*soil*’.<sup>2</sup>

Kaskade metastatik adalah rangkaian proses yang terjadi pada proses penyebaran kanker. Tidak semua mekanisme dan faktor yang berperan telah teridentifikasi, namun sejumlah *growth factors*, sitokin, mediator imunologis dan jalur

molekular tampaknya memainkan peran. Urutan kejadiannya meliputi: pelepasan, intravasasi, transpor embolisasi, ekstrasvasasi, kolonisasi dan angiogenesis.<sup>2</sup>

Setelah sel normal mengalami perubahan genetik yang mengubahnya menjadi sel tumor, agar dapat bermetastasis sel tersebut pertama kali harus melepaskan diri sendiri dari massa tumor. Seperti pada sel normal, perlekatan antar sel sebagian besar dimediasi oleh *cadherins*. *Cadherins* merupakan bagian dari kelompok protein permukaan sel yang disebut *cellular adhesion molecules* (CAMS).

CAMS adalah protein permukaan sel yang memungkinkan perlekatan sel satu sama lain, atau ke *extracellular matrix* (ECM). Dari berbagai jenis *cadherins*, epitel *cadherin* (*E-cadherin*) adalah protein penting yang terlibat dalam interaksi antar sel (perekat antar sel). Sel-sel tumor menonaktifkan *E-cadherin*, fase penting pada pelepasan. Selain hilangnya *E-cadherin*, sel-sel tumor mengaktifkan *N-cadherin*, yang meningkatkan motilitas dan invasi dengan memungkinkan sel tumor untuk melekat dan menginvasi stroma di bawahnya.<sup>2</sup>



Gambar 8. Patofisiologi Metastasis Otak<sup>2</sup>

Setelah memisahkan diri dari tumor primer, sel-sel tumor yang bermetastasis akan bergerak menuju pembuluh darah kemudian menembus membran endotel dan *extracellular matrix* (ECM). ECM berfungsi tidak hanya sebagai penopang untuk sel atasnya, namun juga terlibat dalam *signaling*, proliferasi dan mengkoordinasi migrasi.<sup>2</sup>

Sel-sel kanker bergantung pada kontak dengan elemen stroma agar dapat bertahan hidup. Biasanya, begitu sel-sel berada dalam pembuluh darah dan tidak lagi terikat ke matriks yang mendasarinya, sel-sel ini mengalami apoptosis, yang disebut anoikis. Sel-sel metastatik bersifat resisten terhadap anoikis. Over-ekspresi dari *integrin-linked kinase* (ILK), suatu protein yang terlibat dalam *down-*

*regulation* dari *E-caderin*, diperkirakan berkontribusi terhadap resistensi terhadap anoikis. Sel-sel tumor yang terlepas harus menahan serangan dari sel *natural killer*, makrofag dan elemen lain dari sistem kekebalan tubuh serta bertahan dari kerusakan mekanik dari gaya geser terkait kecepatan. *Selectins*, subset lain dari CAMS milik leukosit (*L-selectin*), platelet (*P-selectin*) dan sel endotel (*E-selectin*), memungkinkan sel tumor untuk melekat pada trombosit dan leukosit, sehingga memudahkan transportasi mereka.<sup>2</sup>

Metastase otak yang paling ditemukan di perbatasan *grey-white matter*, dimana pembuluh darah menyempit hingga ke titik kritis untuk menjebak emboli tumor. Dengan demikian, 85% dari metastase otak ditemukan dalam cerebrum, 10-15% di serebelum dan 3% di batang otak.<sup>2</sup>

Mikroemboli tumor yang bersirkulasi akhirnya berhenti di suatu *vascular bed*, proses tertahannya ini berhubungan dengan untuk ukuran tumor, tetapi juga dengan pengikatan sel tumor ke molekul permukaan pada endotel yang disebut *addressins* endotel. Protein ini bertindak sebagai pembawa untuk sel-sel tumor yang bersirkulasi yang mengekspresikan protein pelengkap, seperti integrin. Peran utamanya terkait dengan perlekatan sitoskeleton selular ke ECM serta transduksi sinyal dari ECM ke sel. Beberapa bukti menunjukkan mereka

terlibat dalam penempelan sel tumor ke trombosit selama embolisasi, serta induksi protease seperti MMPs selama intravasasi.<sup>2</sup>

Proses ekstravasasi seperti halnya intravasasi membutuhkan degradasi ECM. Salah satu langkah yang lebih penting dalam ekstravasasi melibatkan degradasi proteoglikan heparan sulfat (HSPG) dalam membran basal dan ECM oleh *endoglycosidase heparinase* yang mencerna rantai HSPG. Sel tumor dapat memperoleh akses ke jaringan sekitarnya dengan gaya geser.<sup>2</sup>

Setelah berhasil menyerang jaringan parenkim, sel-sel kanker sekarang dapat tumbuh untuk membentuk massa. Ini adalah titik krusial yang menentukan nasib sel ini. Jika mereka tidak mampu tumbuh mereka akan tetap berada dalam keadaan dorman sebagai suatu metastasis mikro. Metastasis mikro didefinisikan sebagai fokus tumor kurang dari atau sama dengan 2 mm dalam dimensi terbesar.<sup>2</sup>

Semua jaringan baik neoplastik atau tidak tergantung pada suplai darah yang cukup. Sejumlah faktor yang menyebabkan pembentukan pembuluh darah baru termasuk *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *platelet derived growth factor*

(PDGF), dan *epidermal growth factor* (EGF). VEGF juga disebut *vascular permeabilitas factor* (VPF), memainkan peran penting dalam edema otak yang berhubungan tumor. VEGF berikatan dengan reseptor pada sel endotel dan menginduksi neovaskularisasi, serta meningkatkan permeabilitas.

Migrasi dan transformasi sel endotel dapat dimediasi oleh bFGF, yang juga dapat merangsang produksi *protease*. Sel-sel endotel ini tidak kohesif, dan memiliki tautan ketat yang jarang. Faktor-faktor ini menyebabkan pembuluh darah baru menjadi lebih permeabel. *Hypoxic ischemic factor* (HIF) merupakan mediator penting lain pada angiogenesis. HIF-1 terkait erat dengan oksigenasi jaringan. Dalam kondisi sel hipoksia, seperti yang terlihat pada sel tumor yang terlalu aktif metabolismenya, HIF-1 meningkat. Hal ini kemudian memicu *up-regulation* faktor lain yang penting untuk meningkatkan oksigenasi termasuk VEGF dan eritropoietin.<sup>2</sup>

Metastasis otak sangat jarang terjadi pada kanker kelenjar parotis dikarenakan sebagian besar sel metastasis kanker kelenjar parotis pada saat tahap sirkulasi banyak tertahan di *capillary bed* paru-paru dan berkembang disana. Pada kasus ini ada beberapa teori yang menjelaskan terjadinya metastasis otak. Pertama,

sel metastasis kanker kelenjar parotis telah berhenti dan berkembang di paru-paru, kemudian setelah tumbuh metastasis di paru-paru, sel metastasis terlepas dan kembali ke ventrikel kiri dari jantung dilanjutkan masuk ke sirkulasi utama dan masuk ke sirkulasi otak dan berhenti di otak. Kedua, sel metastasis yang berasal dari kanker kelenjar parotis sebelum masuk ke paru-paru, mulanya melewati atrium dan ventrikel kanan jantung dan bila pasien terdapat *patent foramen ovale* maka sel metastasis dapat langsung masuk ke sirkulasi jantung kiri dan menyebar masuk ke sirkulasi utama menuju ke otak. Ketiga, sel metastasis dapat langsung melewati *capillary bed* paru-paru dan langsung menuju ke sirkulasi jantung kiri dan masuk ke sirkulasi utama menuju ke otak. Sel mempunyai perbedaan ukuran dan kelenturan masing-masing yang menyebabkan sel tersebut dapat melewati langsung *capillary bed* paru-paru.

Hal ini menjelaskan penyebab timbulnya metastasis pada otak dari kanker kelenjar ludah terjadi lebih dahulu dibandingkan metastasis pada paru-paru yang terjadi pada pasien ini.

Tindakan pembedahan dalam metastasis otak biasanya ditujukan untuk mencegah dan mengatasi herniasi akibat metastasis itu sendiri

maupun edema yang disebabkan oleh metastasis tersebut. Tindakan pembedahan untuk pemeriksaan lebih lanjut yakni pemeriksaan histopatologi tidak pernah dilakukan pada kasus brain metastasis karena sel patologis pada brain metastasis sama dengan tumor primernya sehingga cukup dari pemeriksaan histopatologis tumor primernya dan kita bisa mengetahui sel pada brain metastasis dan bisa melanjutkan ke tindakan terapi selanjutnya yaitu kemoterapi dan radioterapi.

Pertumbuhan metastasis otak pada pasien yang telah mendapatkan terapi pembedahan dan dilanjutkan radioterapi serta kemoterapi mendapat perhatian khusus bagi para peneliti. Beberapa teori mengemukakan bahwa adanya *Metastatic Suppressor Genes* (MSG) yang menyebabkan penekanan tumbuhnya sel metastasis pada jaringan sekunder mereka. MSG diproduksi oleh tumor primer sehingga pertumbuhan pada jaringan sekunder tidak terjadi.

Penatalaksanaan meliputi pembedahan pada situs primer dan radioterapi ajuvan pada dasar nodus. Prognosis pada penderita biasanya buruk, kegagalan regional biasanya cukup sering, dan keberlangsungan hidup dalam 5 tahun biasanya hanya 50%.<sup>5</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ropper AH, Samuels MA, Klein J. *Adams and Victor's principles of neurology*. Tenth edition. New York: McGraw-Hill Education Medical; 2014. 1654 p.
2. Rahmathulla G, Toms SA, Weil RJ. The Molecular Biology of Brain Metastasis. *Journal of Oncology*. 2012;2012:1–16.
3. Dietrich, J., Rao, K., Pastorino, S. & Kesari, S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Review of Clinical Pharmacology* **4**, 233–242. 2011.
4. Venteicher AS, Walcott BP, Sheth SA, Snuderl M, Patel AP, Curry WT, et al. Clinical features of brain metastasis from salivary gland tumors. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013 Nov;20(11):1533–7.
5. Son E, Panwar A, Mosher CH, Lydiatt D. Cancers of the Major Salivary Gland. *Journal of Oncology Practice*. 2018 Feb;14(2):99–108.
6. Aninditha T, Andriani R, Malueka RG. *Buku Ajar Neuroonkologi*. Jakarta: Penerbit Kedokteran Indonesia; 2019. 415 p.
7. Chiang, A. C. Molecular Basis of Metastasis. *n engl j med* 10 (2008).
8. Ali S, Bryant R, Palmer FL, DiLorenzo M, Shah JP, Patel SG, et al. Distant Metastases in Patients with Carcinoma of the Major Salivary Glands. *Annals of Surgical Oncology*. 2015 Nov;22(12):4014–9.

