

Seorang Laki-Laki dengan Tumor Mediastinum Posterior (*Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor*)

Daniel Maranatha, Shinta Karina Yuniati

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

ABSTRACT

Background: Malignant tumors arising from peripheral nerves or displaying differentiation along the lines of the various elements of the nerve sheath are referred to Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) and also called malignant schwannomas or neurofibrosarcomas. The common sites of involvement are head, neck, extremities and thorax. This case was discussed due to its rare incidence, namely less than 5% of soft tissue malignant tumor. The overall five year survival rate is approximately 50% in patients with resectable tumor. **Case:** We report a case of MPNST arising from mediastinum, the patient was a male, 41-years-old, with chief complaint are chest pain and mass in the back. Contrast enhanced chest CT Scan showed a solid mass (10.02 × 6.97 × 10.53 cm) in the right side of the posterior mediastinum. On microscopic examination with hematoxylin eosin immunostaining, of the mass on mediastinum showed typical features of MPNST, which were positive for S-100 immunostaining. Based on conventional histopathologic and immunostaining, this case was concluded as Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). **Conclusion:** The treatment of chest wall MPNSTs is multimodality, including wide local excision, adjuvant radiotherapy, and chemotherapy. In our case, we performed direct excision due to the infiltrating mass to the surrounding tissue, so the prognosis for this case was good. This case indicates the role of chemotherapy in treatment of advanced MPNST. Studies shows the superiority of the doxorubicin–ifosfamide regimen. As in this case the patient showed complete response after surgery and adjuvant chemotherapy.

Key words: Neurogenic tumor, Malignant peripheral nerve sheath tumors

Correspondence: Shinta Karina Yuniati, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo. Jl. Mayjen. Prof Dr. Moetopo 6–8 Surabaya 60286. Email: dmaranatha@hotmail.com

PENDAHULUAN

Tumor mediastinum adalah tumor yang terdapat di mediastinum yaitu rongga imajiner di antara paru kiri dan kanan. Mediastinum berisi jantung, pembuluh darah besar, trakea, timus, kelenjar getah bening dan jaringan ikat. Tumor mediastinum dibagi atas 4 bagian, yaitu mediastinum superior, anterior, medial dan posterior. Angka kejadian tumor neurogenik di mediastinum posterior sekitar 20–30% dari keseluruhan tumor mediastinum.^{1,2}

Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) adalah tumor ganas jenis sarkoma jaringan lunak yang berasal dari saraf tepi atau tumor dengan diferensiasi elemen-elemen selubung saraf. MPNST juga disebut schwannoma ganas atau neurofibrosarkoma, terdiri sekitar 5–10% dari semua *soft tissue sarcoma*, 50% dari tumor tersebut terkait

dengan NF1 atau penyakit von Recklinghausen's.^{2,3} Sarkoma jaringan lunak yang merupakan tumor primer sangat jarang ditemukan di toraks, data di Amerika Serikat menunjukkan dari 8.000 kasus sarkoma yang ditemukan, kurang dari 10% yang terjadi di daerah toraks.⁴

Tumor mediastinum tidak memberikan tanda dan menimbulkan gejala yang khas, termasuk MPNST, pemeriksaan CT scan toraks dipertimbangkan sebagai modalitas diagnostik utama pada pasien dengan tumor mediastinum posterior serta *magnetic resonance imaging* (MRI) dapat menjadi terbaik jika didapatkan perluasan sampai intraspinal. Bagaimanapun pemeriksaan penunjang histopatologi dan imunohistokimia juga sangat berperan penting dalam menegakkan diagnosis *Malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST).^{3,4}

Secara umum terapi untuk tumor mediastinum ganas adalah multimodalitas yaitu bedah, kemoterapi dan radiasi. Dilaporkan kurang lebih sekitar 50% angka tingkat kelangsungan hidup MPNST adalah lima tahun pada keseluruhan pasien dengan tumor yang dioperasi, jika dapat dieksisi sempurna maka pasien memiliki prognosis yang baik.⁵

Berikut ini akan dilaporkan kasus yang jarang terjadi pada seorang laki-laki dengan tumor mediastinum posterior (*Malignant peripheral nerve sheath tumor*). Tujuan Laporan kasus ini adalah untuk mengenali secara dini gejala klinis dan pemeriksaan penunjang sehingga dapat menegakkan diagnosa dan tatalaksana pasien secara tepat dengan *Malignant peripheral nerve sheath tumor*.

KASUS

Seorang laki-laki bernama Tn. S, 41 tahun, suku Jawa, pendidikan tamat SLTP, pekerjaan pegawai swasta, bertempat tinggal di Desa Sembung RT 01/RW 01 Kec. Wringinanom, Gresik. Pasien MRS dengan keluhan nyeri dada.

Pasien mengeluh nyeri dada sejak 3 bulan sebelum MRS. Nyeri dada dirasakan di bagian tengah menembus sampai ke punggung belakang. Nyeri dada seperti ditusuk jarum hilang timbul, memberat 1 bulan sebelum MRS. Batuk jarang 3 bulan sebelum MRS, tidak keluar dahak ataupun darah. Sesak napas kadang-kadang terutama setelah aktivitas berat dan hilang bila dibuat istirahat. Panas badan tidak ada. Didapatkan penurunan nafsu makan dan penurunan berat badan.

Pasien pernah MRS pada di RS Swasta di Gresik selama 4 hari karena keluhan nyeri dada, seminggu kemudian pasien datang berobat ke RS Ibnu Sina Gresik dan dilakukan pemeriksaan foto dada, didapatkan kelainan pada hasil foto dada kemudian pasien dirujuk ke RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan diagnosa suspek tumor mediastinum.

Tidak didapatkan riwayat keluarga pasien yang menderita tumor, pasien berkeluarga 1 istri dengan 2 anak. Narkoba, alkohol dan *free sex* disangkal. Pasien mengaku merokok sejak umur 17 tahun, merokok 1–2 bungkus/hari, dan berhenti sejak 8 bulan yang lalu.

Berdasarkan pemeriksaan fisik: Pada saat MRS di RSUD Dr. Soetomo Surabaya (tanggal 02 Juli 2015) keadaan umum pasien cukup dengan kesadaran komposmentis, tekanan darah 110/60 mmHg, nadi 86×/menit, reguler, frekuensi napas 20×/menit dan temperatur aksila 36,6°C. Pemeriksaan kepala leher tidak didapatkan konjungtiva anemis, sklera tidak ikterik, maupun sianosis. Tidak tampak pernapasan cuping hidung, tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening dan tidak didapatkan peningkatan tekanan vena jugularis. Letak trakea masih di tengah.

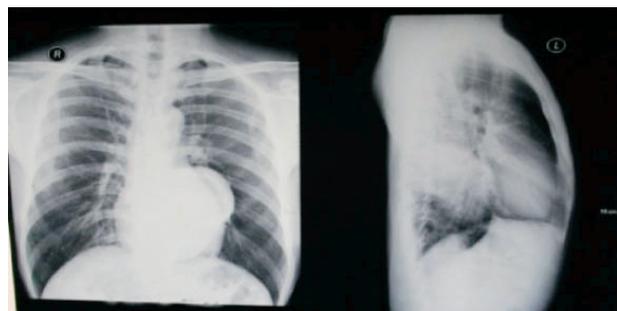
Pada regio toraks anterior didapatkan secara inspeksi gerak paru asimetris kiri tertinggal. Pada palpasi didapatkan fremitus raba menurun pada 1/3 tengah lapang paru kiri. Pada perkusi didapatkan keredupan 1/3 tengah lapang paru

kiri dan pada auskultasi suara napas vesikuler menurun pada 1/3 tengah lapang paru kiri. Pada pemeriksaan dada dari posterior didapatkan, inspeksi punggung kiri tampak menonjol di bawah scapula. Teraba massa setinggi VTh IX, diameter 4 cm konsistensi padat kenyal, tidak mobile, tidak nyeri, batas tidak tegas, tidak edema, tidak hiperemi. Pemeriksaan jantung, *ictus cordis* tidak tampak, pulsasi jantung tidak teraba, tidak ada *thrill*. Batas jantung kanan pada line parasternal line ICS II kanan, batas jantung kiri pada line medioklavikularis kiri ICS V. Suara jantung (S1 dan S2) tunggal, reguler, tidak didapatkan bising *murmur* maupun *gallop*. Pada pemeriksaan abdomen dan anggota gerak tidak didapatkan kelainan.

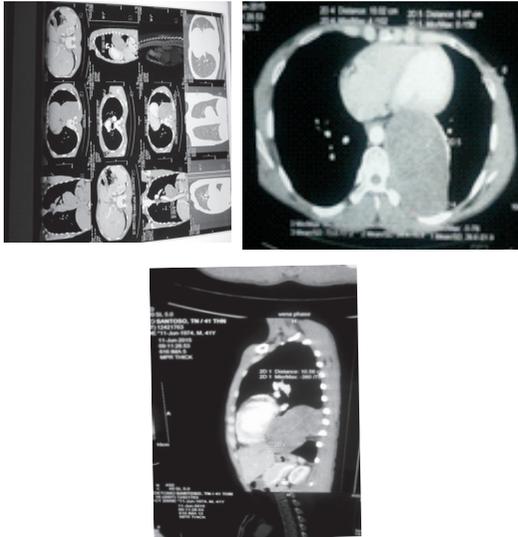
Berdasarkan pemeriksaan laboratorium didapatkan hasil Hb; 12,8 g/dl, WBC; 4280/mm³, Plt; 389.000/mm³, Gr; 61,7%, GDA; 98 mg/dL, BUN; 10 mg/dL, Serum kreatinin; 0,69 mg/dL, SGOT; 15 (IU/L), SGPT; 15 (IU/L), Albumin; 4,0g/dL, CRP; 2,9, K; 5,0 mmol, Na; 135 mmol, Cl; 103 mmol. Pemeriksaan analisa gas darah tidak ada kelainan. Pemeriksaan faal paru Interpretasi: Tidak ada restriksi, tidak ada obstruksi.

Berdasarkan Pemeriksaan radiologi toraks, penderita membawa foto toraks yang diambil di RS Ibnu Sina Gresik. Pada foto toraks PA tampak opasitas batas tegas tepi regular yang membentuk sudut tumpul dengan parenkim paru, shilhoute sign (-) yang terproyeksi setinggi VTh 8–10 sisi kiri yang pada posisi lateral terproyeksi di mediastinum posterior. Pada foto toraks lateral retrocardial *space* sebagian tertutup opasitas. Kesan: suspek massa mediastinum posterior.

Berdasarkan Pemeriksaan CT scan toraks dengan kontras yang diambil pada tanggal di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pada CT scan toraks tampak massa solid (34–35 HU) dengan komponen kalsifikasi di dalamnya, batas tegas, tepi regular ukuran 10,02 × 6,97 × 10,58 cm di mediastinum posterior dengan pemberian kontras tampak *heterogenous contrast enhancement* (39–73 HU). Massa tampak mendesak jantung ke anterior dan aorta desenden ke sisi kanan. Trakea dan main bronkus kanan dan kiri *patent*. Kesan: *Heterogenous enhancement* massa dengan komponen kalsifikasi ukuran 10,02 × 6,97 × 10,53 cm di mediastinum posterior yang mendesak jantung ke anterior dan aorta desenden ke sisi kanan mendukung massa mediastinum posterior. DD: 1. Ganglioneuroma 2. Schwanoma.



Gambar 1. Foto Toraks.



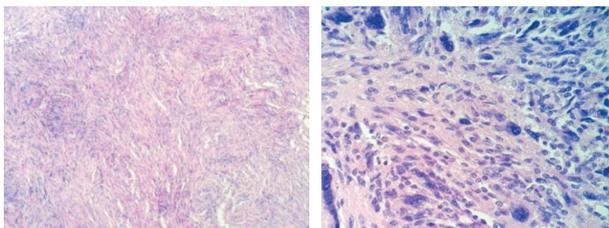
Gambar 2. CT Scan Toraks dengan kontras

Pemeriksaan FNAB-CT Guiding yang dilakukan pada tanggal di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. FNAB-CT Guiding: sediaan tidak *representative*. Pemeriksaan FNAB-CT Guiding ulang yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Secara mikroskopik didapatkan hapusan cukup sel, tampak fokus-fokus sel-sel berbentuk oval sampai spindle, kromatin halus, dan sel-sel radang mononuclear, PMN dengan latar belakang sebaran eritrosit. Kesimpulan: Massa mediastinum FNAB-CT Guiding: spindle tumor, kesan jinak (dapat ditemukan pada *neurogenic tumor*).

Periode pertama dilakukan dengan tahap penegakan Diagnosis penderita masih sama dengan keluhan awal masuk, yaitu nyeri dada dibagian tengah hingga tembus punggung. Diagnosis yang dibuat pada periode ini adalah Tumor mediastinum posterior (tumor neurogenik). Seminggu kemudian dilakukan *chest conference* dengan hasil pasien lebih mengarah ke tumor mediastinum posterior (neurogenik tumor). Dari TS BTKV disarankan torakotomi eksisi atau debulking tumor.

Tahap Operasi

Pasien MRS di RSUD Dr. Soetomo ruang Bedah B. Secara subjektif keadaan umum penderita cukup. Dan tiga hari kemudian dilakukan operasi debulking tumor, pada intraoperatif didapatkan tumor menekan paru, lengket di *vertebra* dan jaringan sekitar, tumor melekat di jaringan



Gambar 3. Hasil Patologi Anatomi. (foto kiri pembesaran 4x dan foto kanan pembesaran 40x)

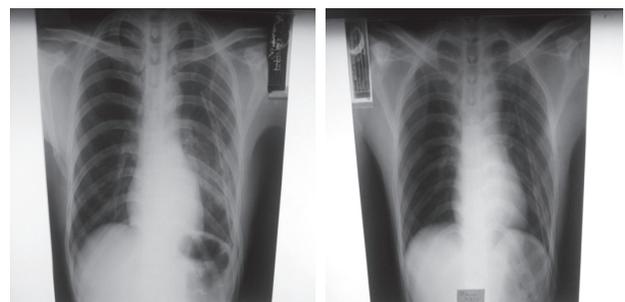


Gambar 4. Tahap operasi debulking tumor mediastinum posterior

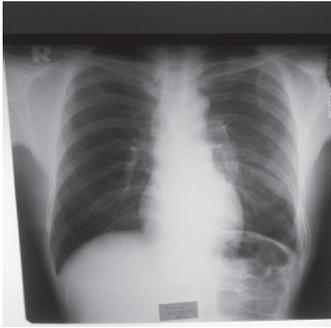
perivaskular aorta, tumor dengan ukuran 7x11x5cm, dengan konsistensi padat lunak kesan tumor berasal dari *vertebra*. Dilakukan pemasangan toraks drain serta pengiriman spesimen massa ke laboratorium untuk pemeriksaan patologi anatomi.

Pada tahap post operasi pasien dipindahkan ke ruang perawatan ruang bedah B pasca operasi, dirawat selama 4 hari. Kondisi pasca operasi stabil dengan keluhan nyeri di luka bekas operasi. Secara subjektif keadaan stabil. Dilakukan evaluasi laboratorium dan foto toraks setelah operasi. Berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan Hb; 10,1 g/dl, WBC; 5950/mm³, Plt; 277.000/mm³, Gr; 58,8%, GDA; 97 mg/dL, BUN; 13 mg/dL, Serum kreatinin; 0,8 mg/dL, SGOT; 12 (IU/L), SGPT; 17 (IU/L), Albumin; 3,4 g/dL, CRP; 2,4, K; 4,1 mmol, Na; 144 mmol, Cl; 107 mmol.

Pada foto toraks PA tidak tampak opasitas, tidak ada kolaps line, tampak toraks drain yang terproyeksi setinggi VTh 4-10 sisi kiri, trakea ditengah, corakan vaskular paru



Gambar 5. Foto toraks post operasi



Gambar 6. Foto toraks pascatoraks drain dilepas.

normal, tidak ada infiltrat atau nodul, sudut *costophrenicus* kanan kiri tajam, jantung besar dan bentuk normal.

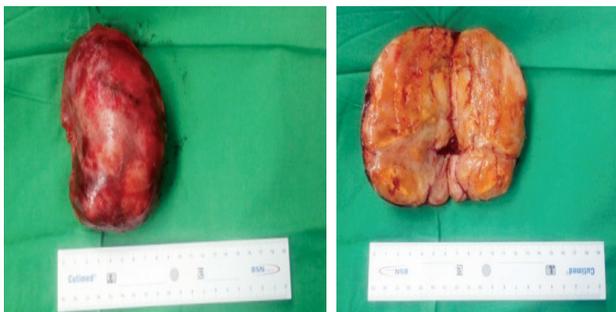
Selama perawatan, TS BTKV memutuskan untuk melepas toraks drain dan pasien dapat KRS untuk dijadwalkan kontrol poli bedah dan poli paru sambil menunggu hasil pemeriksaan patologi anatomi dengan bahan operasi.

Sehari pascaoperasi didapatkan hasil pemeriksaan patologi anatomi yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo dari bahan operasi torakotomi debulking tumor mediastinum posterior.

Makroskopik: orientasi berat 320 gram, ukuran $14 \times 11 \times 5$ cm, permukaan luar halus, lobulated ukuran 0,7–6 cm, kapsul intak, sebagian masih diliputi lemak. Pada irisan solid warna putih abu-abu sebagian oranye, tampak kalsifikasi, tampak area nekrosis dan perdarahan. Konsistensi padat kenyal.

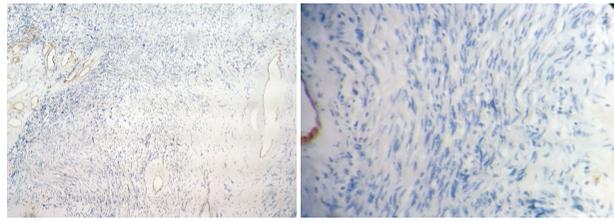
Menunjukkan jaringan terdiri dari proliferasi sel-sel *mesenchymal* anaplasia. Inti *spindle-plump*, pleomorfik berat, hiperkromatik, anak inti prominent, tersusun dalam storiform, mitosis 2/10 HPF. Tampak pula area mixoid. Kesimpulan: Malignant spindle mesenchymal tumor DD: 1. Malignant peripheral nerve sheath tumor, 2. Malignant fibrous histiocytoma, Saran pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi S100, vimentin dan CD34.

Pasien berobat ke RSUD Dr. Soetomo dan telah didapatkan hasil patologi anatomi untuk menegaskan diagnosis dilakukan pemeriksaan imunohistokimia. Makroskopik: Diterima blok parafin no. T5359/15 dan pulasan Imunohistokimia dengan antibodi vimentin dan CD34.



Gambar 7. Potongan jaringan operasi.

Mikroskopik:



Gambar 8. Pemeriksaan patologi anatomi (foto kiri pembesaran $4\times$ dan foto kanan pembesaran $40\times$)

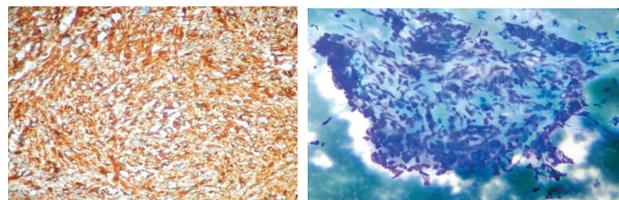
Vimentin: positif pada sel tumor, CD34: negatif pada sel tumor (positif pada pembuluh darah) Kesimpulan Imunohistokimia: Vimentin: positif, CD34: negatif. Saran: diperlukan pengecatan Imunohistokimia dengan antibodi S100 untuk mendukung diagnosis Malignant peripheral nerve sheath tumor (dilaboratorium luar).

Dua bulan setelah periksa ke bagian patologi anatomi dilakukan *review* hasil pemeriksaan patologi anatomi. Berdasarkan hasil imunohistokimia: Vimentin: positif, CD34: negatif, S100: positif. Kesimpulan: Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, hasil operasi dan hasil pemeriksaan penunjang maka kami diagnosis pasien ini dengan tumor mediastinum posterior MPNST (*Malignant peripheral nerve sheath tumor*).

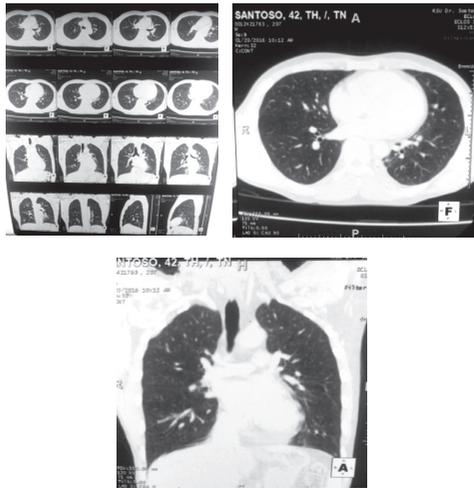
Pada periode kedua dilakukan dengan pemberian kemoterapi selama ± 3 tiga bulan. Pasien kontrol Poli Onkologi Satu Atap (POSA) paru, dan dipilih terapi dengan pemberian kemoterapi dengan regimen Ifosfamide dan Doxorubicin. Sebelum diberikan kemoterapi tersebut dilakukan konsultasi pada TS kardiologi untuk dilakukan ekokardiografi karena kemoterapi bersifat kardiotoksik. Dan Pada bidang kardiologi kami dapatkan pasien tidak ada kontraindikasi untuk pemberian kemoterapi Doxorubisin.

Dua sehari setelah pasien kontrol ke poli posa, pasien diberikan kemoterapi dengan regimen kemoterapi Ifosfamide-Doxorubicin-Mesna siklus I, dengan BB 46 kg; TB 159 cm; BSA $1,44 \text{ m}^2$ dengan dosis Doxorubicin 75 mg/BSA m^2 diberikan dosis 106,5 mg; Ifosfamide 5000 mg/BSA m^2 diberikan dosis 7100 mg; Mesna diberikan bersamaan dengan Ifosfamide 1000 mg/BSA m^2 dan

Mikroskopik:



Gambar 9. Pemeriksaan Imunohistokimia.



Gambar 10. CT Scan toraks dengan kontras evaluasi post kemoterapi siklus 4.

5000 mg/BSA m² diberikan dosis 1420 mg dan 7100 mg dan 12 jam setelah pemberian Ifosfamide 2500 mg/BSA m² diberikan dosis 3550 mg. Pada saat dan sesudah kemoterapi pada penderita tidak didapatkan efek samping kemoterapi. Diagnosis saat ini: tumor mediastinum posterior MPNST (*Malignant peripheral nerve sheath tumor*) post kemoterapi Ifosfamide-Doxorubicin-Mesna siklus I. ± dari satu bulan pasien MRS untuk diberikan kemoterapi dengan regimen kemoterapi Ifosfamide-doxorubicin-mesna siklus II. ± dari satu bulan pasien MRS untuk diberikan kemoterapi dengan regimen kemoterapi Ifosfamide-Doxorubicin-Mesna siklus III.

Tiga minggu kemudian pasien MRS untuk diberikan kemoterapi dengan regimen kemoterapi Ifosfamide-Doxorubicin-Mesna siklus IV. Secara subjektif penderita tidak ada keluhan nyeri dada kadang-kadang, berat badan meningkat, rambut rontok. Dari pemeriksaan fisik tidak ada perubahan dan dilakukan pemeriksaan laboratorium. Darah Lengkap: Hb; 11,0 g/dl, WBC; 6870/mm³, Plt; 358.000/mm³, Gr; 64,5%, GDA; 98 mg/dL, BUN; 13 mg/dL, Serum kreatinin; 0,7 mg/dL, SGOT; 27 (IU/L), SGPT; 21 (IU/L), Albumin; 3,8 g/dL, CRP; 2,9, K; 4,3 mmol, Na; 141 mmol, Cl; 103 mmol. Tiga hari kemudian pasien dipulangkan untuk dan direncanakan untuk pemeriksaan CT scan toraks evaluasi setelah pemberian kemoterapi siklus ke IV. Diagnosis saat ini: tumor mediastinum posterior MPNST (*Malignant peripheral nerve sheath tumor*) post kemoterapi Ifosfamide-Doxorubicin-Mesna siklus IV.

Hasil pemeriksaan CT scan toraks dengan kontras (lima bulan pascaoperasi) yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya didapatkan hasil kesan: tidak tampak residif massa di *surgical bed*.

Berdasarkan hasil MSCT toraks dengan kontras evaluasi maka dapat disimpulkan penderita dengan: tumor mediastinum posterior MPNST (*Malignant peripheral nerve sheath tumor*) post kemoterapi Ifosfamide-Doxorubicin-Mesna siklus IV dengan *complete response* dan saat ini pada penderita pemberian kemoterapi tidak

dilanjutkan. Penderita tidak mengalami keluhan yang bermakna dan dapat melakukan aktivitas sehari-hari tanpa bantuan orang lain.

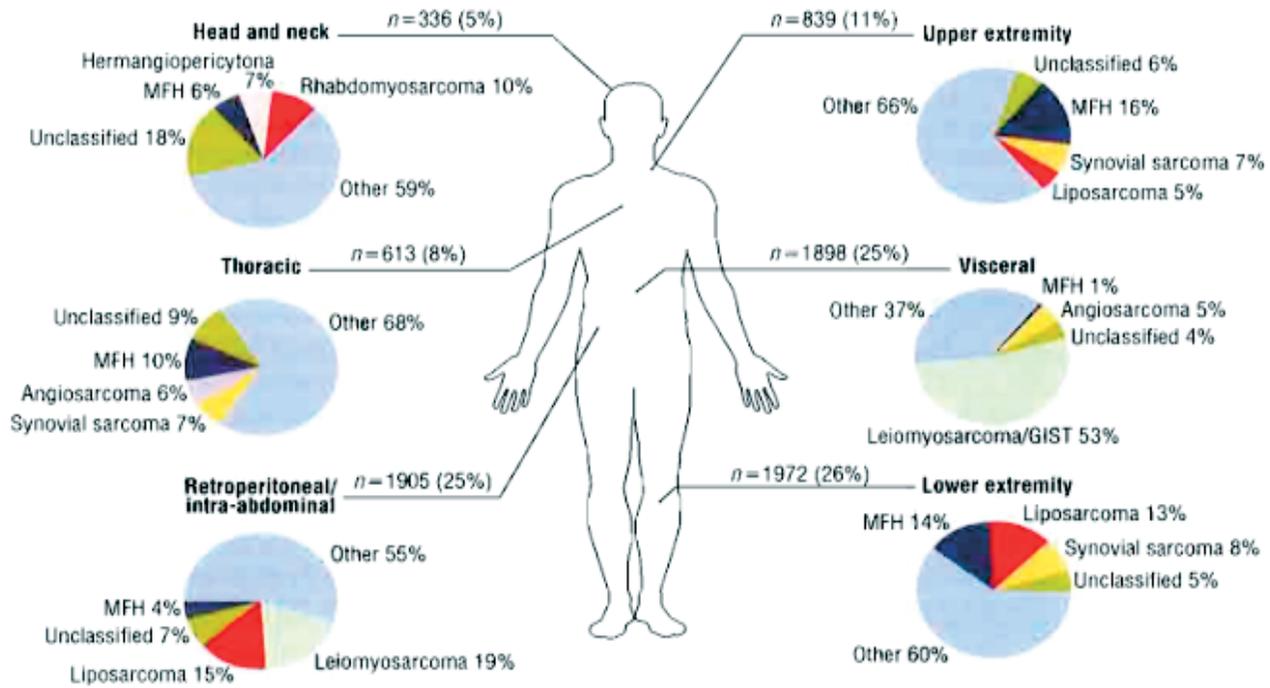
DISKUSI

Tumor neurogenik adalah penyebab paling umum dari massa mediastinum posterior dan sangat jarang terjadi, angka kejadiannya hanya sekitar 20–30% dari semua jenis tumor mediastinum posterior, hampir 70–80% semua jenis tumor ini jinak. Tumor neurogenik umumnya dikelompokkan menjadi tiga kategori berdasarkan lokasinya, yaitu:¹ (1) Saraf tepi: *neurofibroma*, *malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST); (2) Saraf simpatis; *neuroblastoma*, *ganglioneurinoma*, *simpatikoblastoma*. Dari para ganglion: *paraganglioma*, *phaecromocitoma*

Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) juga disebut schwannoma ganas atau *neurofibrosarcoma*, terdiri sekitar 5–10% dari semua *soft tissue sarcoma*, 50% dari tumor tersebut terkait dengan tipe NF1 atau penyakit Von Reclinghausen.^{6,7} Pada kasus ini, pasien adalah laki-laki, usia 41 tahun dan berdasarkan pemeriksaan histologi didapatkan hasil tumor mediastinum posterior post operasi adalah suatu *neurogenic* tumor sesuai gambaran MPNST.

Sarkoma merupakan tipe kanker yang bisa berkembang dari jaringan lunak maupun tulang. Sarkoma jaringan lunak adalah tumor ganas yang berasal dari jaringan mesenkim yang biasanya terdapat pada kerangka tubuh (kepala, leher, dan ekstremitas) kecuali tulang dan tulang rawan. Sarkoma jaringan lunak yang merupakan tumor primer sangat jarang ditemukan di toraks, data di Amerika Serikat menunjukkan dari 8.000 kasus sarkoma yang ditemukan, kurang dari 10% yang terjadi di daerah toraks.¹ Suatu sarkoma dapat digolongkan ke dalam MPNST bila memenuhi salah satu dari kriteria berikut: tumor berasal dari saraf tepi atau berasal dari tumor jinak selubung saraf sebagai lesi prekursor (paling sering neurofibroma) atau tumor menunjukkan gambaran histologi yang merefleksikan diferensiasi sel schwann pada mikroskop cahaya, berupa fasikulus-fasikulus padat dan longgar yang membentuk pola *marble like*, tersusun oleh sel-sel berbentuk kumparan ramping dengan inti *buckled irregular*, atau pada pengecatan imunohistokimia dapat dibuktikan adanya diferensiasi sel schwann. Gambaran yang kurang spesifik namun sering ditemukan pada tumor-tumor dengan diferensiasi sel schwann, seperti nuclear palisading, struktur menyerupai pusran air, dan elemen heterolog (kartilago, tulang, otot skelet) juga dapat menyokong diagnosis MPNST.^{2,8}

Prevelensi angka kejadian MPNST adalah 0,001% pada populasi umum, lima sampai sepuluh persen dari keseluruhan sarkoma jaringan lunak merupakan MPNST, sedangkan untuk MPNST di mediastinum berkisar antara 8–12% dari sarkoma di mediastinum. MPNST ini dapat muncul sendiri atau sebagai transformasi dari neurofibroma, seperempat sampai setengah kasus MPNST terjadi pada



Gambar 11. Prevelensi sarkoma.³

NF-1 (neurofibromatosis tipe 1).^{3,4} Insidens *Malignant peripheral nerve sheath tumors* antara pria dan wanita relatif seimbang biasanya terjadi pada usia 20–50 tahun dengan puncak insiden pada dekade ke-3, dan jarang terjadi pada anak-anak, jika terjadi pada usia muda maka akan meningkatkan risiko menjadi ganas.^{3,8,9} Pada pasien tampak adanya massa pada toraks bagian posterior, setinggi VTh IX diameter 4 cm, konsistensi padat kenyal, tidak mobile, tidak nyeri, batas tegas, tidak edema, tidak hiperemi.

Tanda dan Gejala MPNST

Hampir separuh dari tumor mediastinum tidak memberikan tanda dan menimbulkan gejala yang khas, termasuk MPNST. Jika ukuran tumor masih kecil belum

menimbulkan gejala dan tanda klinis. Pada umumnya penderita MPNST di mediastinum didiagnosis saat stadium penyakit sudah lanjut dan dalam ukuran yang besar.⁹ Pada tabel 1. menunjukkan beberapa gejala yang mungkin muncul pada pasien dengan massa di mediastinum. Berdasarkan lokasi massa, pasien kemungkinan merasakan gejala terkait iritasi dan atau defisit terkait kompresi atau infiltratif dari *plexus brachialis* dan ganglion cervical yaitu berupa batuk dan nyeri dada.^{7,10} Nyeri dada, disfagia dan sesak dapat disebabkan gejala lokal tumor yaitu akibat sekunder dari invasi tumor sehingga ukuran tumor sudah menyebabkan distorsi anatomis dari mediastinum. Sesak napas dapat juga disebabkan karena adanya efusi pleura masif yang merupakan akibat adanya infiltratif tumor.

Tabel 1. Gejala dan tanda tumor neurogenik⁷

Efek Sistemik	Efek Lokal
<ul style="list-style-type: none"> • Pengeluaran katekolamin → sakit kepala, cemas, nyeri dada, berdebar, pucat • <i>Peptida intestinal vasoactive</i> → meningkatkan <i>cardiac output</i> • Zat seperti insulin mengakibatkan hipoglikemi • Ketebalan tubuh yang menurun • Penurunan berat badan, demam, badan lemah 	<ul style="list-style-type: none"> • Kompresi atau obstruksi dari: <ul style="list-style-type: none"> • Jalan nafas → <i>dyspnea</i>, batuk • Esofagus → disfagia • Pembuluh darah vena besar → sindroma vena kava superior • Saraf sensori <ul style="list-style-type: none"> • Invasi dekat saraf dalam dinding dada → nyeri dan gejalanya bersifat lokal • <i>Plexus Brachialis</i> → nyeri pada bahu atau ekstremitas atas • Saraf autonom <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cervical</i> atau <i>thoracic sympathetic chain</i> → Horner sindrom • Saraf motorik <ul style="list-style-type: none"> • Paralisis <i>nervus recurrent</i> → suara parau • Paralisis diaphragma • <i>Conda spinalis</i> → paralisis motor neuron

Gejala sistemik seperti panas dan penurunan berat badan biasanya berkaitan dengan hormon, sitokin dan antibodi yang disekresi oleh tumor.^{2,6} Gejala dan tanda-tanda tumor neurogenik MPNST antara lain.

Pada kasus ini penderita mengeluhkan nyeri dada dibagian tengah menembus sampai ke punggung belakang, nyeri dada seperti ditusuk jarum hilang timbul. Nyeri dada ini bisa disebabkan karena rusaknya jaringan saraf perifer di daerah dada atau juga disebabkan karena tumor mediastinum yang tumbuh dan membesar sehingga menyebabkan vaskularisasi di daerah tersebut tidak mencukupi sehingga suplai oksigen menjadi berkurang. Hal ini mengakibatkan jaringan tumor akan menjadi nekrosis dan sel-sel tumor akan mengalami kerusakan. Dinding sel yang berupa fosfolipid akan mengeluarkan asam arakidonat dan dengan pengaruh enzim siklooksigenase akan mengeluarkan leukotrien dan meningkatkan terbentuknya prostaglandin E. Sintesa ini dapat terjadi hampir pada semua jaringan, di mana pada konsentrasi rendah tidak akan mengaktifkan reseptor nyeri, namun pada konsentrasi yang cukup prostaglandin E akan meningkatkan sensitivitas nosiseptor sehingga lebih peka terhadap bradikinin yang merupakan mediator penyebab nyeri. Sedangkan untuk batuk terjadi karena massa mediastinum yang membesar akan menekan organ paru dan bronkus.^{7,10}

Gambaran Radiologis

Untuk menegakkan diagnosa tumor mediastinum dilakukan dengan pemeriksaan penunjang seperti foto toraks posteroanterior dan lateral. Hal ini dapat memberikan informasi yang dibutuhkan untuk mengetahui ukuran,

lokasi anatomi, dan komposisi massa. CT scan digunakan untuk menentukan karakteristik tumor mediastinum, hubungannya dengan struktur sekitar, serta untuk mengidentifikasi vaskular dan jaringan lunak.¹¹ Khusus untuk MPNST modalitas pilihan adalah MRI. Gambaran foto toraks penderita MPNST sering kali tampak sebagai suatu bayangan massa besar, dengan lokasi sebagian besar dijumpai pada bagian mediastinum posterior dan sebagian kecil kadang berlokasi di mediastinum anterior dekat dengan pembuluh darah besar, tumor dapat membesar ke arah anterior, posterior dan lateral sehingga mendesak paru.^{2,12} Gambaran CT scan MPNST umumnya massa berukuran besar, dengan densitas heterogen dengan juga disertai dengan gambaran efusi pleura serta pendesakan pada struktur sekitarnya. Pada MPNST jika sudah didapatkan perluasan ke intraspinal maka modalitas MRI adalah yang terbaik karena kemampuannya membedakan *spinal cord* dengan jaringan lunak lainnya sekaligus mendeteksi gangguan pada *spinal cord*.⁷ Varma *et al.* melaporkan bahwa gambaran pada T2-weighted di MRI terlihat pada 52% kasus dan membantu untuk membedakan neurofibroma dengan MPNST.¹⁰ Pada foto toraks penderita ini didapatkan opasitas berdensitas massa di para mediastinal kiri yang terproyeksi setinggi VTh 8–10 sisi kiri yang pada posisi lateral terproyeksi di mediastinum posterior, dengan batas tegas, tepi reguler, sudut tumpul dengan parenkim paru. Sedangkan pada CT Scan toraks dengan kontras didapatkan tampak massa solid (34-35 HU) dengan komponen kalsifikasi didalamnya, batas tegas, tepi regular ukuran 10,02x 6,97x10,58 cm di mediastinum posterior yang dengan pemberian kontras

Primary Tumor (T)							
TX	Primary tumor cannot be assessed						
T0	No evidence of primary tumor						
T1	Tumor 5 cm or less in greatest dimension*						
T1a	Superficial tumor						
T1b	Deep tumor						
T2	Tumor more than 5 cm in greatest dimension*						
T2a	Superficial tumor						
T2b	Deep tumor						
*Note: Superficial tumor is located exclusively above the superficial fascia without invasion of the fascia; deep tumor is located either exclusively beneath the superficial fascia, superficial to the fascia with invasion of or through the fascia, or both superficial yet beneath the fascia.							
Regional Lymph Nodes (N)							
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed						
N0	No regional lymph node metastasis						
N1*	Regional lymph node metastasis						
*Note: Presence of positive nodes (N1) in M0 tumors is considered Stage III.							
Distant Metastasis (M)							
M0	No distant metastasis						
M1	Distant metastasis						
PRIMARY TUMOR		REGIONAL LYMPH NODES		DISTANT METASTASIS		GRADE	
Stage IA	T1a		N0		M0		G1, GX
	T1b		N0		M0		G1, GX
Stage IB	T2a		N0		M0		G1, GX
	T2b		N0		M0		G1, GX
Stage IIA	T1a		N0		M0		G2, G3
	T1b		N0		M0		G2, G3
Stage IIB	T2a		N0		M0		G2
	T2b		N0		M0		G2
Stage III	T2a, T2b		N0		M0		G3
	Any T		N1		M0		Any G
Stage IV	Any T		Any N		M1		Any G
Histopathologic Grade (FNCLCC System Preferred)							
GX	Grade cannot be assessed						
G1	Grade 1						
G2	Grade 2						
G3	Grade 3						

Gambar 12. Staging Sistem American Joint Committee on Cancer edisi 7.³

tampak heterogenous *contrast enhancement* (39-73 HU). Massa tampak mendesak jantung ke anterior dan aorta desenden ke sisi kanan.

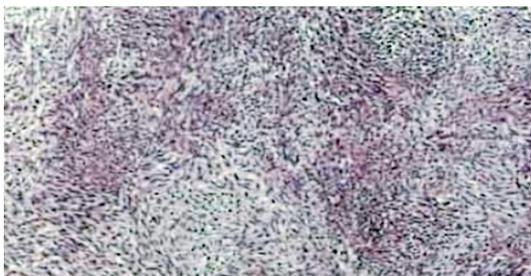
Staging

Sistem staging yang digunakan untuk tumor jenis sarkoma jaringan lunak adalah sistem staging dari *American Joint Committee on Cancer Staging* seperti yang ada dalam gambar 12 berikut.³ Pada penderita ini staging MPNST-nya sudah termasuk stage III karena ukuran tumor yang lebih dari 5 cm, terletak di dalam, dan termasuk *high grade* dan belum terdapat metastase ke organ lain.

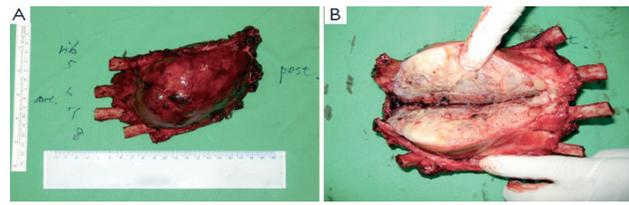
Histopatologi Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST)

MPNST pada sediaan sitologi FNAB paling sering memberikan gambaran berupa sebaran dan kelompok sel atau fasikulus sel dalam berbagai proporsi. Latar belakang fibriler bisa ditemukan dalam kelompok-kelompok sel maupun dalam bentuk fasikulus. Sel-sel dominan memberikan gambaran spindle dengan inti *elongated*, *wavy* maupun berbentuk koma, inti *tapered pointed* atau *rounded end*. Sel yang terfiksasi dengan baik menunjukkan tonjolan sitoplasma bipolar yang tipis. Inti hiperkromatik, sering dengan anak inti prominen.² Histopatologi pada MPNST kadang-kadang dapat ditemukan sel-sel tumor yang pleomorfik maupun sel raksasa berinti banyak.^{11,12} Sebagian besar MPNST didiagnosis sebagai *spindle cell sarcoma* atau *pleomorphic sarcoma* pada FNAB. Pada kasus ini FNAB menunjukkan suatu spindle cell neoplasma dengan atipia, belum menyingkirkan suatu keganasan. Pada pemeriksaan histo PA hasil operasi memberikan hasil secara mikroskopis inti spindle-plump, pleomorfik berat, hiperkromatik, anak inti prominent mendukung suatu MPNST.^{9,10}

Imunohistokimia mungkin bisa membantu apabila vimentin dan S-100 memberi hasil positif. Hasil S100 positif pada MPNST biasanya fokal menunjukkan transformasi maligna dari schwannoma, pulasan positif yang ekstensif cenderung suatu lesi jinak, seperti *cellular schwannoma*. Vimentin positif menunjukan *mesenchymal* yang berasal dari sarcoma. Desmin dan SMA menyingkirkan tumor otot polos, sedangkan cytokeratin, *epithelial membrane antigen* (EMA) dan CD 99 menyingkirkan *synovial sarcoma*.^{2,9,10} Imunohistokimia pada kasus ini positif pada pemeriksaan vimentin dan S-100.



Gambar 13. Mikroskopis MPNST spindle cell.²



Gambar 14. Makroskopis MPNST opak.

Keterangan gambar; berwarna putih abu-abu dengan fokus-fokus perdarahan dan nekrosis.¹²

Secara makroskopis, tumor ini biasanya besar, dengan diameter rata-rata 5cm. Pada irisan tampak *fleshy*, opak, berwarna putih abu-abu dengan fokus-fokus perdarahan dan nekrosis. Bentuk klasik dari MPNST timbul sebagai massa fusiform atau massa eksentrik pada saraf besar. Penebalan saraf pada proksimal maupun distal dari massa tumor utama memperlihatkan adanya penyebaran sel-sel neoplastik pada epineurium dan perineurium.^{12,13} Pada kasus ini dari hasil operasi open torakotomi debulking didapatkan secara makroskopis tumor dengan ukuran 14x11x5 cm, permukaan luar halus, lobulated ukuran 0,7–6 cm, kapsul intak, sebagian masih diliputi lemak. Pada irisan solid warna putih abu-abu sebagian oranye, tampak kalsifikasi, tampak area nekrosis dan perdarahan. Konsistensi padat kenyal. Mendukung diagnosis kearah MPNST secara makroskopis.

Tata Laksana

Terapi pilihan pada MPNST mediastinum adalah reseksi massa secara total dan ekstensif, sedangkan pada penderita yang sudah tidak operabel pilihan kemoterapi dan radioterapi dapat digunakan, walaupun sampai saat ini regimen kemoterapi kuratif untuk MPNST belum ada yang direkomendasikan secara pasti, jadi kemoterapi disini hanya bersifat paliatif, begitu juga untuk radioterapi karena kanker ini bersifat radio resisten.¹⁴ Kemoterapi untuk sarkoma jaringan lunak dari beberapa penelitian terbukti efektif dengan pemberian regimen Doxorubicin atau kombinasi Doxorubicin dan Ifosfamid. MPNST termasuk *chemosensitive* yang menengah, dilaporkan sekitar 25–30% memberikan tingkat respons parsial dengan diberikannya kemoterapi setelah tindakan pembedahan. Kontroversi penggunaan adjuvant kemoterapi masih didapatkan, sebuah studi meta-analisis telah menunjukkan manfaat yang signifikan pada 10 tahun dalam hal kelangsungan hidup di mana tidak didapatkan perkembangan baik untuk kekambuhan lokal dan metastase. Namun, besarnya manfaat kelangsungan hidup secara keseluruhan kecil (4% dan secara statistik tidak signifikan). Vicent *et al.* melaporkan 57% kelangsungan hidup bebas dari penyakit dan kelangsungan hidup secara keseluruhan 80% 2 tahun setelah kombinasi dari operasi, radiasi, dan kemoterapi menggunakan Doxorubicin dan Ifosfamid pada 10 pasien dengan MPNST.¹³ Kroep *et al.* melaporkan bahwa adjuvan kemoterapi harus dipertimbangkan untuk pasien yang

memiliki prognosis baik dengan tumor dapat di eksisi secara komplit.¹⁵

Pada pasien ini dilakukan debulking massa pada mediastinum posterior, didapatkan tumor menekan paru, lengket di vertebra dan jaringan sekitar, tumor melekat di jaringan perivaskular aorta, tumor dengan ukuran 7x11x5cm, dengan konsistensi padat lunak, tidak ada cairan. Terapi lain yang diberikan pada penderita ini adalah diberikan kemoterapi setelah tindakan pembedahan dengan regimen Ifosfamide-Doxorubicin-Mesna selama IV siklus dan dari evaluasi gejala klinis pasien, yaitu nyeri dada tidak lagi dirasakan oleh penderita, dan dari pemeriksaan penunjang CT scan toraks dengan kontras didapatkan hasil kesan: tidak tampak residif massa di *surgical bed*.

Prognosis

Angka kekambuhan MPNST cukup tinggi, dilaporkan berkisar antara 50–65% untuk kekambuhan lokal, sedangkan untuk kekambuhan ditempat lain adalah 40–68%. Angka harapan hidup lima tahun dilaporkan antara 16–40%, didapatkan angka harapan hidup cukup tinggi apabila eksisi bisa dilakukan secara komplit, hal ini dilakukan pada tumor yang ukurannya < 5 cm serta memiliki komponen yang *low grade*.^{15,16} Pada penderita ini mempunyai prognosis yang buruk karena tumor berukuran > 5 cm, eksisi yang dilakukan juga tidak bisa dilakukan dengan komplit dan mempunyai komponen yang *high grade*.

KESIMPULAN

Dilaporkan pasien dengan kasus sangat jarang pada seorang pria penderita tumor mediastinum posterior, *Malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST) dengan manifestasi klinis nyeri dada yang hilang timbul penekanan saraf interkostalis oleh tumor mediastinum posterior (*neurogenic tumor*). Dari hasil bahan operasi pemeriksaan histopatologi didapatkan malignant spindle sel yang kemudian dilanjutkan pemeriksaan imunohistokimia, didapatkan hasil vimentin positif, S100 positif, dan ini menegakkan diagnosis sesuai *Malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST) yang merupakan tumor ganas jenis sarkoma jaringan lunak yang berasal dari selubung saraf tepi (*peripheral nerve sheath*) atau menunjukkan diferensiasi elemen-elemen selubung saraf. CT Scan toraks dipertimbangkan sebagai modalitas diagnostik utama pada pasien dengan tumor mediastinum posterior akan tetapi *magnetic resonance imaging* (MRI) dapat menjadi terbaik jika didapatkan perluasan ke intraspinal. Sehingga terapi bedah diindikasikan pada mayoritas pasien karena kemampuannya untuk mengeksisi komplit. Jika dapat dieksisi sempurna maka pasien mempunyai prognosis yang baik. Kemoterapi untuk sarkoma jaringan lunak dari beberapa penelitian terbukti efektif dengan pemberian

regimen kombinasi Doxorubicin dan Ifosfamid. Pada pasien setelah dilakukan *debulking* pada massa di mediastinum posterior dilanjutkan dengan pemberian kemoterapi dengan regimen Ifosfamide-Doxorubicin-Mesna hingga siklus IV dan dilakukan evaluasi CT Scan toraks dengan hasil tidak tampak gambaran massa di kedua lapang paru maupun mediastinum, penderita menjadi *complete respons*.

DAFTAR PUSTAKA

1. John RR, Larry RK. Acquired lesion of the mediastinum: benign and malignant. *Textbook of Fishman's Pulmonary Disease and Disorder*. McGraw-Hill. 4th Edition. 2008.
2. Weiss SW, Goldblum JR, Folpe A. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Textbook of Enzinger and Weiss-Soft Tissue Tumor*. Philadelphia: Elsevier Saunders. 6th Edition. 2014; pp: 855.
3. Weiss SW, Goldblum JR, Folpe A. General considerations. *Textbook of Enzinger and Weiss-Soft Tissue Tumor*. Philadelphia: Elsevier Saunders. 6th Edition. 2014; pp: 1–11.
4. Kar M, Deo SV, Shukla NK, Malik A, Datta GS, Mohanti BK. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST)-clinicopathological study and treatment outcome of twenty-four cases. *World J Surg Oncol*. 2006; 4: 55.
5. Zou C, Smith KD, Liu J, et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. *Ann Surg*. 2009; 249: 1014–22.
6. Shimizu J, Arano Y, Murata T, et al. A case of intrathoracic giant malignant peripheral nerve sheath tumor in neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease). *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 14: 42–7.
7. Sakai F, Sone S, Kiyono K, et al. Intrathoracic neurogenic tumors: MR-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1992; 159: 279–83.
8. Weiss SW, Goldblum JR, Folpe A. Approach to diagnosis of soft tissue tumor. *Textbook of Enzinger and Weiss-Soft Tissue Tumor*. Philadelphia: Elsevier Saunders. 6th Edition. 2014; pp: 127.
9. Nielsen GP, Antonescu CR, Lothe RA. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). In: Fletcher C, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F (eds). *Textbook of WHO Classification of Tumours soft tissue and bone*. Lyon: WHO Press. 4th Edition. 2013; 87–89.
10. Maebeya S, Miyoshi S, Fujiwara K, et al. Malignant schwannoma of the intrathoracic vagus nerve: report of a case. *Surg Today*. 1993; 23: 1078–80.
11. Marchevsky A, Mark W. Mesenchymal tumors of the mediastinum. Pathology of the mediastinum. *Cambride Univ Press*. 2014; 13: 226–29.
12. Yi HJ, Shin N, Chang H. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the chest wall associated with neurofibromatosis: a case report. *J Thorac Dis*. 2013; 5(3):78–82.
13. Moretti VM, Crawford EA, Staddon AP, et al. Early outcomes for malignant peripheral nerve sheath tumor treated with chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2011; 34: 417–21.
14. Agustino AN, Miller RH. Sarcoma of the peripheral nerves and somatic soft tissue associated with multiple neurofibromatosis. *Cancer*. 2000; 16: 1015–27.
15. Kroep JR, Ouali M, Gelderblom H, Cesne AL, Dekker TJ, Glabbeke MV. First-line chemotherapy for malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) versus other histological soft tissue sarcoma subtypes and as a prognostic factor for MPNST: an EORTC soft tissue and bone sarcoma group study. *Annals of Oncology*. 2010; doi:10.1093/annonc/mdq338.
16. Ferner R, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Cancer Research*. 2002; 62; 1573–1577.