

Laporan Kasus

***Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor* di Regio Bahu yang menyerupai *Undifferentiated Carcinoma*: Tantangan Diagnostik**

Fitri Nur Handriyani^{1*}, Tofrizal^{1,2}, Pamela Mayorita^{1,2}

ABSTRACT

Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) is a rare and aggressive group of neoplasms arising from the peripheral nervous system sheath cells (Schwann cells or perineurial cells). Malignant peripheral nerve sheath tumors are typically seen in patients aged 20–50 years, and the most common sites are the trunk and extremities. This case highlights the diagnostic complexity and distinguishes MPNST from undifferentiated carcinoma. We present a case report of a 59-year-old male patient who presented with a rapidly growing mass in the right shoulder for six months. Clinical examination on his shoulder showed a solid mass, lobulated and ulcerated, and an irregular margin measuring 16x12x5 cm. A thoracic MRI revealed a large mass, fusiform and lobulated, with dimensions of 15.02 x 15.81 x 12.65 cm. The patient underwent surgical incision biopsy of the mass. Histopathological and immunohistochemical examinations with S100 and cytokeratin (CK) markers were performed on this patient with MPNST results. The immunoprofile of MPNST showed focal positive staining for S100 marker and negative staining for CK marker. The diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumor can be more challenging if the histopathological examination resembles a feature of undifferentiated carcinoma, like lobulated pattern and clustering of cells with round-oval nuclei. The role of immunohistochemical examination is very important to rule out differential diagnoses.

Keywords: cytokeratin, histopathology, immunohistochemical, Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST), undifferentiated carcinoma

Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) merupakan tumor ganas yang berasal dari selubung saraf tepi (*peripheral nerve sheath*) atau menunjukkan diferensiasi elemen-elemen selubung saraf.¹ *Malignant peripheral nerve sheath tumor* termasuk salah satu sarkoma jaringan lunak yang jarang terjadi.^{2,3} Insiden MPNST yaitu 3-5% dari sarkoma jaringan lunak dan berkisar 1-2 kasus per 100.000 populasi/tahun. Kejadian pada perempuan dan laki-laki sama saja, dengan rentang usia 20-50 tahun.¹ Data epidemiologi kasus MPNST di Indonesia masih terbatas. Daniel dkk, melaporkan satu kasus MPNST di mediastinum posterior pada seorang pasien laki-laki berusia 41 tahun.⁴ MPNST bersifat agresif lokal, rekurensi, metastasis dan tingkat mortalitas yang tinggi.^{1,5}

Kejadian MPNST pada usia yang lebih muda biasanya dikaitkan dengan riwayat neurofibromatosis tipe 1 (NF1). Beberapa kasus MPNST dapat terjadi sporadik *de novo*.^{1,6,7} MPNST sering memberikan gambaran yang menyerupai tumor-tumor jaringan lunak non neural dan *undifferentiated carcinoma*, sehingga sulit dikenali bila hanya berdasarkan gambaran morfologi.^{2,6} Lokasi yang paling umum kasus MPNST ini terjadi pada ekstremitas, dada, punggung, kepala dan leher. Hampir 70% muncul pada saraf perifer dan dapat terjadi pada saraf *sciatic*, pleksus brachialis, pleksus sakralis dan saraf paraspinal.^{1,6} Manifestasi klinis yang ditimbulkan bervariasi tergantung pada massa dan kerusakan saraf yang terjadi.⁷ Sensasi nyeri menjalar, parestesia dan kelemahan pada ekstremitas yang terkena dapat dialami oleh penderita MPNST ini.^{1,2,7}

Berikut dilaporkan satu kasus pasien laki-laki berusia 59 tahun dengan diagnosis klinis yaitu tumor et regio *shoulder* dekstra suspect malignant. Pemeriksaan histopatologi menyerupai

* Corresponding author: fitri.n.handriyani@gmail.com

¹ Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

² Anatomical Pathology Laboratory Dr. M. Djamil Hospital, Padang, Sumatera Barat, Indonesia.

undifferentiated carcinoma sehingga dilanjutkan pemeriksaan imunohistokimia sebagai konfirmasi.

LAPORAN KASUS

Seorang pasien laki-laki berusia 59 tahun datang ke Poliklinik Bedah Onkologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan keluhan benjolan yang cepat membesar dan terasa nyeri di bahu kanan dalam kurun waktu enam bulan. Awalnya benjolan muncul 5 tahun yang lalu seukuran telur puyuh dan cepat membesar sejak enam bulan terakhir. Pasien mengalami penurunan berat badan dalam enam bulan terakhir. Tidak ada riwayat keluhan seperti ini sebelumnya dan tidak ada riwayat keluarga yang menderita penyakit yang sama. Pemeriksaan fisik regio bahu kanan ditemukan massa berukuran 16x12x10,5 cm, berwarna putih kekuningan dan bagian kehitaman pada permukaan (gambar 1A), konsistensi padat, permukaan berlobus, pinggir irregular, batas tidak tegas, terfiksir dan nyeri tekan.



Gambar 1. (A) Pemeriksaan fisik regio bahu kanan: Massa berwarna putih kekuningan dan bagian kehitaman pada permukaan, berlobus dan ulserasi. (B) Pemeriksaan MRI Toraks Potongan *coronal*: massa batas tidak jelas

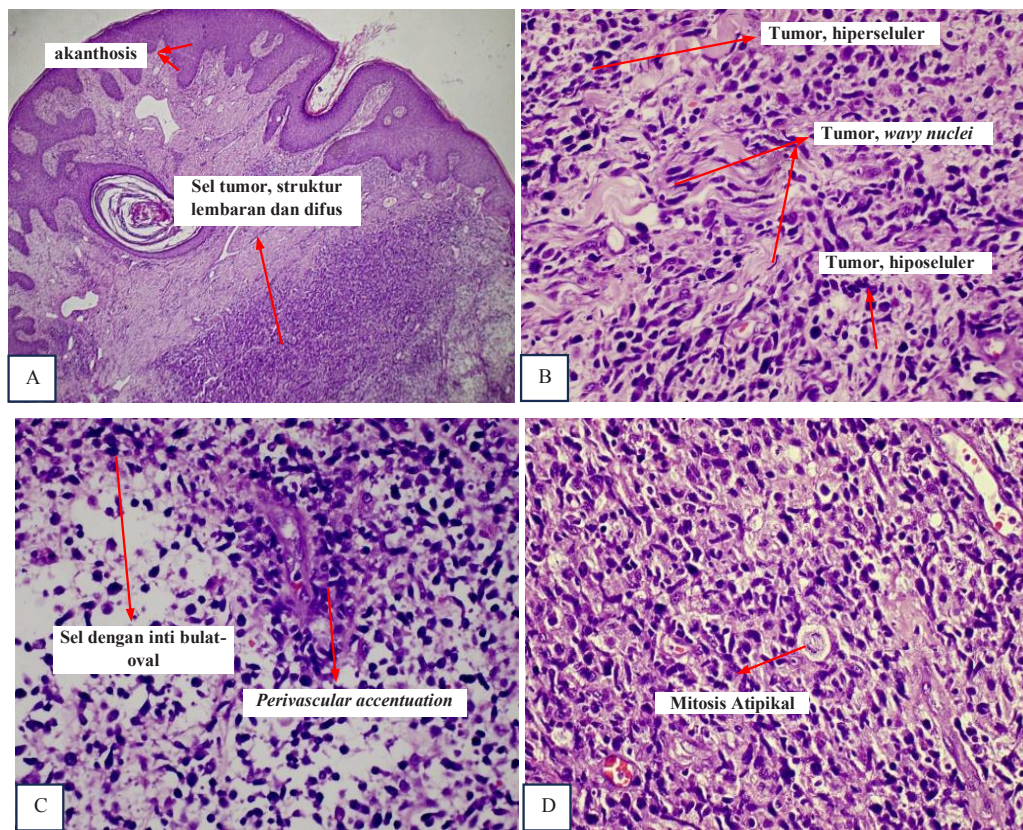
Pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) torak didapatkan massa besar bentuk fusiform dengan ujung sebagian meruncing dan bentuk *lobulated* ukuran 15,02x15,81x12,65 cm di jaringan lunak daerah bahu kanan. Tampak gambaran *split fat sign*, tanda fasikuler dan margin sinyal tampak mendestruksi tulang-tulang sekitar bahu kanan (gambar 1B). Pasien lalu dilakukan tindakan bedah insisi biopsi, selanjutnya sampel dikirim ke laboratorium patologi anatomi RSUP Dr.

M. Djamil Padang untuk pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan makroskopis (gambar 2) didapatkan dua potong jaringan berkulit, putih kecoklatan, kenyal padat berukuran 2,5x1,3x0,4 cm. Penampang tampak bagian putih kecoklatan.



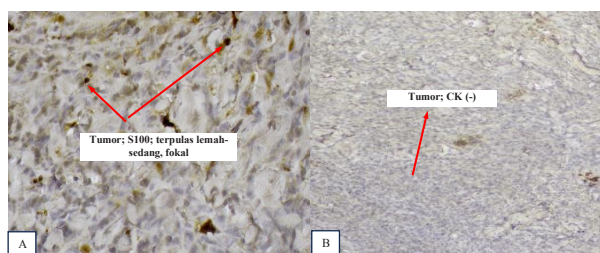
Gambar 2. Pemeriksaan makroskopis: dua potong jaringan berkulit, putih kecoklatan dan kenyal padat.

Pemeriksaan mikroskopis tampak potongan jaringan dengan sebagian epidermis mengalami ulserasi. Lapisan dermis terdiri atas jaringan ikat yang sebagian longgar. Pada dermis bawah tampak proliferasi sel-sel tumor yang tumbuh membentuk pola lembaran dan difus dengan bagian-bagian sel hiperseluler, serta bagian hiposeluler. Sel-sel dengan inti bulat-oval dan *wavy*, sebagian hiperkromatik, sebagian vesikuler, kromatin kasar, anak inti sebagian nyata dan mitosis atipik mudah ditemukan (gambar 3). Tampak infiltrasi sel limfosit, sel plasma, leukosit PMN diantaranya dan tampak "*perivascular accentuation*". Kesimpulan pemeriksaan histopatologi didapatkan kesan *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor* dengan diagnosis banding *undifferentiated carcinoma*. Pemeriksaan imunohistokimia diperlukan untuk konfirmasi diagnosis, sehingga dapat menyingkirkan diagnosis banding.



Gambar 3. Pemeriksaan Mikroskopik MPNST. (A) Sel-sel tumor dengan pola lembaran dan difus (Obj 4x), (B) Sel tumor hiposeluler dan hiperseluler, Sel tumor dengan inti wavy (Obj 40x), (C) Sel tumor yang mengelilingi pembuluh darah (*Perivascular accentuation*). Sel dengan inti bulat-oval (Obj, 40x), (D) Mitosis atipikal (Obj 40x).

Pemeriksaan imunohistokimia yang digunakan yaitu marka S100 dan marka CK. Marka S100 untuk mengetahui keberadaan diferensiasi sel saraf dan marka CK digunakan untuk mengetahui diferensiasi epitelial. Hasil pemeriksaan imunohistokimia didapatkan bahwa marka S100 terpusat positif fokal dengan intensitas lemah-sedang, sedangkan marka CK didapatkan tidak terpusat (negatif) pada sel tumor (Gambar 4).



Gambar 4. Pemeriksaan imunohistokimia MPNST. (A) Marka S100: terpusat positif lemah-sedang dan fokal (Obj 40x). (B) Marka Sitokeratin (CK): Negatif pada sel tumor (Obj 10x).

PEMBAHASAN

Malignant peripheral nerve sheath tumor adalah tumor ganas sel spindle dengan inti wavy (sel saraf perifer) dan atau diferensiasi selubung saraf perifer yang dapat berasal dari tumor jinak diferensiasi sel saraf tepi sebelumnya seperti riwayat neurofibromatosis tipe 1 (NF1).¹ Insidensi MPNST ini cukup jarang, berkisar 5%-10% kejadian sarkoma pada jaringan lunak tetapi memiliki tingkat mortalitas yang tinggi.⁸ MPNST ini diperkirakan dapat disebabkan oleh paparan radiasi sebelumnya dan mutasi pada gen NF1. Neurofibromatosis tipe 1 (NF1) adalah kelainan autosomal dominan kompleks yang ditandai dengan mutasi germline dan manifestasi klinis pada banyak organ. NF1 terletak di kromosom 17q11 dan mengkode protein neurofibromin yaitu analog dari regulator negatif proto-onkogen RAS. Mutasi NF1 dapat menyebabkan aktivasi jalur pensinyalan hilir *Mitogen-activated protein kinase/ERK kinase*

(MEK) dan *Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B* (PI3K-AKT), sehingga menghasilkan mekanisme proliferasi sel yang abnormal.³

Kasus ini melaporkan MPNST yang terjadi pada pasien laki-laki berusia 59 tahun. Data epidemiologi menyebutkan bahwa kejadian MPNST antara laki-laki dan perempuan sama, pada rentang usia 20-50 tahun dan jarang pada anak-anak. MPNST yang berkaitan dengan NF1 terjadi pada usia yang lebih muda dibandingkan MPNST sporadik.¹ MPNST sporadik biasanya berupa lesi soliter dan dapat muncul di berbagai bagian tubuh, termasuk ekstremitas (tangan dan kaki), sedangkan lesi MPNST yang berkaitan dengan NF1 multipel dan cenderung muncul di area yang sebelumnya terdapat neurofibroma.⁹

Manifestasi klinis pasien ini berupa benjolan yang cepat membesar dan terasa nyeri di bahu kanan dalam kurun waktu enam bulan. World Health Organization Classification of Soft Tissue Tumor and Bone menyebutkan bahwa keluhan yang sering didapatkan pada pasien MPNST adalah benjolan dan terasa nyeri.¹ Hal yang serupa didapatkan pada laporan kasus oleh Arin C *et al*, tentang MPNST pada pasien laki-laki berusia 54 tahun dengan keluhan massa di regio femoralis kanan dan nyeri.¹⁰ Kasus yang sama juga dilaporkan oleh Chong MY *et al*, kasus MPNST pada pasien laki-laki dengan usia lebih tua yaitu 78 tahun yang mengeluhkan benjolan di regio lutut kiri.¹¹ Ma *et al*, melaporkan bahwa massa yang cepat membesar dan nyeri juga dikeluhkan pada MPNST yang berkaitan dengan NF1.¹²

Pemeriksaan histopatologi disimpulkan sebagai MPNST dengan diagnosis banding *undifferentiated carcinoma*. Gambaran mikroskopis ditemukan proliferasi sel dengan inti bulat-oval dan inti wavy (diferensiasi saraf perifer). Berdasarkan literatur dalam World Health Organization Classification of Soft Tissue and Bone Edisi 5 tahun 2020, gambaran mikroskopik MPNST adalah sel berbentuk spindel atau *serpentine*, inti wavy dengan pola fasikulus, area hiposeluler dan hiperseluler (*tapestry appearance*), inti hiperkromatik dan sitoplasma pucat. Beberapa menunjukkan pola *haemangiopericytoma-like vascular*, mitosis atipikal yang jelas, nekrosis geografik dan *perivascular accentuation*.¹ Pemeriksaan histopatologi pada kasus MPNST

yang dilaporkan oleh Molham *et al*, menunjukkan sel spindel *high grade sarcoma*, area hiperseluler dengan aktivitas mitosis tinggi, pleomorfisme inti dan transformasi sel tumor dari diferensiasi saraf.¹²

Literatur lain menyebutkan gambaran histopatologi MPNST terdiri atas campuran area hiperseluler dan hiposeluler (*marble pattern*) dengan area hiposeluler menunjukkan latar belakang mikroid. Sel-sel tumor berbentuk spindel, tetapi seringkali lebih pleomorfik dan *high grade sarcoma*. Sel tumor MPNST secara klasik digambarkan sebagai sel spindel dengan inti wavy. Berbeda dengan inti tumor selubung saraf jinak, MPNST biasanya memiliki kromatin yang gelap dan *smudge*.¹³ Hasil pemeriksaan mikroskopis MPNST pada seorang perempuan berusia 47 tahun yang dilaporkan oleh Senthilkumar *et al*, menunjukkan sel-sel spindel yang tersusun membentuk pola fasikulus dengan inti wavy dan sitoplasma eosinofilik. Tampak area yang menunjukkan diferensiasi rhabdoid.⁵

Hasil pemeriksaan histopatologi pada pasien laki-laki berusia 45 tahun dengan diagnosis MPNST di regio parotis kanan yang dilaporkan oleh Garima D *et al*, serupa dengan kasus ini yaitu ditemukan sel tumor ganas dengan pola fasikulus yang berada di area hiposeluler, hiperseluler, hialinisasi dan degenerasi mikroid. Sitomorfologi sel tumor berupa sel spindel, inti wavy dan *stellate* hingga pleomorfik, sitoplasma sedang eosinofilik, kromatin *dispersed* dan mitosis atipikal 10-12/Hpf (*High power field*). Diantaranya tampak nekrosis, tidak ditemukan emboli sel tumor dalam pembuluh limfovaskular dan margin reseksi bebas tumor.¹²

Gambaran pola lembaran dan proliferasi sel dengan inti bulat-oval yang ditemukan pada pemeriksaan mikroskopis pasien ini menyebabkan penegakkan *undifferentiated carcinoma* sebagai diagnosis banding. Sel-sel tumor pada MPNST sering kali memiliki bentuk dan ukuran yang bervariasi. Inti sel dapat menunjukkan pleomorfisme, hiperkromatik (pewarnaan yang lebih gelap dari biasanya) dan diferensiasi sel saraf yang tidak begitu jelas. Gambaran sitomorfologi MPNST lain yang jarang ditemukan seperti epitelioid MPNST, komponen *heterologous*, diferensiasi kelenjar dan pigmen melanin. Gambaran histologis MPNST yang bervariasi dapat menyerupai tumor jaringan lunak jinak seperti neurofibroma hingga fibrosarkoma

bahkan *undifferentiated carcinoma*.¹⁴

Pemeriksaan imunohistokimia marka S100 dan CK dilakukan dengan tujuan menegakkan diagnosis definitive MPNST dan menyingkirkan diagnosis banding. Hasil pemeriksaan imunohistokimia didapatkan marka S100 yang terpulas positif lemah-sedang, fokal dan marka CK yang negatif (gambar 4). Marka S100 adalah antibodi yang digunakan dalam pemeriksaan imunohistokimia untuk mendeteksi tumor yang berasal dari diferensiasi sel saraf Schwann. Namun, diferensiasi sel Schwann di MPNST sering bervariasi, dan tingkat positività S100 di MPNST hanya 50–60%. Negativitas marka S100 dapat mengindikasikan dediferensiasi sel Schwann. Satu studi menunjukkan bahwa kurangnya imunoreaktivitas tumor terhadap marka S100, berkaitan dengan peningkatan risiko metastasis jauh lima kali lipat dan peningkatan risiko kematian sebesar 3,45 kali lipat.³

Marka imunohistokimia yang digunakan memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang berbeda-beda, sehingga marka diagnostik tunggal untuk MPNST tidak tersedia saat ini. Marka S100 adalah antibodi yang paling umum digunakan dalam diagnostik MPNST, sekitar 50-90% kasus MPNST. Pewarnaan imunohistokimia S100 pada MPNST biasanya bersifat fokal, kecuali pada epitelioid MPNST. Ekspresi S100 yang difus menunjukkan entitas *Celullar Schwannoma*, melanoma atau *clear cell sarcoma*.¹⁴

Manajemen tatalaksana pasien MPNST adalah pembedahan, radiasi dan kemoterapi. Ukuran tumor yang besar (terutama >5 cm), margin eksisi tumor positif, diferensiasi *high grade*, asosiasi dengan NF-1, rekurensi lokal dan metastasis adalah parameter prognostik prediktif dari penyakit ini.¹⁰

SIMPULAN

MPNST adalah penyakit yang sangat langka dan berkembang sangat cepat. Penegakkan diagnosis dini sangat penting untuk manajemen tatalaksana secara tepat. Gambaran sitomorfologi MPNST sering kali memiliki bentuk dan ukuran yang bervariasi. Pleomorfisme inti, hiperkromatik dengan struktur lembaran menyerupai gambaran mikroskopik suatu *undifferentiated carcinoma*. Pemeriksaan imunohistokimia marka S100 dan CK

dapat membantu penegakkan diagnosis MPNST dan menyingkirkan diagnosis banding *undifferentiated carcinoma*. Marka S100 adalah antibodi yang umum digunakan untuk mengetahui diferensiasi sel saraf.

REKOMENDASI

Pemeriksaan panel imunohistokimia dalam penegakkan diagnosis MPNST sangat diperlukan, karena keterbatasan marka S100 jika digunakan sebagai antibodi tunggal.

REFERENSI

1. Dilani Lokuhetty VAW. Malignant peripheral nerve sheath tumor. In: World Health Organization classification soft tissue and bone tumors. 5th edition. France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2019. p. 254–9.
2. Knight SWE, Knight TE, Santiago T, Murphy AJ, Abdelhafeez AH. Malignant peripheral nerve sheath tumors—a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and multidisciplinary management. *Children*. 2022;9(1).
3. Yao C, Zhou H, Dong Y, Alhaskawi A, Hasan Abdullah Ezzi S et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: latest concepts in disease pathogenesis and clinical management. *Cancers MDPI*. 2023;15(4):1–19.
4. Maranatha D, Yuniati SK. Seorang laki-laki dengan tumor mediastinum posterior (malignant peripheral nerve sheath tumor). *J Respirasi*. 2016;2(3):82.
5. A.C. S, Sridharan S, Mahendra B, Chander V. Malignant peripheral nerve sheath tumour—A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019;64:161–4.
6. Weiss-SW and Goldblum JR. Malignant peripheral nerve sheath Tumor. *Enzinger and Weiss soft tissue tumors 7th edition*. 2020. 855–879 p.
7. Prudner BC, Ball T, Rathore R, Hirbe AC. Diagnosis and management of malignant peripheral nerve sheath tumors: Current practice and future perspectives. *Neuro-Oncology Adv*. 2020;2(November 2019):140–9.

8. Marickar YMF, Abraham B. Malignant peripheral nerve sheath tumour – A long story: Case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;77:618–23.
9. Martin E, Coert JH, Flucke UE, Slooff WBM, van de Sande MAJ et al. Neurofibromatosis-associated malignant peripheral nerve sheath tumors in children have a worse prognosis: A nationwide cohort study. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(4):1–9.
10. Celayir A, Özer M, Kavak Ş, Ozsahin MK, Botanlioglu H. Case Report of a patient with malignant peripheral nerve sheath tumor treated with wide resection. *Cureus.* 2023;15(11):1–7.
11. Yang CM, Li JM, Wang R, Lu LG. Malignant peripheral nerve sheath tumor in an elderly patient with superficial spreading melanoma: A case report. *World J Clin Cases.* 2021;9(22):6457–63.
12. Molham Alahmad LK and AA. A Rare Case Report of malignant peripheral nerve sheath tumor in the infratemporal fossa. *ear, Nose Throat Journal Sagepub journal.* 2024;0–3.
13. Leslie G. Dodd and Marilyn M. Bui. Atlas of soft tissue and bone pathology with histologic, cytologic and radiologic correlations. *The Practice of Surgical Pathology.* New York: Demos Medical Publishing; 2015. 140–155 p.
14. James AW, Shurell E, Singh A, Dry SM, Eilber FC. Malignant peripheral nerve sheath tumor. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016; 25(4): 789–802. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.05.009>