

Karsinoid Atipikal Mediastinum Primer: Laporan Kasus

Yessy Setiawati¹, Yenita¹, Sabrina Ermayanti², Meta Zulyati Oktora^{3*}

¹. Department of Anatomical Pathology, Dr. M. Djamil Hospital/Faculty of Medicine, Andalas University, Padang, Indonesia

². Department of Pulmonology, Dr. M. Djamil Hospital, Faculty of Medicine, Andalas University, Padang, Indonesia

³. Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine, Baiturrahmah University, Padang, Indonesia

E-mail: metazulyantioktora@fk.unbrah.ac.id

Abstrak

Tumor karsinoid atipikal yang berasal dari mediastinum sangat jarang; hanya beberapa kasus yang telah dilaporkan dalam literatur. Tumor yang agresif secara klinis ini termasuk ke dalam kelompok tumor neuroendokrin. Tumor karsinoid/neuroendokrin timus adalah neoplasma epitel neuroendokrin yang berasal dari timus dengan gambaran inti derajat rendah; karsinoid tipikal memiliki <2 mitosis/ 2 mm^2 dan tidak memiliki nekrosis, sedangkan karsinoid atipikal mempunyai karakteristik 2-10 mitosis/ 2 mm^2 dan/atau fokus nekrosis. Kami melaporkan kasus seorang pria berusia 26 tahun dengan keluhan sesak napas yang semakin bertambah sejak dua minggu sebelum dirawat di rumah sakit. Pemeriksaan radiologis menunjukkan massa isodens yang tidak homogen di mediastinum anterior. Pasien didiagnosis dengan karsinoma timus Masaoka Koga stadium IVA. Secara mikroskopis, jaringan *core* biopsi menunjukkan pulau sel dengan inti bulat hingga oval dengan gambaran kromatin *salt and pepper* dan adanya fokus nekrosis. Jumlah mitosis 2–10 mitosis/ 2 mm^2 terkonfirmasi dengan uji Ki-67. Pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan sel tumor terpulas positif dengan sinaptofisin, kromogranin, dan CD117. Pemeriksaan histopatologi mengonfirmasi tumor karsinoid atipikal mediastinum primer. Meskipun prognosisnya buruk, penegakan diagnosis yang cepat, *multidisciplinary team* (MDT) serta pemberian terapi multimodal diketahui dapat memperpanjang harapan hidup.

Kata kunci -- Karsinoid atipikal, neoplasma neuroendokrin timus, mediastinum

Abstract

Atypical carcinoid tumors originating in the mediastinum are rare; only several cases have been reported in the literature. These clinically aggressive tumors belong to neuroendocrine tumors (NET). Carcinoid/neuroendocrine tumor of the thymus is a neuroendocrine epithelial neoplasm of thymic origin with low-grade nuclear features; typical carcinoid (TC) has < 2 mitoses/ 2 mm^2 and lacks necrosis, whereas atypical carcinoid (AC) is characterized by 2-10 mitoses/ 2 mm^2 and/or foci of necrosis. We herein report a 26-year-old male complaint of worsening shortness of breath over the past two weeks before being admitted to the hospital. Radiological examination showed an inhomogeneous isodense mass in the anterior mediastinum. The patient was diagnosed with stage IVA Masaoka Koga thymic carcinoma. Microscopically, core biopsy tissue showed islands of cells with round to oval nuclei with chromatin salt and pepper appearance. There is foci necrosis. Mitotic count of 2–10 mitoses/ 2 mm^2 confirmed with Ki-67 test. Immunohistochemical studies showed neoplastic cells positive for synaptophysin, chromogranin, and CD117. Histopathology examination confirmed a primary mediastinal atypical carcinoid tumor. Despite a poor prognosis, a rapid diagnosis, discussion in a multidisciplinary team (MDT), and a multimodal approach to management could give long-term survival.

Keywords -- Atypical carcinoid, thymic neuroendocrine neoplasms, mediastinum

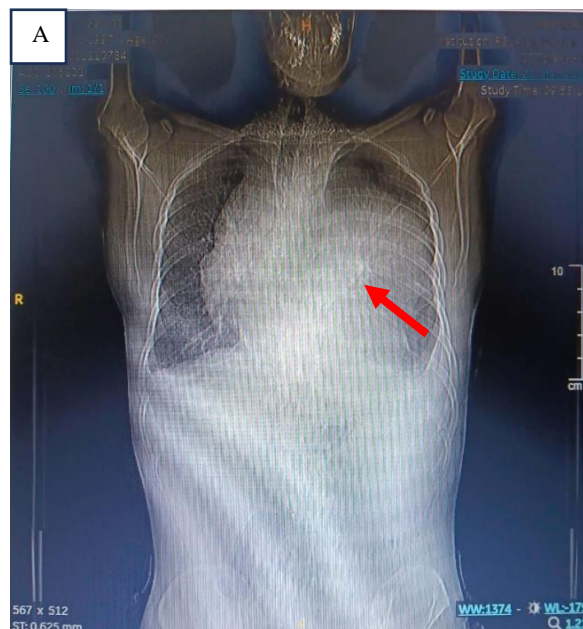
I. PENDAHULUAN

Neoplasma neuroendokrin mediastinum adalah neoplasma neuroendokrin yang berasal dari epitel timus, terdiri atas kelompok karsinoid tipikal, karsinoid atipikal, karsinoma sel besar dan karsinoma sel kecil. Tumor karsinoid atipikal dibedakan dengan jenis karsinoid tipikal secara mikroskopik dari jumlah mitosis dan ada/tidak ada nekrosis. Karsinoid atipikal memiliki jumlah mitosis $2-10/2 \text{ mm}^2$ dan/atau fokus nekrosis, sementara jenis karsinoid tipikal memiliki jumlah mitosis $<2/2\text{mm}^2$ dan tidak ada nekrosis.¹ Neoplasma neuroendokrin yang berasal dari mediastinum sangat jarang apabila dibandingkan dengan neoplasma neuroendokrin pada organ lain seperti gaster dan paru. Tumor diperkirakan hanya sekitar 0,4% dari keseluruhan neoplasma neuroendokrin dan $<5\%$ dari keseluruhan tumor mediastinum.^{2,3} Tumor neuroendokrin mediastinum memiliki prognosis yang buruk dan hanya beberapa kasus yang telah dilaporkan dalam literatur. Berikut dilaporkan satu kasus pasien laki-laki berusia 26 tahun dengan diagnosis patologi anatomi tumor karsinoid atipikal mediastinum primer.

II. LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki berusia 26 tahun bersuku Minangkabau datang ke poliklinik paru RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan keluhan utama sesak napas yang semakin meningkat sejak dua minggu sebelum masuk rumah sakit. Sesak disertai dengan nyeri dada dan batuk berdarah. Tidak ada batuk berdarah. Riwayat menderita TB paru disangkal. Pasien seorang perokok, merokok 16 batang sehari selama 14 tahun (Indeks Brinkman sedang). Pemeriksaan CT-scan torak didapatkan massa isodense tidak homogen dengan batas sebagian jelas dan tepi tidak teratur berukuran 21,97x10x16,7 cm di daerah superior hingga inferior mediastinum anterior (Gambar A). Ahli radiologi menyimpulkan massa tersebut

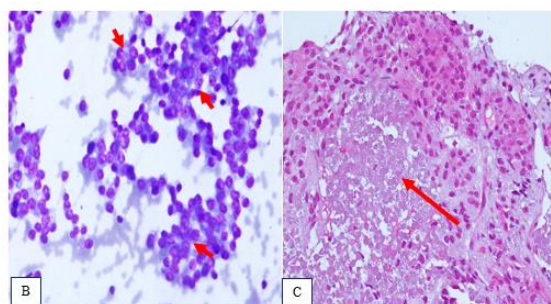
sebagai karsinoma timus. Pasien didiagnosis dengan karsinoma timus Masaoka Koga stadium IVA.



GAMBAR (A) PEMERIKSAAN CT-SCAN TORAK DIDAPKAN MASSA ISODENSE TIDAK HOMOGEN DENGAN BATAS SEBAGIAN JELAS DAN TEPI TIDAK TERATUR BERUKURAN 21,97X10X16,7 CM DI DAERAH SUPERIOR HINGGA INFERIOR MEDIASTINUM ANTERIOR (PANAHA).

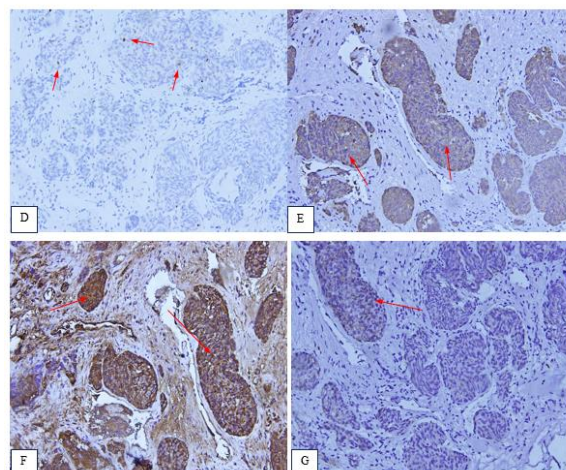
Pasien dilakukan tindakan *transthoracic needle aspiration biopsy* (TTNA) melalui prosedur *rapid on site examination* (ROSE) diikuti oleh *transthoracic core biopsy* (TTB) di bagian instalasi diagnostic terpadu (IDT) oleh ahli paru onkologi untuk mendapatkan diagnosis segera. Pulasan sitologi TTNA dilakukan dengan pewarnaan *diff-quick*. Hasil sitologi TTNA menunjukkan lembaran sel bulat hingga oval hampir monoton, kromatin inti sebagian dengan gambaran *salt and pepper*. Beberapa sel membentuk tampilan menyerupai lumen kelenjar (Gambar B). Sitologi TTNA ROSE disimpulkan sebagai keganasan kemungkinan jenis karsinoid timus. Diskusi pada saat ROSE menyingkirkan kemungkinan tumor berasal dari paru jenis adenokarsinoma dikarenakan adanya struktur menyerupai kelenjar. Hanya saja dokter paru onkologi ingin memastikan jika tumor bukan

jenis *germ cell tumor* karena pasien berusia muda dengan pemeriksaan marker mediastinum. Hasil serum marker mediastinum menunjukkan *lactate dehydrogenase* (LDH) 488 U/L, *alpha fetoprotein* (AFP) 1,3 ng/ml, beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) <0,1 IU/L, dan carcinoembryonic antigen (CEA) 1,45 ng/ml. Kesimpulan pemeriksaan serum marker didapatkan nilai LDH yang meningkat.

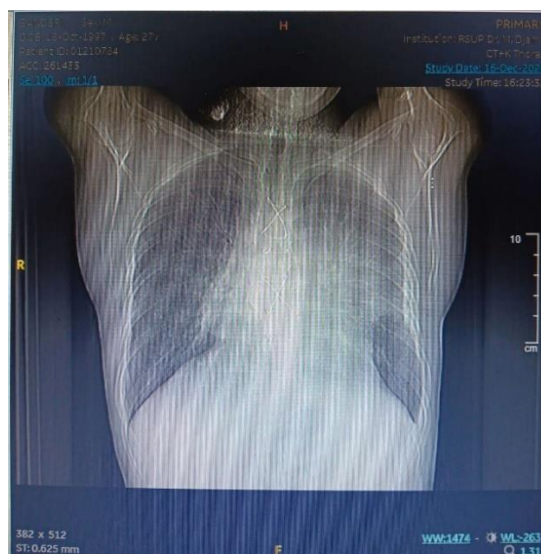


GAMBAR B. HASIL SITOLOGI TTNA MENUNJUKKAN LEMBARAN SEL BULAT HINGGA OVAL HAMPİR MONOTON, KROMATIN INTI SEBAGIAN DENGAN GAMBARAN SALT AND PEPPER. BEBERAPA SEL MEMBENTUK TAMPILAN MENYERUPAI LUMEN KELENJAR (PERBESARAN 40x10). **C.** PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI JARINGAN CORE BIOPSY MENUNJUKKAN PULAU-PULAU SEL DENGAN INTI BULAT HINGGA OVAL, MONOTON, KROMATIN INTI SEL TAMPAK SALT AND PEPPER. TERDAPAT FOKUS NEKROSIS (PERBESARAN 40x10)

Hasil pemeriksaan histopatologi jaringan *core biopsy* menunjukkan pulau-pulau sel dengan inti bulat hingga oval, monoton, kromatin inti sel tampak *salt and pepper*. Terdapat focus nekrosis (Gambar C). Hasil hitung jumlah mitosis 2–10 mitosis/2 mm² yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan Ki-67 mengesankan tumor karsinoid atipikal (gambar D). Jaringan *core biopsy* selanjutnya dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi sinaptofisin, kromogranin, dan CD117 untuk mengkonfirmasi tumor neuroendokrin yang berasal dari timus mediastinum. Hasil pemeriksaan menunjukkan pulasan yang positif (Gambar D, E, F, dan G).



GAMBAR PULASAN IMUNOHISTOKIMIA D. SEKITAR 2-5% SEL TUMOR TERPULAS PADA INTI DENGAN KI-67 (E) SEL TUMOR TERPULAS POSITIF DENGAN SINAPTOFISIN PADA SITOPLASMA (F) SEL TUMOR TERPULAS POSITIF KUAT PADA GRANULAR SITOPLASMA DENGAN KROMOGRANIN (G) SEL TUMOR TERPULAS POSITIF FOKAL PADA MEMBRAN DENGAN CD117 (PERBESARAN 20x10).



GAMBAR H. CT SCAN POST RADIOTERAPI 30 KALI MENUNJUKKAN MASSA BERKURANG HINGGA 40%. PASIEN DIDISKUSIKAN DENGAN MULTIDISCIPLINARY TEAM (MDT) YANG TERDIRI ATAS DOKTER PARU ONKOLOGI, BEDAH TORAK-VASKULER, RADIO-ONKOLOGI, DAN PATOLOGI ANATOMI UNTUK KONFIRMASI DIAGNOSIS DAN TINDAKAN PENGOBATAN. HASIL DISKUSI MDT MEMUTUSKAN UNTUK DILAKUKAN TINDAKAN STERNOTOMI DAN DEBULKING TUMOR SERTA PEMBERIAN RADIOTERAPI PADA PASIEN. FOLLOW UP PASIEN TERAKHIR, PEMBERIAN RADIOTERAPI TELAH SELESAI SAMPAI 30 KALI SIKLUS DAN PASIEN DALAM KEADAAN BAIK. MASSA BERKURANG HINGGA 40% (GAMBAR H).

III. DISKUSI

Neoplasma neuroendokrin merupakan kelompok tumor heterogen yang berkembang dari sel penghasil hormon yang ditemukan di sebagian besar organ. Potensi keganasannya bervariasi dari tumor bersifat indolen dengan pertumbuhan yang hampir tidak terdeteksi selama bertahun-tahun hingga tumor yang tumbuh cepat dengan harapan hidup hanya beberapa bulan.⁴ Tumor neuroendokrin primer mewakili kurang dari 2–5% dari semua neoplasma timus dan 0,4% dari semua tumor neuroendokrin disbanding organ lain seperti gaster dan paru yang masing-masing memiliki predileksi neoplasma neuroendokrin sebesar 60% dan 30%. Insiden neoplasma neuroendokrin timus di negara barat dilaporkan 1:10.000.000 orang/tahun.^{1,5,6}

Klasifikasi *World Health Organization (WHO) of Thoracic Tumours* tahun 2021 memberikan kriteria diagnostik untuk neoplasma neuroendokrin timus berdasarkan karakteristik morfologi sel, jumlah mitosis, dan ada atau tidaknya nekrosis. Tumor diklasifikasikan menjadi karsinoid tipikal, karsinoid atipikal, karsinoma neuroendokrin sel besar, dan karsinoma sel kecil. Pengelompokan tumor ini berdasarkan ciri morfologi, keberadaan nekrosis, dan jumlah mitosis. Temuan terbaru menyatakan bahwa neoplasma neuroendokrin timus dapat dikelompokkan sesuai dengan pengelompokan neoplasma neuroendokrin di bagian tubuh lainnya menjadi dua kelompok utama yaitu *low-grade* (karsinoid tipikal dan atipikal) dan *high-grade* (karsinoma neuroendokrin sel besar, dan karsinoma sel kecil).^{1,7}

Karsinoid atipikal jauh lebih umum di timus daripada karsinoid tipikal. Ada dominasi jenis kelamin laki-laki yang kuat dengan usia pasien rata-rata 48-55 tahun (kisaran 18-82 tahun). Merokok adalah salah satu faktor risiko.¹ Hal ini konsisten dengan kasus yang

kami laporkan ini. Kosmas dkk (2021) melaporkan satu kasus karsinoid atipikal mediastinum primer yang juga seorang perokok. Akan tetapi berbeda dengan kasus yang kami laporkan, kasus atipikal karsinoid yang mereka laporkan berusia tua yaitu 66 tahun.⁸ Penelitian Yliaska dkk (2022) menyebutkan kejadian neoplasma neuroendokrin timus pada usia muda dapat berhubungan dengan mutasi inaktif pada gen *multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)*.²

Presentasi klinis karsinoid atipikal tidak dapat dibedakan dari jenis karsinoid tipikal. Penampilan radiologisnya tidak dapat dibedakan dari karsinoma timus lainnya. Massa sebagian besar ditemukan di regio anterior dan superior.⁸ Pemeriksaan imunohistokimia biasanya menunjukkan ekspresi kuat dengan pulasan sinaptofisin, kromogranin, CD56, keratin, dan CD117. Pada kasus ini kami melakukan pulasan dengan penanda neuroendokrin sinaptofisin dan kromogranin. Pulasan CD117 sebagai penanda timus. Jumlah mitosis cukup tinggi pada karsinoid atipikal, dan nekrosis dapat ditemukan. Jumlah mitosis kami konfirmasi dengan pulasan Ki-67. Meskipun penelitian menyatakan bahwa Ki-67 sering digunakan sebagai pulasan tambahan, tetapi bukan merupakan kriteria yang formal.⁹ *Disease free survival (DFS)* berkisar antara 0 dan 116 bulan, dan *overall survival (OS)* antara 4 dan 134 bulan.^{1,10} Pasien kami menunjukkan regresi positif massa setelah *debulking* tumor dan pemberian radioterapi sebanyak 30 kali siklus. Keadaan pasien masih baik sejak diagnosis ditegakkan pada Februari 2024, meskipun tumor masih ada. Massa yang besar dan mengenai daerah jantung menyulitkan untuk operasi pada pasien ini. Satu penelitian kohort yang kami temukan dengan jumlah pasien yang besar melaporkan bahwa terapi operasi lebih baik dibandingkan dengan *debulking* tumor. Analisis multivariat didapatkan reseksi bedah, stadium Masaoka-Koga, dan ukuran

tumor merupakan prediktor signifikan terhadap kelangsungan hidup.¹¹

Diagnosis pasien ditegakan melalui TTNA ROSE yang dilanjutkan dengan *core biopsy*. Pendekatan ini cukup membantu penegakkan diagnosis yang cepat pada pasien. Banyak literatur yang membahas kegunaan ROSE pada diagnosis tumor paru dan mediastinum.¹² Adanya diskusi dalam MDT memberikan arahan tata laksana yang sesuai dengan kondisi pasien seperti yang dilaporkan Taberna dkk (2020) bahwa peran berbagai disiplin pendukung yang terintegrasi dalam MDT dapat membantu memberikan perawatan yang lebih baik kepada pasien kanker kepala leher selama diagnosis, pengobatan, dan tindak lanjut.

IV. KESIMPULAN

Atipikal karsinoid mediastinum primer merupakan kasus yang jarang dari neoplasma neuroendokrin. Penegakan diagnosis yang cepat dan diskusi *multidisciplinary team* serta pemberian tata laksana dengan multimodalitas memberikan hasil yang cukup baik terhadap harapan hidup pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. In: World Health Organization Classification. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC); 2021.
- [2]. Yliaska L, Tokola H, Ebeling T, Kuismin O, Ukkola O, Koivikko ML, et al. Thymic neuroendocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrine*. 2022;77: 527-537.
- [3]. Adnan A, Kudachi S, Ramesh S, Prabhash K, Basu S. Metastatic or locally advanced mediastinal neuroendocrine tumours: outcome with 177Lu-DOTATATE-based peptide receptor radionuclide therapy and assessment of prognostic factors. *Nuclear Medicine Communications*. 2019;40(9):947-957.
- [4]. Thiss-Evensen E and Cetinkaya RB. Incidence and prevalence of neuroendocrine neoplasms in Norway 1993–2021. *J Neuroendocrinol*. 2023;35:e13264. Available from <https://doi.org/10.1111/jne.13264>.
- [5]. Ose N, Funaki S, Kanou T, Kimura T, Fukui E, Morii E, et al. Significance of the Surgical Treatment with Lymph Node Dissection for Neuroendocrine Tumors of Thymus. *Cancers*. 2023;15(2370). <https://doi.org/10.3390/cancers15082370>.
- [6]. Mei Z, Wang H, Ren S, Wei J, Gu Y. Metastatic thymic carcinoid responds to chemoradiation and octreotide: A case report. *Medicine*. 2018;97(47):1-4. Available from <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000013286>.
- [7]. Marx A, Chan JKC, Chalabreysse L, Dacic S, Detterbeck F, French CA, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Thymus and Mediastinum: What Is New in Thymic Epithelial, Germ Cell, and Mesenchymal Tumors?. *Journal of Thoracic Oncology*. 2012;17(2):200-213. Available from <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.010>.
- [8]. Kosmas K, Vamvakaris I, Klapsinou E, Psychogiou E, Riga D. Primary Mediastinal Neuroendocrine Tumor: A Case of Atypical Carcinoid. *Cureus*. 2021;13(1): e12853. Available from DOI 10.7759/cureus.12853.
- [9]. Dinter H, Bohnenberger H, Beck J, Bornemann-Kolatzki K, Schütz E, Küffer S, et al. Molecular Classification of Neuroendocrine Tumors of the Thymus. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(8):1472-1483. Available from <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.04.015>
- [10]. Lang M, Pausch TM, Anamaterou C. Thymic neuroendocrine neoplasms—what we know, what we don't know, and what to do about it. *Transl Cancer Res* 2023;12(1):1-3. Available from doi: 10.21037/tcr-22-2645.
- [11]. Sullivan JL and Weksler B. Neuroendocrine Tumors of the Thymus: Analysis of Factors Affecting Survival in 254 Patients. *Ann Thorac Surg*. 2017;103:935–9. Available from <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.07.050>.
- [12]. Chen J, Zhang C, Xie J, Zheng X, Gu P, Liu S. Automatic lung cancer subtyping using rapid on-site evaluation slides and serum biological markers. *Respiratory Research*. 2024;25:391. Available from <https://doi.org/10.1186/s12931-024-03021-8>.
- [13]. Taberna M, Moncayo FG, Jané-Salas E, Antonio M, Arribas L, Vilajosana E, et al. The Multidisciplinary Team (MDT) Approach and Quality of Care. *Frontiers in oncology*. 2020;10(85):1-16. Available from doi: 10.3389/fonc.2020.00085.
- [14]. Anggraini, D. (2019). Laboratory Examination in Hepatocellular Carcinoma. *Health and Medical Journal*, 1(2), 50-53.
- [15]. Anggraini, D., & Putra, I. A. (2022). Immunopatogenesis Karsinoma Hepatoselular. *Scientific Journal*, 1(4), 318-324.

- [16]. Anggraini, D., & Adelin, P. (2020). Analysis of Alpha Fetoprotein Levels in Hepatocellular Carcinoma Patients in West Sumatera, Indonesia. *International Journal of Medical Science and Clinical Invention*, 4879-4881.