

Tumor *Carcinoid* Paru

Rizki Hanriko¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Tumor *carcinoid* paru termasuk dalam tumor neuroendokrin yang terbagi atas tipe *typical* dan *atypical* yang berbeda dalam hal prognosis. Menurut data Depkes RI 2007, kasus kanker bronkus dan paru pada pasien rawat inap sebesar 5,8% dari seluruh jenis kanker. Dari semua kanker paru, 1-2% merupakan tumor *carcinoid* dimana yang terbanyak adalah tipe TC. Tumor *carcinoid* paru umumnya terjadi pada usia muda kurang dari 40 tahun dengan kejadian yang sama antara pria dan wanita. TC tidak mengalami mutasi p53 atau abnormalitas ekspresi BCL2 dan BAX, sedangkan AC menunjukkan adanya 20-40% mutasi p53 dan 10-20% abnormalitas ekspresi BCL2 dan BAX. Gejala klinis sebagian besar asimtomatik dan umumnya berupa gejala obstruksi bronkus. Terapi tumor adalah reseksi dengan prognosis cukup baik. terdapat empat kategori NETs yaitu *typical carcinoid* (TC), *atypical carcinoid* (AC), *large cell neuroendocrine carcinoma* (LCNC), dan *small cell lung carcinoma* (SCLC). *Typical carcinoid* harus dibedakan dari yang *atypical* karena prognosis umumnya lebih baik dari *Athypical* meskipun ada metastase ke KGB. Untuk membantu membedakan tumor *carcinoid* dengan tumor non neuroendokrin digunakan imunohistokimia, salah satunya MAP-2 yang sensitif dan spesifik. Prognosis cukup baik setelah reseksi tumor.

Kata kunci: Gejala Klinis, Terapi Tumor, Tumor *Carcinoid* Paru

Carcinoid Tumours of The Lung

Abstract

Pulmonary *carcinoid* tumors are included in neuroendocrine tumors that are divided into different types and atypical types in terms of prognosis. According to data from the Ministry of Health RI 2007, cases of bronchial and pulmonary cancer in hospitalized patients amounted to 5.8% of all types of cancer. Of all lung cancers, 1-2% are *carcinoid* tumors in which most are TC type. Pulmonary *carcinoid* tumors generally occur at younger ages less than 40 years with the same incidence between men and women. TC does not have p53 mutations or abnormalities of BCL2 and BAX expression, whereas AC indicates the presence of 20-40% p53 mutations and 10-20% BCL2 and BAX expression abnormalities. Clinical symptoms are largely asymptomatic and are generally a symptom of bronchial obstruction. Therapy of the tumor is resection with a good enough prognosis. There are four categories of NETs: *typical carcinoid* (TC), *atypical carcinoid* (AC), *large cell neuroendocrine carcinoma* (LCNC), and *small cell lung carcinoma* (SCLC). *Typical carcinoid* should be distinguished from the *atypical* because the prognosis is generally better than *Athypical* even though there is metastasis to the KGB. To help differentiate *carcinoid* tumors with non-neuroendocrine tumors, immunohistochemicals are used, one of which is sensitive and specific MAP-2. The prognosis is quite good after tumor resection.

Keywords: Carcinoid Tumours of The Lung Clinical Symptoms, Tumours Therapy

Korespondensi: dr. Rizki Hanriko, SpPA. Bagian Anatomi-Histologi-Patologi FK UNILA, 081383665558, email-rizki.hanriko@gmail.com

Pendahuluan

Tumor *carcinoid* merupakan neoplasia yang tumbuh dari sel neuroendokrin yang normal ada di epitel bronkus. Terdapat dua sub tipe tumor *carcinoid* paru, yaitu *typical carcinoid* (TC) dan *atypical carcinoid* (AC). Tumor *carcinoid* terjadi pada 1-2% dari semua keganasan paru, disebabkan adanya mutasi genetik dan tidak terdapat hubungan dengan faktor luar. Tumor *carcinoid* paru umumnya terjadi pada usia muda kurang dari 40 tahun dengan kejadian yang sama antara pria dan wanita. Gejala klinis sebagian besar asimtomatik dan umumnya berupa gejala obstruksi bronkus. Terapi tumor adalah reseksi dengan prognosis cukup baik.¹⁻⁴

a. Epidemiologi

Angka kejadian tumor *carcinoid* paru adalah 1-5% dari semua tumor paru, 1-2% dari semua keganasan paru. Tumor *carcinoid* paru umumnya terjadi pada usia muda kurang dari 40 tahun dengan kejadian yang sama antara pria dan wanita. Tidak terdapat hubungan dengan rokok dimana sekitar 20-40% dapat ditemukan pada penderita yang tidak merokok.⁴ Sebagian besar tumor tumbuh sentral di daerah bronkus utama dan bronkus segmental berupa TC (80-90%) sedangkan AC biasanya terdapat di daerah perifer paru (10-20%).^{3,4,7,8,11}

b. Etiologi dan Patogenesis

TC tidak mengalami mutasi p53 atau abnormalitas ekspresi BCL2 dan BAX, sedangkan AC menunjukkan adanya 20-40% mutasi p53 dan 10-20% abnormalitas ekspresi BCL2 dan BAX. Tumor karsinoid juga menunjukkan adanya mutasi gen MEN-1 dan ketiadaan produk protein menin pada lokus kromosom 11p13. Beberapa tumor juga ditemukan adanya *loss of heterozygosity* (LOH) pada kromosom 3p, 13q14 (RB1), 9p dan 5q22 yang lebih banyak ditemukan pada AC.^{3,4}

c. Patologi

Secara makroskopis tumor *carcinoid* baik TC maupun AC keras, berbatas tegas berwarna coklat kekuningan.^{2,3} Pada TC tipe sentral lesi intrabronkial bentuknya polipoid dan dilapisi mukosa yang intak, diameter 3-4 cm tumbuh ke tengah lumen membentuk *collar-button lesion*.^{1-4,7,8} Pada TC tipe perifer lesi subpleura, solid dan noduler tidak berkapsul, abu-abu kecoklatan.^{1-4,7,8}

Secara mikroskopis TC tipe sentral memiliki variasi pola pertumbuhan, yaitu organoid, trabekula, insular, *palisading*, *ribbons* dan jarang tipe *rosette-like arrangement* maupun pseudoglandular. Sel-sel uniform, kecil dengan inti bulat oval di tengah, kromatin dengan granula halus dan *sitoplasma moderate eosinofilik* dengan anak inti yang tidak terlalu jelas. Stroma mengalami sklerotik atau hialinisasi dan bisa terjadi fokal kalsifikasi/osifikasi.^{1-4,7,8}

Pada TC tipe perifer, massa tumor berupa sel-sel bentuk spindel yang tersusun menyerupai otot polos, namun tidak beraturan dan terdapat polimorfisme inti.^{1-4,7,8} Secara mikroskopis AC memiliki semua pola pertumbuhan TC, tetapi memiliki gambaran atipia berupa mitosis 2-10/10 HPF dan nekrosis.^{1,4,12}

d. Sitologi

Pada tipe TC sel-sel tersebar dan berkelompok kecil, uniform, kadang membentuk *flat sheets* dan *cluster* membentuk struktur seperti kelenjar. Inti uniform bulat oval, kromatin "*salt and pepper*", sitoplasma sedang oval, basofilik dan biasanya bergranuler, anak inti kecil dan halus. Jarang terjadi tumor *carcinoid* berupa sel spindel yang biasanya pada perifer. Pada AC ditemukan inti

polimorfi, anak inti jelas dan *cluster "rosette like acinar"* disertai gambaran *palisading*.^{3,9,10}

e. Gejala klinis

Sebagian besar tumor *carcinoid* asimtomatik, hampir 50% ditemukan tidak sengaja saat pemeriksaan radiografi atau saat otopsi. Gejala pada umumnya berupa batuk dan hemoptisis berhubungan dengan obstruksi bronkial. Pada beberapa kasus timbul sindrom karsinoid berupa takikardi, *flushing*, bronkokonstriksi, instabilitas hemodinamik, diare dan asidosis. Pada kasus yang jarang dapat timbul sindroma cushing berupa obesitas sentral, hipertensi, mudah lelah, amenore, edema, glikosuria dan osteoporosis.¹⁻⁴

f. Diagnosis

Diagnosis ditegakkan melalui anamnesis disertai pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang seperti bronkoskopi, *rongent* dan CT scan. Pemeriksaan histopatologis diperlukan untuk memastikan diagnosis.¹⁻⁴

Pada spesimen yang sedikit dari bronkoskopi dan FNA sulit untuk membedakan TC dan AC sehingga perlu spesimen yang lebih besar. AC didiagnosis banding dengan *small cell lung carcinoma* (SCLC).¹¹ Tumor *carcinoid* tipe pseudoglandular didiagnosa banding dengan *adenocarcinoma* dan *mucoepidermoid carcinoma*.³ Tipe organoid didiagnosa banding dengan paraganglioma³, tipe spindel dengan tumor *mesenchymal*.^{3,7,12} dan tipe epitelial didiagnosa banding dengan metastasis karsinoma payudara dan karsinoma prostat.^{3,7,12}

g. Terapi

Terapi tumor *carcinoid* adalah reseksi dengan pembedahan.¹⁻⁴

h. Prognosis

Prognosis tumor *carcinoid* tergantung dari ukuran dan subtipe tumor. TC memiliki prognosis lebih baik dari AC walaupun terdapat metastase ke KGB. Tumor dengan ukuran lebih dari 3,5 cm memiliki prognosis yang lebih buruk. 5YSR dan 10YSR pada TC mencapai 91-98% dan 82-95% sedangkan pada AC mencapai 61-73% dan 35-59%.³

Isi

Menurut data Depkes RI 2007, kasus kanker bronkus dan paru pada pasien rawat

inap sebesar 5,8% dari seluruh jenis kanker.¹³ Dari semua kanker paru, 1-2% merupakan tumor *carcinoid* dimana yang terbanyak adalah tipe TC.^{1,3,7}

Tumor *carcinoid* termasuk dalam *neuroendocrine tumours* (NETs). Tumor *carcinoid* berasal dari stem sel primitif pada dinding *gut* sehingga bisa terlihat pada berbagai organ termasuk paru. Tumor *carcinoid* paru berasal dari lapisan endoderm, tumbuh dari stem sel epitel bronkus yang dikenal sebagai sel kulchitsky. NETs secara umum dibagi menjadi 2 kategori. Pertama kelompok organ spesifik yang tumbuh dari organ neuroendokrin seperti kelenjar pituitari, tiroid, pankreas dan kelenjar adrenal. Kedua kelompok yang tumbuh dari sel neuroendokrin yang difus /sel kulchitsky yang tersebar di seluruh tubuh dan banyak terkonsentrasi di paru dan gastrointestinal.¹³ Tidak seperti karsinoma paru, tidak ada data yang mendukung adanya faktor lingkungan seperti toksin, rokok ataupun stimulus lain sebagai agen penyebab perkembangan tumor *carcinoid*.¹²

Menurut Ackermans 2011 terdapat empat kategori NETs yaitu *typical carcinoid* (TC), *atypical carcinoid* (AC), *large cell neuroendocrine carcinoma* (LCNC), dan *small cell lung carcinoma* (SCLC).¹ Tumor *carcinoid* paru sering asimtomatik, tumor berkembang dalam saluran udara paru secara lambat dan lambat laun akan menimbulkan obstruksi bronkus. Akibatnya dapat timbul gejala atelektasis, pneumonia berulang, abses dan bronkiektasis. Tumor *carcinoid* paru memiliki karakteristik sebagai tumor dengan vaskularisasi tinggi dan bisa menimbulkan perdarahan yang mengiritasi bronkus.³

Sebagai NETs, tumor *carcinoid* memiliki kemampuan untuk menghasilkan berbagai substansi termasuk peptida dan hormon, namun hampir semua tidak aktif (1-7%). Beberapa substansi yang dihasilkan antara lain serotonin, adrenocorticotropin hormone (ACTH), antidiuretic hormone (ADH), melanocyte stimulating hormone (MSH). Serotonin yang dihasilkan dapat menimbulkan sindrom *carcinoid*. Sindrom *carcinoid* biasanya terjadi pada kasus metastasis ke hepar (86%), namun bisa juga terjadi pada kasus *carcinoid* yang ukuran besar walau tanpa metastase. Sindrom ini dilaporkan terjadi pada 2-12% tumor *carcinoid* paru dengan gejala berupa

takikardi, flushing, bronkokonstriksi, instabilitas hemodinamik, diare dan asidosis.^{12,15}

Pada kasus yang jarang dapat timbul sindrom cushing akibat produksi ACTH oleh tumor. Kurang dari 1% tumor *carcinoid* baik TC maupun AC menghasilkan ACTH dan bertanggung jawab terhadap 1% kasus sindrom cushing secara keseluruhan.¹²

Untuk membedakan NETs dengan non NETs digunakan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) berupa petanda neuroendokrin, yaitu chromogranin, synaptophysin, CD56 dan CD57. IHK lain yang dapat digunakan adalah TTF-1 yang memiliki spesifitas tinggi untuk tumor *carcinoid* paru, sedangkan Ki67 lebih positif pada AC daripada TC.^{3,15}

Berdasarkan penelitian Liu ditemukan bahwa MAP-2 sangat sensitif dan spesifik untuk membedakan NETs dengan non NETs. Sitoskeleton tersusun atas aktin, mikrotubulus dan filamen intermediate yang saling berhubungan. *Microtubule-associated protein* (MAP) merupakan komponen utama famili protein sitoskeleton yang menjaga dan menunjang fungsi hubungan antar komponen sitoskeleton.¹⁶ MAP-2 telah diketahui tereksresi pada sel-sel yang berdiferensiasi neuronal. NETs seperti tumor *carcinoid* berasal dari diferensiasi neuroendokrin sehingga juga menimbulkan ekspresi MAP-2.^{1,16}

Tumor *carcinoid* harus dibedakan subtipeanya karena terkait prognosis. TC memiliki prognosis lebih baik dari AC meskipun terdapat metastase ke KGB. Untuk membedakan TC dengan AC perlu spesimen yang lebih besar/spesimen bedah. Secara gross AC biasanya berlokasi di perifer paru dan berukuran lebih besar (>3,5cm) dari TC. Menurut Arrigoni, AC dapat dibedakan dari TC berdasarkan (1) adanya peningkatan jumlah mitosis, dimana jumlah mitosis 2-10/2mm² atau 1-2 mitosis perlapang pandang besar, (2) area nekrosis dalam tumor, (3) area peningkatan selularitas dengan ireguler dan disorganisasi arsitektur yang biasa terdapat pada TC, dan (4) pleomorfisme dan ireguleritas inti, hiperkromatis, rasio inti-sitoplasma yang meningkat dan *prominent nucleoli*.^{2,4,12}

AC didiagnosa banding dengan SCLC karena sama-sama NETs dan gambaran atipia. Secara makroskopis SCLC berada pada bagian sentral paru walaupun kadang dapat ditemukan di perifer. Massa berwarna putih

kecoklatan, lunak, rapuh dengan nekrosis yang luas. Tumor kadang dapat menyebar sepanjang submukosa dan melingkari bronkus yang pada tahap akhir dapat menyebabkan sumbatan. Secara mikroskopis sel-sel tumor SCLC bentuk bulat, oval, jarang spindel, berukuran kecil menyerupai limfosit dengan pertumbuhan solid, bias terdapat *rosette* atau *pseudorolette* dengan membentuk struktur tubulus atau duktus dengan adanya *azzopardi* efek dan nekrosis yang luas. Sitoplasma sedikit, inti hiperkromatik, kromatin bergranul halus, anak inti tidak terlalu jelas, mitosis banyak ditemukan.^{1,2}

Small Cell Lung Carcinoma dibedakan dengan AC berdasarkan mitosis >10/10HFP (rata-rata 80/10HFP) dan area nekrosis lebih luas.^{3,7} Baik SCLC maupun AC memiliki diferensiasi neuronal sehingga IHK petanda neuroendokrin sama-sama positif, namun IHK TTF-1 dan Ki-67 dapat dijadikan patokan. Pada SCLC 85% positif TTF-1 dan 100% positif Ki-67 sedangkan AC hanya 1/3 saja yang positif TTF-1 dan 10% positif Ki-67.¹

Tumor *carcinoid* tipe pseudoglandular didiagnosa banding dengan *adenocarcinoma* dan *mucoepidermoid carcinoma*. Pada *adenocarcinoma* sel-sel tumor lebih atipia dan menghasilkan musin, *mucoepidermoid carcinoma* juga menghasilkan musin. Keduanya dapat dibedakan dengan menggunakan IHK petanda neuroendokrin dimana keduanya negatif.³

Tumor *carcinoid* tipe organoid dibedakan dengan paraganglioma menggunakan IHK CK, dimana tumor *carcinoid* positif sedangkan paraganglioma negatif.³ Tumor *carcinoid* tipe spindel didiagnosa banding dengan tumor *mesenchymal* dan tipe epitelial didiagnosa banding dengan metastasis karsinoma payudara dan karsinoma prostat. Semua diagnosa banding tidak mempunyai diferensiasi neuroendokrin, sehingga pewarnaan petanda neuroendokrin akan menghasilkan hasil negatif, ditambah pada metastase karsinoma payudara ER, PR positif dan karsinoma prostat positif pada PSA.^{3,7}

Ringkasan

Tumor *carcinoid* merupakan neoplasia yang tumbuh dari sel neuroendokrin yang normal ada di epitel bronkus. Angka kejadian tumor *carcinoid* paru adalah 1-5% dari semua tumor paru, 1-2% dari semua keganasan paru.

TC tidak mengalami mutasi p53 atau abnormalitas ekspresi BCL2 dan BAX, sedangkan AC menunjukkan adanya 20-40% mutasi p53 dan 10-20% abnormalitas ekspresi BCL2 dan BAX. Secara makroskopis tumor *carcinoid* baik TC maupun AC keras, berbatas tegas berwarna coklat kekuningan. Pada tipe TC sel-sel tersebar dan berkelompok kecil, uniform, kadang membentuk *flat sheets* dan *cluster* membentuk struktur seperti kelenjar. Sebagian besar tumor *carcinoid* asimtomatik, hampir 50% ditemukan tidak sengaja saat pemeriksaan radiografi atau saat otopsi. Diagnosis ditegakkan melalui anamnesis disertai pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang seperti bronkoskopi, *rongent* dan CT scan. Pemeriksaan histopatologis diperlukan untuk memastikan diagnosis. Prognosis tumor *carcinoid* tergantung dari ukuran dan subtipe tumor.

Simpulan

Tumor *carcinoid* paru merupakan tumor neuroendokrin yang dibagi menjadi *thypical* dan *athypical*. *Typical carcinoid* harus dibedakan dari yang *athypical* karena prognosis umumnya lebih baik dari *Athypical* meskipun ada metastase ke KGB. Untuk membantu membedakan tumor *carcinoid* dengan tumor non neuroendokrin digunakan imunohistokimia, salah satunya MAP-2 yang sensitif dan spesifik. Prognosis cukup baik setelah reseksi tumor.

Daftar Pustaka

1. Rosai J. Lung and Pleura. Dalam: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Philadelphia: Mosby year book Inc. 2011;10:386-90.
2. Beasley MB, Travis WD, Rubin E. The Respiratory System. Dalam: Rubin R, Strayer DS. Rubins Pathology Clinicopathologic Foundations of Medicine. Philadelphia: LLW. 2012;6:597-8.
3. Beasley MB, Brambilla E, Chirieac LR, Austin JHM, Devesa SS, Hasleton PhS, et al. Carcinoid Tumour. Dalam: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, Lyon. 2015;4:73 – 7.
4. Husain AN. The Lung. Dalam: Robbin SL, Cotran RS, Kumar V, Collins T.

- PathologyBasis of Disease. USA: International Edition, Saunders Elsevier. 2009;8: Hal 721 – 9.
5. Eroschenko VP. SistemSirkulasi. Dalam :Eroschenko VP. Atlas Histologi di Fiore denganKorelasiFungsional. Jakarta: EGC. 2001;9:231-45.
6. Junquera JC. Basic Hystology.USA:Mc-Graw Hill Co. 2005;11:340 – 58.
7. Farver CF, Arrosi AV. Lung and Pleura. Dalam: Cheng L, Bostwick DG (eds). Essentials of Anatomic Pathology. New York: Springer Science Bussiness Media. 2011;3:1245-8.
8. Sauster S, Mora CA. Lung. Dalam: Weidner N et al (editor). Modern Surgical Pathology. Philadelphia: Saunders. 2009;2: 374-80.
9. Melamed MR. Tumors of The Lung: Conventional Cytology and Aspiration Biopsy. Dalam: Koss LG. Koss' diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. Philadelphia: LLW. 2006;5:683-6.
10. French CA. Respiratory Tract. Dalam: Chibas ES, Ducatman BS. Cytology Diagnostic Principles and Clinical Correlate. Philadelphia: Saunders. 2009;3: 92-5.
11. Siddiqui NH, Salhadar A, Husain AN. Lung and Pleura. Dalam: Haber, Gattuso, Spitz, David. Differential Diagnosis in Surgical Pathology. Philadelphia: Saunders. 2010;2: 269-70.
12. Mancini MC, Milliken JC. Carcinoid Lung Tumors. Medscape Refference[internet]. 2011 [Diunduh 7 Juli 2016]. Tersedia dari Medscape refference. <http://emedicine.medscape.com/article/426400-overview#showall>.
13. Anonim. Depkes RI[internet]. [Diunduh 7 Juli 2012]. Tersedia dari <http://depkes.go.id/index.php/berita/pres-s-release/1060-jika-tidak-dikendalikan-26-juta-orang-di-dunia-menderita-kanker-.html>.
14. Tebbi CK, Coppes MJ. Carcinoid Tumor. Medscape Refference[internet]. 2011[Diunduh 5 Juli 2016]. Tersedia dari Medscape refference. <http://emedicine.medscape.com/article/986050-overview>.
15. Bora MK, Vithiavathi S. Primary Bronchial Carcinoid: A Rare Differential diagnosis of Pulmonary koch in Young Adult Patient, Case report. Lung India[internet]. 2012[Diunduh 2 Juli 2016];29(1):59-62. Tersedia dari Proquest. <http://search.proquest.com/docview/918992492?accountid=48290>.
16. Liu Y, Sturgis CD, Grzybicki DM, Jasnosz KM, Olson PR, Tong M et al. Microtubule-associated Protein-2: A New sensitive and Specific Marker for Pulmonary carcinoid Tumor and small cell Carcinoma. Mod Pathol[internet]. 2001[Diunduh 2 Juli 2016];14(9):880-885. Tersedia dari Proquest. <http://search.proquest.com/docview/221148216/137D09C5B963800439D/1?accou-ntid=48290>.