

Transformasi Teratoma Matur Mediastinum Menjadi Mucinous Adenocarcinoma Disertai Sitologi Sikatan Bronkus Positif

Liana, N.¹, Yenita²

¹Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah, Indonesia

²Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Indonesia

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

Abstrak

Pendahuluan: Teratoma matur adalah germ cell tumor yang paling banyak ditemukan di mediastinum yaitu 50-70%. Namun kejadian transformasi keganasan non germ cell masih sangat jarang hanya sekitar 6% dari germ cell tumor. **Laporan Kasus:** Kami melaporkan kasus pasien perempuan usia 43 tahun datang dengan keluhan sesak nafas dan massa kistik multilokular di mediastinum anterior. Pasien menjalani tindakan torakotomi eksplorasi dan eksisi tumor dengan diagnosis histopatologi teratoma matur. Sepuluh bulan setelah operasi pasien datang dengan benjolan baru di suprasternum. Biopsi massa di suprasternum menunjukkan metastasis mucinous carcinoma. Pemeriksaan CT-Scan toraks tampak adanya pulmoner metastase dari tumor mediastinum anterior (residif). Pada sitologi sikatan bronkus juga ditemukan metastase mucinous adenocarcinoma. Setelah dilakukan review pada sediaan awal ditemukan fokus mucinous adenocarcinoma dalam teratoma matur mediastinum dan radang granulomatosa ekstensif yang menandakan ruptur kista. **Kesimpulan:** Teratoma matur dapat mengalami transformasi keganasan dari komponen non germ cell. Untuk mengetahui asal komponen mucinous adenocarcinoma dibutuhkan pemeriksaan imunohistokimia CK7, CK20 dan TTF1. Pada kasus ini didapatkan CK7 positif, CK 20 negatif dan TTF1 negatif, sehingga disimpulkan komponen mucinous adenocarcinoma berasal dari teratoma matur di mediastinum yang mengalami transformasi keganasan

Katakunci — Teratoma matur, mediastinum, malignant transformation, adenocarcinoma

Abstract

Introduction: Invasive breast carcinoma is the most common malignancy in the world and in Indonesia. Invasive Mature teratoma is the most common germ cell tumor in mediastinal approximately 50-70%. However somatic type malignant transformation in mature teratoma mediastinal is extremely rare only 6% of germ cell tumor. **Case report:** We report a case of a 43 years old female presented with dyspnea and multilocular cystic mass involving the anterior mediastinal. She underwent exploratory thoracotomy and tumor excision. She was diagnosed with mature teratoma by histopathological examination, 10 months after surgery she came with a new lump in the suprasternal. A biopsy of the suprasternal mass revealed metastatic mucinous carcinoma. Computered tomography of thoraks demonstrated pulmonary metastases from anterior mediastinal tumors (residif). On bronchial brushing cytology it was diagnosed as mucinous adenocarcinoma metastases. After a review of the earlier specimen were found mucinous adenocarcinoma component in the mature teratoma and extensive granulomatous inflammation indicating rupture of cyst. **Conclusion:** Somatic type components of mature teratoma can develop malignant transformation. The origin of the mucinous adenocarcinoma component could find by immunohistochemical CK7, CK20 and TTF1. In this case, CK7 is positive, CK 20 is negative and TTF1 is negative, so it was concluded that the mucinous adenocarcinoma component was arising from mature teratoma in the mediastinal which underwent a malignant transformation

Keywords— Mature teratoma, mediastinal, malignant transformation, adenocarcinoma

I. PENDAHULUAN

Teratoma adalah *germ cell tumor* yang terdiri atas pembentukan jaringan somatik yang berasal dari dua atau tiga lapisan sel benih embrionik (ektoderm, endoderm dan mesoderm). Tumor ini lebih sering terjadi di gonad (testis dan ovarium) namun bisa juga terjadi di lokasi ekstragonad (15%) meliputi intrakranial, servikal, mediastinum, retroperitoneal, dan sakrokoksigeal.^{1,2} Insiden teratoma mediastinum jarang yaitu kurang dari 10% dari semua tumor di mediastinum, tetapi teratoma adalah *germ cell tumor* terbanyak pada mediastinum yaitu 50-70%.³

Teratoma diklasifikasikan menjadi teratoma matur dan teratoma imatur. Teratoma dapat mengalami transformasi keganasan yang berasal dari komponen *non germ cell*. Entitas ini disebut *teratoma with somatic type malignancy* yaitu *germ cell tumor* mediastinum yang disertai dengan komponen keganasan *non-germ cell* dari karsinoma atau sarkoma. Terminologi ini sesuai dengan klasifikasi *World Health Organization* (WHO) *germ cell tumor* mediastinum. *Teratoma with somatic type malignancy* muncul hingga 6% dari pasien *germ cell tumor*.⁴

Teratoma matur tidak bergejala pada 50% anak-anak dan 60% orang dewasa. Tumor tumbuh besar secara perlahan sehingga menimbulkan sedikit gejala klinis. Gejala klinis berupa nyeri dada, punggung dan bahu, dispnoe, batuk, dan demam karena pneumonia kronik. Ruptur tumor pada teratoma mediastinum lebih sering terjadi dibandingkan lokasi lain. Ruptur teratoma dapat menyebabkan efusi pleura, empiema atau tamponade jantung.³ Terjadinya ruptur tumor bisa menyebabkan penyebaran sel-sel tumor ke struktur sekitar, baik intratorakal maupun ekstratorakal.

Spesimen penyebaran tumor ke paru salah satunya diperoleh melalui sitologi sikatan

bronkus, yaitu dengan menyikat daerah yang dicurigai suatu tumor. Secara pemeriksaan sitologi, diferensiasi *mucinous adenocarcinoma* tumor primer paru dengan tumor metastase sangat sulit dibedakan. Metastase *adenocarcinoma* dari ekstrapulmonar dapat menyebar sepanjang septa alveolar yang menyerupai *bronchioloalveolar carcinoma*. Sebaliknya, kelompokan sel tumor kohesif dan derajat atipik yang bervariasi dapat ditemukan pada *mucinous adenocarcinoma* primer maupun metastase.⁵ Oleh karena itu dibutuhkan pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia untuk mengkonfirmasi diagnosis.

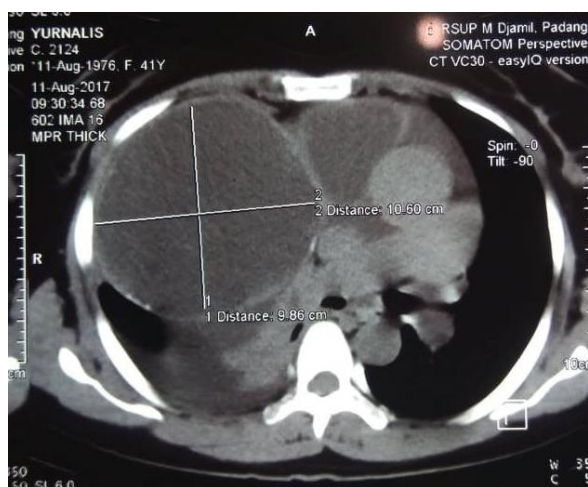
II. LAPORAN KASUS

Seorang pasien perempuan berusia 43 tahun datang ke poliklinik paru RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan keluhan utama nyeri dada yang meningkat sejak 1 bulan sebelum masuk rumah sakit. Nyeri dirasakan sampai ke punggung dan hilang timbul. Pasien juga mengalami penurunan berat badan sekitar 10 kg dalam 5 bulan ini.

Hasil pemeriksaan vital sign didapatkan tekanan darah 120/80 mmHg, frekuensi nadi 88x/menit, frekuensi nafas 24 kali/menit, suhu 37° C. Pemeriksaan fisik dada, inspeksi asimetris, dada kanan flat dari kiri (statis), pergerakan dada kanan tertinggal dari kiri (dinamis), tampak massa di suprasternal ukuran 12 cm x10 cm x 6 cm, konsistensi keras, permukaan tidak rata, terfiksir, dan terdapat nyeri tekan. Luka bekas operasi ada dan sikatrik ada. Pemeriksaan palpasi: fremitus kanan lemah dari kiri. Perkusi kanan sonor-redup. Auskultasi kanan atas–RIC IV suara nafas bronkovesikuler, rhonki tidak ada, *wheezing* tidak ada. RIC IV – bawah suara nafas melemah- menghilang.

Pasien dua tahun yang lalu sudah menjalani torakotomi eksplorasi atas indikasi tumor mediastinum. Pemeriksaan CT-Scan toraks menunjukkan adanya massa kistik

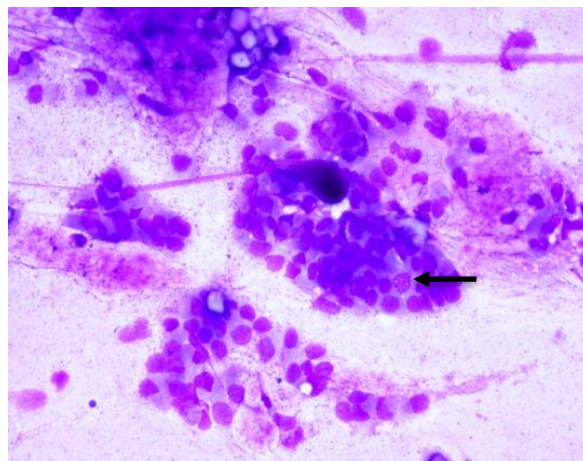
multilokular di mediastinum anterior sisi kanan, batas tegas, tepi regular, ukuran 12,8x8,2x12,9 cm (gambar 1).



GAMBAR 1. CT-SCAN THORAKS, TAMPAK MASSA KISTIK MULTILOKULAR DI MEDIASTINUM ANTERIOR

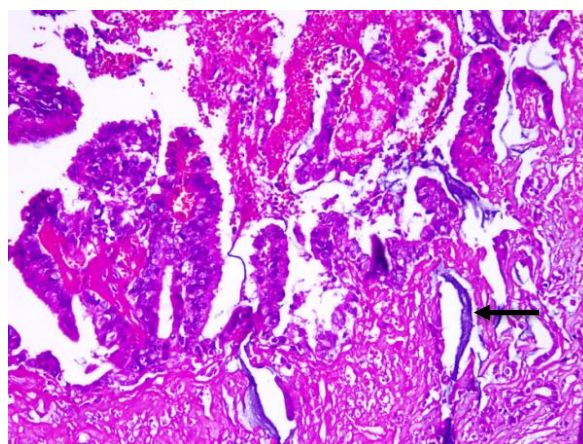
Gambaran mikroskopik menunjukkan jaringan berupa dinding kista yang dilapisi epitel kuboid, epitel kolumnar bersel goblet, adanya jaringan pankreas, folikel tiroid, jaringan lemak, dan pembuluh darah. Diagnosis berdasarkan pemeriksaan histopatologi adalah teratoma matur, tidak terdapat elemen teratoma imatur dan komponen *germ cell* lainnya.

Sepuluh bulan setelah tindakan operasi torakotomi pasien mengeluhkan muncul benjolan di dada. Benjolan berukuran 12 cm x 10 cm x 6 cm, konsistensi keras, permukaan tidak rata, terfiksir, dan nyeri. Pemeriksaan CT-scan thorax tanpa kontras mengesankan suatu tumor mediastinum anterior (residif) yang meluas ke regio sternum dengan pulmoner metastase. Selanjutnya dilakukan eksisi biopsi pada benjolan tersebut. Gambaran mikroskopis biopsi tampak kolam-kolam musin yang mengandung sel-sel tumor yang tersusun membentuk struktur glandular, lembaran dan kribriform. Sel dengan inti pleomorfik, vesikular, sebagian hiperkromatik sehingga disimpulkan suatu metastase *mucinous carcinoma*.



GAMBAR 2. SEL TERSUSUN MEMBENTUK STRUKTUR GLANDULAR DAN, KELOMPOKAN SOLID DENGAN ATIPIA INTI SEDANG, NUCLEOLI NYATA (TANDA PANAH, PEWARNAAN HE, PEMBESARAN 400X).

Massa di paru mengindikasikan untuk dilakukan bronkoskopi dan pengambilan sampel dari sikatan bronkus. Hasil sitologi sikatan bronkus menunjukkan latar belakang massa amorf kebiruan (musin) dengan sel-sel berinti pleomorfik, nukleoli nyata yang sebagian tersusun membentuk struktur glandular dan disimpulkan *mucinous adenocarcinoma* (gambar 2). Kemudian dilakukan review sediaan awal dari mediastinum dan didapatkan fokus *mucinous adenocarcinoma* (gambar 3).



GAMBAR 3. FOKUS ADENOCARCINOMA DI DINDING KISTA, STROMA JARINGAN IKAT DIINVASI SEL TUMOR (TANDA PANAH, PEWARNAAN HE, PEMBESARAN 100X).

III. DISKUSI

Mucinous adenocarcinoma pada teratoma di mediastinum berdasarkan klasifikasi WHO *germ cell tumor* mediastinum disebut *Teratoma with somatic type malignancy*. Morinaga dkk. mengklasifikasikan *germ cell tumour with somatic type malignancy* menjadi 2 jenis berdasarkan mekanisme terjadinya yaitu induksi perubahan keganasan karena kemoterapi atau radioterapi dan jenis perubahan keganasan karena perjalanan alaminya. Teratoma yang terjadi natural sangat jarang dan risiko keganasan terjadi karena teratoma matur yang dialami sudah berlangsung lama.⁶ Tumor ini terjadi pada pasien yang berusia lebih tua. Pada kasus ini pasien tidak mempunyai riwayat kemoterapi maupun radioterapi dan berusia relatif lebih tua untuk kasus teratoma yaitu 43 tahun sehingga lebih sesuai untuk mekanisme yang kedua.

Gejala klinik yang ditemukan pada pasien ini adalah nyeri dada, nyeri menjalar hingga ke punggung, sesak nafas, dan penurunan berat badan. Gejala tersebut disebabkan penekanan massa tumor ke organ sekitar dan invasi tumor ke paru dan pleura. Laporan kasus lain melaporkan gejala klinis yang sama berupa sesak nafas dan nyeri dada.⁷

Berdasarkan pemeriksaan histopatologi ditemukan jaringan matur terdiri atas 3 lapisan sel benih dengan distribusi acak. Jaringan mukosa gastrointestinal sebagian besar melapisi rongga-rongga kista. Setelah dilakukan *review* pada satu potongan tampak dinding kista dilapisi sel-sel atipik tersusun papiler dan sel-sel ini sudah menginvasi stroma jaringan ikat, sebagian berkelompok mengapung di kolam musim. Kemungkinan epitel kolumnar bersel goblet seperti jaringan di gastrointestinal inilah yang bertransformasi menjadi ganas. Komponen keganasan somatik pada pasien ini adalah *mucinous adenocarcinoma*. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa transformasi

keganasan tersering teratoma di mediastinum adalah *adenocarcinoma*.

Patogenesis transformasi keganasan pada teratoma matur masih belum jelas. Rim dkk berhipotesis sebanyak 80% kasus transformasi keganasan teratoma matur didiagnosis saat usia reproduktif sehingga teratoma matur yang tidak diangkat dalam jangka panjang dapat bertransformasi keganasan. Studi molekuler yang dilakukan sejauh ini menunjukkan bukti overekspresi p53 sebagai faktor penyebab.⁸

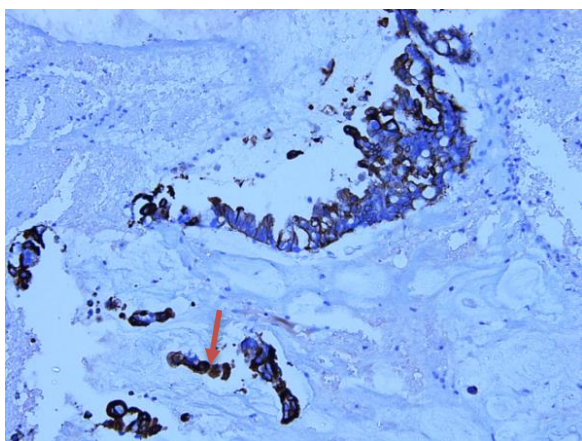
Radang granulomatosa yang ekstensif juga ditemukan dari pemeriksaan histopatologi massa di mediastinum. Radang granulomatosa ini menandakan sudah terjadi ruptur tumor. Ruptur tumor lebih sering terjadi di mediastinum dibandingkan lokasi lain, salah satu akibatnya adalah terjadinya efusi pleura. Berdasarkan hasil pemeriksaan CT-Scan thoraks pasien ini, ditemukan efusi pleura. Ruptur tumor beresiko terjadinya penyebaran tumor ke intrathorakal maupun ekstrathorakal. Pada pasien sudah terdapat penyebaran tumor ke suprasternum. Hal ini dibuktikan dari hasil histopatologi biopsi massa suprasternum menunjukkan suatu *mucinous carcinoma*.

Pemeriksaan CT-scan menemukan adanya metastase pulmoner. Konfirmasi dengan pemeriksaan bronkoskopi tampak penyempitan di trakea dan bronkus segmen posterior, kemudian dilakukan sikatan bronkus. Gambaran mikroskopik sitologi sikatan bronkus menunjukkan apusan yang relatif seluler dengan latar belakang material musin yang banyak.^{5,9} Sel-sel tumor tersebar dan berkelompok tersusun membentuk struktur *glandular* dan papiler. Sel-sel ini dengan derajat atipia bervariasi dari ringan sampai sedang, nukleoli ada yang nyata, sitoplasma banyak, pucat hingga bervakuol.¹⁰

Secara morfologi *mucinous adenocarcinoma* tidak dapat dibedakan dari mana originnya

karena mempunyai gambaran klasik yang sama di setiap organ.¹¹ *Mucinous adenocarcinoma* pada teratoma matur mediastinum mempunyai gambaran yang sama dengan di ovarium.¹⁰ Saat ini belum ada studi yang melaporkan tentang sitologi *mucinous adenocarcinoma* di mediastinum.¹² Untuk kasus yang sulit menentukan lokasi primernya dibutuhkan tambahan informasi klinis, radiologis dan pemeriksaan imunohistokimia.¹¹ Pemeriksaan imunohistokimia yang diperlukan seperti CK7, CK 20, CDX2, TTF1, dan ER/PR.

Kemungkinan keganasan ini berasal dari lokasi lain dapat disingkirkan secara klinis, radiologis dan imunohistokimia. Dari pemeriksaan CT-Scan toraks dan CT-Scan abdomen dengan kontras tidak ditemukan massa di payudara, gastrointestinal, dan pankreas. Hasil CT-scan abdomen menemukan kista kompleks di ovarium kanan berukuran 2x1,4 cm. Pasien dikonsulkan ke sub bagian ginekologi dan hasilnya tidak ditemukan kelainan.



GAMBAR 4. PEMERIKSAAN IHK, CK 7 TERPULAS POSITIF PADA SITOPLASMA SEL (TANDA PANAH).

Selain itu, juga didapatkan multipel nodul metastase basal paru kanan. Untuk menentukan nodul tersebut adalah suatu metastase atau tumor primer paru maka pemeriksaan IHK TTF1 sangat membantu. Dari pemeriksaan imunohistokimia didapatkan hasil CK7 positif, CK 20 negatif dan TTF1 negatif (gambar 4), sehingga dapat

disimpulkan nodul di basal paru adalah suatu metastase bukan tumor primer paru.

Pasien memperoleh terapi lanjutan kemoterapi dengan regimen bleomycin, etoposide dan cisplatin. Laporan kasus yang sama dilakukan kemoterapi berbasis regimen BEP (bleomycin, etoposide dan cisplatin), akan tetapi respon pengobatan tidak baik karena ditemukan nodul di mesenterik dan peritoneum setelah terapi adjuvant. Protokol kemoterapi ditukar dengan regimen FOLFIRI yang sejalan dengan histologi transformasi *adenocarcinoma*.¹³ Laporan lainnya memberikan kemoterapi kemoterapi berbasis 5-fluorouracil- (FOLFIRI) dan diperoleh respon klinis dan penyakit yang stabil.⁷

IV. KESIMPULAN

Pengambilan sampel yang adekuat terutama di bagian padat teratoma matur mediastinum pada pasien dewasa dibutuhkan untuk menyingkirkan kemungkinan keganasan. Kecurigaan yang tinggi dari pemeriksaan makroskopik dan mikroskopis diperlukan karena pemeriksaan klinis dan bahkan radiologis tidak selalu dapat memprediksi komponen ganas.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Mariah M, Malysz J. Malignant Transformation of a Teratoma Presenting with Metastasis to the Hip. *Annals of Clinical Case Reports*. 2016;1:1-3
- [2] Joshi T, Woodford P, Maiti K, Smith R, Gani J, Acharya S. Giant Retroperitoneal Teratoma Associated With Unexpected Postoperative Adrenal Insufficiency: Crh And Acth Secretion From Teratoma? *AACE Clin Case Reports* [Internet]. 2017;3(1):e8-11
- [3] Strobel P, et.al. Germ cell tumors with somatic-type solid malignancy. In *WHO Classification of tumour of the lung, pleura thymus and heart*: 4 th. Lyon; 2015. P 263-264.
- [4] Mesbahi el Omar, et.al. Chemotherapy in Patients with Teratoma with Malignant Transformation. 2007;51:1306-12.
- [5] French A.C. Respiratory Tract And Mediastinum. In. *Cytology Diagnostic Principles and Clinical Correlates*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 59-98.

- [6] Muramatsu T, Nishii T, Ohmori K, Shiono M. Mature Cystic Teratoma With Malignant Transformation to Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surgery*. 2011;91(6):1971–3.
- [7] Dechaphunkul A, Bigras G, Sawyer M. Response to 5-Fluorouracil-Based Chemotherapy in a Patient with Metastatic Colonic-Type Adenocarcinoma Arising in a Primary Mediastinal Teratoma. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2012;2012:1–5.
- [8] Rathore R, Sharma S, Agarwal S. Malignant transformation in mature cystic teratoma of the ovary: A retrospective study of eight cases and review of literature. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(2):63–8.
- [9] Ali SZ, Cibas ES. *Serous Cavity Fluid and Cerebrospinal Fluid Cytopathology*. London: Springer; 2012. p. 413–415
- [10] Orell SR, Sterrett GF. *Orell & Sterrett's Fine Needle Aspiration Cytology*. 5 th. 2012; Churchill Livingstone: p 263-265.
- [11] Davidson Ben. Ovarian/Primary Peritoneal Carcinoma. In *Serous Effusions Etiology, Diagnosis, Prognosis and Therapy*. 2012. Springer; London: p. 55-57.
- [12] D Anggraini. Analysis of Alpha Fetoprotein Levels in Hepatocellular Carcinoma Patients in West Sumatera, Indonesia. In: *International Journal of Medical Science and Clinical Invention*, 2020.7 (7), 4879-4881
- [13] Koss GL. *Tumors Of The Ovary And Fallopian Tube in Koss' Diagnostic Cytology And Its Histopathologic Bases*. 5th. 2006. Lippincott. Philadelphia. P.500-505
- [14] Lin C, Du Y, Li Y, Wang H, Chang J. Superior mediastinal mature cystic teratoma with gastrointestinal adenocarcinoma transformation : Report of a case. *Impact journals*. 2016;7(25). p. 38392-38397.