

## Peran Pulasan Imunohistokimia H3K27me3 dalam Diagnosis Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor

William Yordana, Evelina,  
Kusmardi  
Departemen Patologi Anatomi  
Fakultas Kedokteran Universitas  
Indonesia  
Jakarta

### ABSTRAK

*Malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST) adalah tumor selubung saraf perifer ganas yang berasal dari saraf perifer dan dapat juga berasal dari tumor selubung saraf perifer jinak. MPNST memiliki gambaran morfologi berupa sel kumparan dengan inti hiperkromatik, aktivitas mitosis yang tinggi dan area nekrosis geografik. MPNST merupakan tumor ganas yang sulit untuk didiagnosa dengan mengandalkan gambaran morfologi saja karena gambarannya mirip dengan gambaran tumor selubung saraf perifer lainnya sehingga diperlukan pemeriksaan imunohistokimia untuk menegakan diagnosa MPNST. Salah satu penanda yang berguna untuk menegakan diagnosis MPNST adalah H3K27me3 yang terletak dalam kompleks PRC2. H3K27me3 merupakan hasil trimetilasi dari histon H3 pada lisin 27 yang sering ditemukan menghilang pada kasus MPNST sehingga penanda ini dapat digunakan sebagai alat bantu untuk mendiagnosis MPNST. Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mempelajari peranan H3K27me3 dalam menegakan diagnosis MPNST.

**Kata kunci:** H3K27me3, *Malignant peripheral nerve sheath tumor*, penegakan diagnosis.

### PENDAHULUAN

Tumor selubung saraf perifer pertama kali diperkenalkan oleh Von Recklinghausen pada tahun 1880. Tumor ini ditandai dengan adanya diferensiasi sel Schwann. Klasifikasi tumor selubung saraf perifer berdasarkan WHO tahun 2013 dibagi menjadi 2 kelompok yaitu jinak dan ganas. Yang termasuk kelompok jinak yaitu schwannoma, melanotic schwannoma, neurofibroma, perineurioma, granular cell tumor, solitary circumscribed neuroma, ectopic meningioma, nasal glial heteropia, benign triton tumor, hybrid nerve sheath tumor sedangkan yang termasuk dalam kelompok ganas yaitu malignant peripheral nerve sheath tumor, epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor, malignant triton tumor, malignant granular cell tumor dan ectomesenchymoma.<sup>1,2</sup>

*Malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST) merupakan tumor ganas selubung saraf perifer dan dapat berasal dari tumor selubung saraf yang jinak atau pada pasien yang menderita neurofibromatosis tipe 1. Sebagian besar kasus MPNST (50%) terjadi pada pasien dengan neurofibromatosis tipe 1 (NF-1) yang ditandai dengan mutasi pada *neurofibromin 1* (NF1) sehingga menyebabkan perubahan dari fungsi awalnya. Selain itu MPNST juga dapat disebabkan oleh mutasi pada gen supresor tumor seperti TP53, CDKN2A dan amplifikasi pada reseptor tirosin kinase seperti EGFR.<sup>1-3</sup>

Kriteria yang digunakan untuk mendiagnosis MPNST antara lain tumor yang berasal dari saraf atau tumor selubung saraf jinak yang sudah ada sebelumnya dan atau secara ultrastruktur dan imunohistokimia menunjukkan diferensiasi sel Schwann.

MPNST merupakan tumor yang jarang, sekitar 5% dari seluruh sarkoma, umumnya terjadi di usia antara 20 sampai 50 tahun. MPNST yang berhubungan dengan NF-1 terjadi di usia yang lebih muda yaitu antara usia 20 sampai 40 tahun. Predileksi MPNST adalah di ekstremitas, batangtubuh, area kepala dan leher, juga sering ditemukan di nervus skiatika.<sup>1,2,4</sup>

MPNST terdiri atas sel kumparan dengan inti hiperkromatik, aktivitas mitosis yang tinggi dan area nekrosis geografik. MPNST dikategorikan menjadi 2 yaitu gambaran derajat rendah dan derajat tinggi. MPNST derajat rendah mempunyai gambaran menyerupai *neurofibroma* terdiri atas proliferasi sel-sel berbentuk kumparan dengan inti pleomorfik ringan tersusun *back to back* yang merupakan rangkaian spektrum dari *atypical cellular neurofibroma*. Secara histologi MPNST derajat tinggi ditandai oleh fenotip sel Schwann yang secara imunohistokimia ataupun ultrastruktur tidak khas.<sup>5</sup>

Tatalaksana MPNST yang paling efektif adalah dengan pembedaan, terutama untuk tumor yang masih terlokalisir. Bila diperlukan juga dapat diberikan kemoterapi neoadjuvan walaupun manfaatnya masih menjadi perdebatan. MPNST mempunyai prognosis yang buruk serta kemampuan metastasis yang tinggi, angka kesintasan 5 tahun berkisar antara 15% sampai 50%. Ukuran tumor yang besar ( $\pm 5$  cm) merupakan tanda prognosis yang buruk.<sup>2</sup>

Berdasarkan penelitian belakangan ini diketahui bahwa terdapat inaktivasi dari kompleks PRC2 pada sebagian besar kasus MPNST yang disebabkan oleh mutasi pada PRC2 subunit EED atau SUZ12. Kedua ini terjadi bersamaan dengan mutasi somatik pada CDKN2 dan *NF1* serta berkaitan dengan profil metilasi DNA yang berbeda. Selain efek yang luas pada metilasi DNA, inaktivasi PRC2 secara khusus menyebabkan hilangnya trimetilasi lisin 27 pada histon H3 (H3K27me3).<sup>4,6</sup>

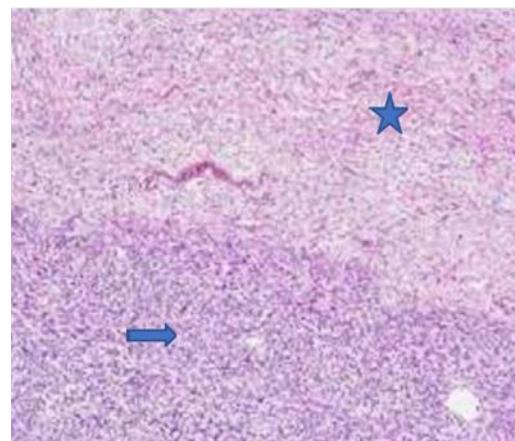
H3K27me3 adalah suatu protein yang terletak pada histon 3 dengan posisi lisin pada urutan 27 yang mengalami proses penggantian 3 gugus H+ dengan 3 gugus metil sehingga lisin akan berubah menjadi trimetil lisin. H3K27me3 merupakan produk akhir dari proses katalisis kompleks PRC2 sehingga apabila terjadi mutasi pada kompleks tersebut maka akan menyebabkan perubahan juga pada H3K27me3. Pada kasus MPNST diduga terjadi mutasi pada

kompleks PRC2 sehingga diharapkan penilaian ekspresi H3K27me3 dapat membantu menegakkan diagnosis MPNST.<sup>4,6</sup>

Hilangnya metilasi dapat dibuktikan dengan pulasan imunohistokimia. Banyak studi sebelumnya telah mendukung penggunaan H3K27me3 dalam menegakkan diagnosis MPNST dari tumor lain yang mempunyai gambaran serupa. Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk mempelajari peran H3K27me3 dalam menegakkan diagnosis MPNST.<sup>6,7</sup>

### Onkogenesis MPNST

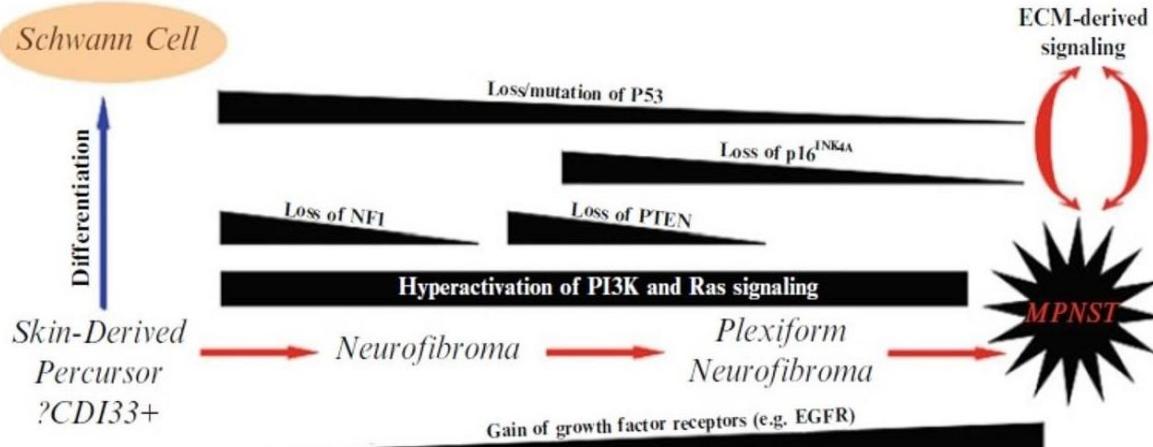
Terdapat sekitar 10% dari penderita neurofibromatosis tipe 1 yang bertransformasi menjadi MPNST. Untuk membedakan antara *benign neurofibroma* dengan MPNST pada pasien dengan NF-1 dapat menggunakan *fluorodeoxy-glucose-positron emission tomography* (FDG-PET). NF-1 memiliki karakteristik area hiperpigmentasi (*café au lait spots*) dan *neurofibroma* yang multipel. MPNST terdiri atas sel-sel berbentuk kumparan yang tersusun berjaras dengan area hiposeluler dan hiperseluler, terdapat pleomorfisme inti serta peningkatan aktivitas mitosis. Adanya komponen *heterologous* seperti otot seran lintang, tulang, dan tulang rawan dapat ditemukan pada 15% dari tumor. Adanya komponen *heterologous* ini menandakan prognosis yang lebih buruk. Diagnosis tumor ini hanya dilakukan dengan mengenali morfologi dari sel Schwann, tidak ada penanda molekular atau imunohistokimia yang spesifik untuk MPNST.<sup>2,8</sup>



Gambar 1. Batas yang jelas antara *neurofibroma* (bintang) dengan MPNST derajat rendah (panah biru).<sup>3</sup>

Mekanisme penyebab pasti timbulnya MPNST masih menjadi perdebatan hingga saat ini. Risiko MPNST 20 kali lebih besar pada individu dengan *internal plexiform neurofibroma*. Pada *plexiform neurofibroma* dan MPNST didapatkan kehilangan NF-1 secara bertahap dan terjadi penumpukan mutasi TP53. Sel Schwann yang mengalami mutasi kehilangan kedua alel NF-1

dapat menyebabkan terjadinya *neurofibroma dermal fokal*. Terdapat beberapa faktor yang diduga dapat menyebabkan diferensiasi sel Schwann menjadi MPNST yaitu mutasi dari P53, kehilangan p16<sup>INK4A</sup>, kehilangan NF-1, kehilangan PTEN, hiperaktivasi dari PI3K dan pensinyalan RAS, dan peningkatan reseptor faktor pertumbuhan.<sup>9</sup>

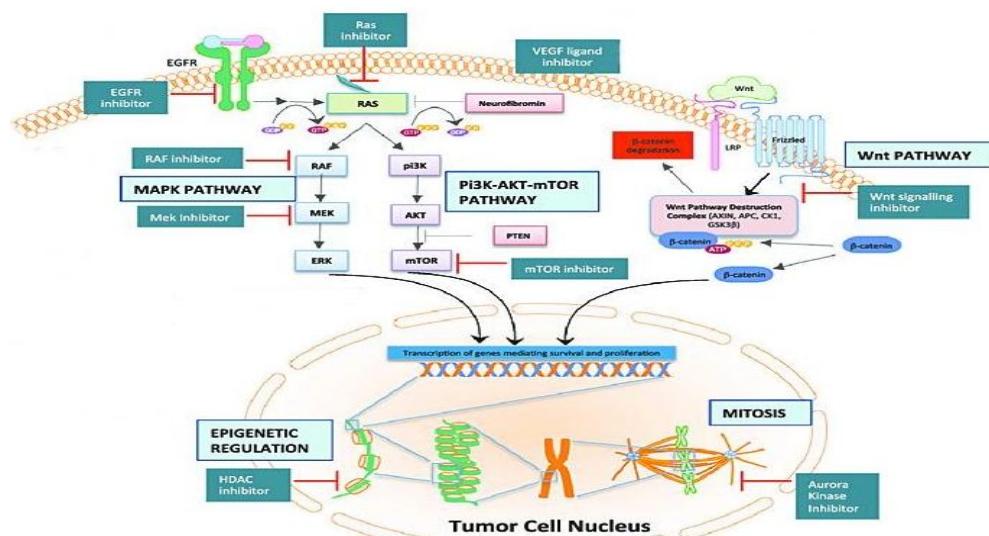


Gambar 2. MPNST. Hilangnya NF1 pada prekursor dari kulit yang diduga mengandung sel CD133+ dapat berubah menjadi *neurofibroma*. Kehilangan *tumor suppressors gene* (PTEN, P53, p16<sup>INK4A</sup>) dan hiperaktivasi dari pensinyalan reseptor faktor pertumbuhan (EGFR) dapat menyebabkan perubahan *neurofibroma* menjadi *plexiform neurofibroma*, yang dapat berubah menjadi MPNST apabila mengalami transformasi maligna.<sup>9</sup>

Sekitar 5% sampai 10% pasien NF-1 yang mengalami kehilangan total gen *neurofibromin 1* memiliki risiko tinggi untuk menderita MPNST. Kelainan pada NF-1 diduga bekerja melalui mekanisme *Knudson two hit hypothesis* yang menyatakan bahwa suatu fenotip dapat terekspresi setelah terjadi kelainan pada 2 alel. Selain itu dari penelitian yang lain diketahui bahwa inaktivasi dari p16<sup>INK4A</sup> dapat ditemui pada MPNST sporadis dan MPNST yang berhubungan dengan NF-1 dengan delesi homozigot mencapai 50%. Delesi dari kromosom 9p21.3 paling sering terjadi pada kasus MPNST. Kehilangan dari p16<sup>INK4A</sup> dan p14ARF menyebabkan tingkat survival yang lebih buruk.<sup>9</sup>

MPNST memiliki kariotipe yang kompleks secara rata-rata terdapat 18 penyimpangan pada tiap tumor. Mutasi TP53 lebih sering ditemukan pada MPNST sporadis sedangkan pada NF-1 yang berhubungan dengan MPNST mengekspresikan EGFR, Raf, jalur PI3K/AKT secara berlebihan. Pada MPNST juga ditemui kondisi dimana terdapat kehilangan

ekspresi PTEN melalui proses metilasi yang tidak dijumpai pada *neurofibroma* atau jaringan nervus normal. MPNST diduga mengalami disregulasi dari hiperaktivasi reseptor tirosin kinase yang disertai gangguan regulasi PTEN atau NF-1.<sup>2,9</sup> Terdapat 3 jalur yang dianggap penting dalam proses tumorigenesis MPNST, yaitu jalur RAS-MEK-ERK, jalur PI3K-Akt-mTOR, dan jalur Wnt-β-katenin. Pada jalur PI3K-Akt-mTOR terdapat kehilangan ekspresi dari PTEN pada pasien MPNST. Terjadi proses metilasi pada promotor PTEN yang menyebabkan hiperaktivasi dari pensinyalan Akt-mTOR. Bila terdapat inhibisi mTOR akan menyebabkan inhibisi dari pertumbuhan MPNST. Pada jalur RAS-MEK-ERK bila terjadi inhibisi MEK maka akan menyebabkan hambatan pertumbuhan MPNST. Pada jalur Wnt-β-katenin diketahui bahwa aktivitas Wnt-β-katenin dapat menginduksi proliferasi dari sel Schwann pada manusia dan hilangnya β-katenin dapat menekan viabilitas dari galur sel MPNST.<sup>2,9</sup>



Gambar 3. Beberapa jalur yang dapat menyebabkan timbulnya MPNST.<sup>2</sup>

Pada MPNST terjadi kehilangan fungsi dari gen NF-1 yang bertugas mengkode neuro-fibromin. Apabila terjadi kehilangan neurofibromin maka akan terjadi hiperaktivasi dari pensinyalan Ras yang berperan dalam MPNST melalui *Ras-GTPase activating protein* (GAP) dimana RAS-Gap ini berfungsi sebagai regulator negatif pada RAS. Kehilangan fungsi dari NF1 menyebabkan pensinyalan protein kinase dan PI3K secara terus menerus.<sup>10-12</sup>

Pada MPNST terdapat penyimpangan pola ekspresi pada beberapa komponen siklus sel seperti TP53, CDKN2A dan RB1 dimana fungsi dari TP53 dan RB1 akan menghilang dan terdapat delesi dari CDKN2A. Terdapat amplifikasi dari EGFR, ERBB dan c-KIT. Selain itu terdapat 4 onkogen yang mengalami mutasi yaitu BRAF, KRAS, NRAS dan PDGFR- $\alpha$ . Pada MPNST yang berhubungan dengan NF1 terjadi peningkatan aktivitas dari MAPK. Gen RASSF1A bertugas mengkode protein yang menirukan protein efektor RAS yang mempunyai peranan dalam regulasi, apoptosis, dan stabilitas dari mikrotubulus. Peranannya itu dilakukan melalui proses *scaf fold protein* dan modulasi polimerisasi mikrotubulus. Terjadi proses penghambatan dari gen supresor tumor RASSF1A melalui proses hipermetilasi.<sup>11-12</sup>

Berdasarkan penelitian oleh Danielsen *et al.* diketahui bahwa promotor RASSF1A terdapat pada 52% sampel pasien MPNST. Terdapat hubungan kuat antara hipermetilasi

dengan penurunan ekspresi gen RASSF1A sehingga diduga hipermetilasi berperan dalam penurunan kadar RASSF1A pada kasus MPNST. Pada pasien MPNST yang berhubungan dengan NF1 diketahui bahwa pasien dengan RASSF1A yang mengalami metilasi mempunyai prognosis yang lebih buruk jika dibandingkan dengan yang tidak termetilasi.<sup>12</sup>

#### Hubungan antara H3K27me3 dengan MPNST

Protein *polycomb group* (PcG) pertama kali diidentifikasi sebagai repressor dari gen homeotic (Hox) pada *Drosophila melanogaster*. Sebagian besar protein PcG merupakan bagian dari kompleks *polycomb repressor complexes* (PRC). Diketahui terdapat 2 kompleks utama dari PRC yaitu PRC1 dan PRC2. PRC2 terdiri dari 3 komponen utama PcG yaitu *Enhancer of Zeste 2* (EZH2) atau EZH1, *Suppressor of Zeste 12* (SUZ12) dan *Embryonic Ectoderm Development* (EED) yang mempunyai peranannya masing-masing.<sup>13</sup>

Peranan dari EZH1 atau EZH2 adalah dalam aktivitas katalitik, menginduksi mono, di dan trimetilasi dari histon 3 pada lisin 27 (H3K27). H3K27me3 bertindak sebagai tempat *docking* untuk subunit protein domain chromobox (CBX) yang akan mengkatalisis monoubiquinasi H2A pada K119 (H2A-K119Ub) sehingga terjadi pemanatan polinukleosom yang akan menyebabkan represi transkripsi melalui aksesibilitas dari faktor

transkripsi dan mesin *remodeling* kromatin.<sup>13</sup>

Protein PcG memediasi proses *gene silencing* dengan cara memodifikasi ekor histon dan mengubah struktur kromatin. Kompleks PRC2 mengkatalisis proses trimetilasi dari histon H3 pada lisin 27 atau lebih dikenal dengan nama H3K27me3 yang merupakan tanda epigenetik dari kromatin yang terepresi. PRC2 juga bertanggung jawab untuk deposisi dari tanda mono dan dimetil pada H3K27. Akan dihasilkan H3K27me1 yang terakumulasi dalam gen yang ditranskripsi secara aktif, H3K27me2 yang meresap pada seluruh domain kromatin yang besar. H3K27me3 merupakan produk metilasi histon yang terjadi di inti histon bagian ujung terminal asam amino H3. Kompleks PRC2 akan memediasi proses trimetilasi dari histon 3 pada lisin 27 melalui aktivitas histon metil transferase. Pada histon 3 dari asam amino lisin dengan posisi residu asam amino ke 27 terjadi proses penambahan 3 gugus metil yang akan menghasilkan H3K27me3. H3K27me3 yang merupakan produk akhir dari katalisis PRC2 dimana H3K27me3 akan berinteraksi dengan EED yang selanjutnya menstimulasi aktivitas metil transferase dari PRC2 dimana proses ini akan menyebabkan represi dari H3K27me3.<sup>7</sup>

Penegakan diagnosa secara definitif berdasarkan pemeriksaan histologi pada kasus MPNST merupakan suatu tantangan tersendiri karena gambaran morfologi MPNST yang tidak spesifik. Pada MPNST ditemukan mutasi pada salah satu komponennya yaitu inaktivasi PRC2. Perubahan ini disebabkan oleh mutasi yang terjadi pada EED atau SUZ12 sehingga menyebabkan mereka kehilangan fungsinya untuk mengkode PRC2 yang akan menyebabkan hilangnya trimetilasi histon H3 pada lisin 27 atau selanjutnya akan disebut sebagai H3K27me3. Peristiwa hilangnya H3K27me3 dapat digunakan sebagai penanda spesifik untuk mendiagnosis MPNST.<sup>4,14</sup>

Mutasi yang menyebabkan kelebihan atau kehilangan fungsi dari PRC2 pada kanker mengindikasikan keseimbangan dari aktivitas policomb penting untuk homeostasis selular. PRC dapat mempengaruhi transformasi maligna melalui 3 mekanisme yaitu regulasi dari ekspresi *tumor suppressor gene* (TSG), mempengaruhi respon kerusakan DNA dan melalui efek dari ketaatan replikasi DNA.<sup>13</sup>

Berdasarkan penelitian oleh Otsuka, et al. diketahui sekitar 65,5% dari pasien MPNST

mengalami kehilangan dari H3K27me3 dimana sekitar 34,5% mengalami kehilangan total dan 31% mengalami kehilangan parsial. Pada pasien yang mengalami kehilangan total dari H3K27me3 didapatkan prognosis lebih buruk jika dibandingkan dengan pasien yang mengalami kehilangan parsial dari H3K27me3 ataupun tidak mengalami kehilangan H3K27me3. Pasien MPNST yang disertai keganasan derajat tinggi mempunyai prognosis lebih buruk dibandingkan dengan keganasan derajat rendah. Berdasarkan penelitian oleh Pietro Granada, et al. diketahui 69% dari total kasus MPNST mengalami kehilangan ekspresi H3K27me3 dimana 62% mengalami kehilangan total, 7% mengalami kehilangan sebagian dan 31% tetap terdapat ekspresi H3K27me3.<sup>5,14,15</sup>

Pada penelitian oleh Mito JK, et al. ditentukan nilai *cut off* dimana H3K27me3 dinyatakan hilang bila lebih dari 95% inti sel tumor tidak mengekspresikan H3K27me3, pemeriksaan dinyatakan hilang sebagian bila 5% sampai 95% sel tumor kehilangan pewarnaan nukleus sedangkan pemeriksaan dinyatakan *retained* bila kurang dari 5% sel tumor kehilangan H3K27me3. Pada beberapa kasus keganasan lainnya, kehilangan H3K27me3 berhubungan dengan *outcome* yang lebih buruk. Berdasarkan penelitian Mito JK, et al. diketahui hanya kehilangan total dari H3K27me3 yang dapat digunakan untuk mendukung diagnosis MPNST bila dibandingkan dengan tumor dengan sitomorfologi yang mirip. Pada penelitian oleh Cleven AHG, et al. digunakan penanda berupa 0 bila ekspresi intinya negatif, 1 bila ekspresi pada inti lemah, 2 bila ekspresi pada inti sedang, 3 bila ekspresi pada inti kuat.<sup>4,15</sup>

Proses perjalanan penyakit MPNST mengalami beberapa tahapan, yang pertama adalah mutasi pada *germline* selanjutnya terjadi mutasi somatik pada gen NF1, lalu terakhir diduga terjadi mutasi pada kompleks PRC2 yang disebabkan hilangnya fungsi dari EED dan SUZ12. Mutasi pada EED atau SUZ12 ditemukan secara khusus pada sekitar 36-92% kasus MPNST sporadis, 23-70% kasus MPNST yang berhubungan dengan NF1 dan 90% kasus MPNST yang berkaitan dengan radioterapi.<sup>15</sup>

SUZ12 merupakan gen yang mengkode protein zesta homolog 12 sedangkan EED merupakan gen yang mengkode protein perkembangan ektoderm embrionik. Keduanya

merupakan protein yang bertugas untuk memodifikasi kromatin. Kombinasi antara kedua protein diatas dengan EZH1 dan EZH2 akan membentuk dan mempertahankan proses dimetilasi dan trimetilasi lisin 27 dari histon H3 yang lebih kita kenal dengan istilah H3K27me2 dan H3K27me3.

Inaktivasi dari PRC2 akan menyebabkan hilangnya H3K27me3 yang diduga dapat memicu pertumbuhan tumor. Proses inaktivasi PRC2 diduga mempunyai hubungan dengan MPNST yang berawal dari *plexiform neurofibroma* melalui jalur RAS, diduga inaktivasi ini akan meningkatkan efek mutasi dari NF1 melalui peningkatan sinyal RAS.<sup>15,16</sup>

Proses inaktivasi dari PRC2 akan menyebabkan pertumbuhan dan proliferasi sel tumor MPNST. PRC2 merupakan kompleks yang terdiri dari EED, SUZ12 dan EZH1 atau EZH2 dimana kompleks ini berfungsi untuk mengkatalisasi proses trimetilasi dari lisin 27 di histon H3 atau lebih dikenal dengan nama H3K27me3. Proses inaktivasi PRC2 juga diduga mempunyai hubungan dengan mutasi dari NF1 dan CDKN2A dimana proses inaktivasi ini akan memicu perkembangan tumor MPNST melalui jalur epigenetik. PRC2 mempunyai peranan dalam proses pemadatan kromatin, proses pembentukan heterokromatin, inaktivasi kromosom X dan supresi gen yang diperantarai policom. Inaktivasi dari PRC2 akan menghambat proses progresi dari tumor.<sup>5,16</sup>

## TUMOR SELUBUNG SARAF

Menurut WHO classification of Tumour of Soft Tissue and Bone pada tahun 2013, tumor selubung saraf dibagi menjadi jinak dan ganas.

Tabel 1. Klasifikasi tumor selubung saraf tepi berdasarkan WHO tahun 2013.<sup>1</sup>

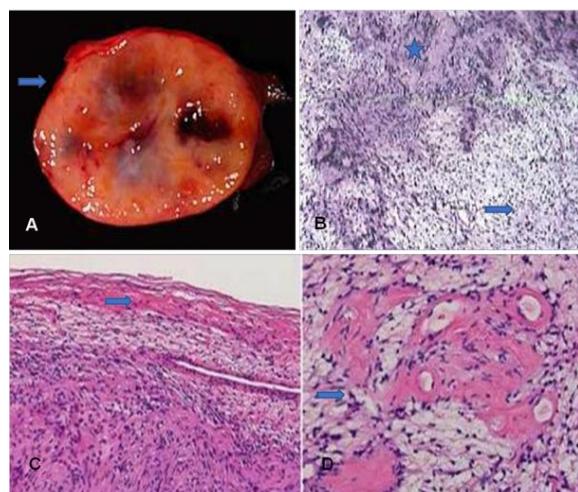
Jinak	Ganas
<i>Schwannoma</i>	<i>Malignant peripheral nerve sheath tumor</i>
<i>Melanotic schwannoma</i>	<i>Ephiteliod malignant peripheral nerve sheath tumor</i>
<i>Neurofibroma</i>	<i>Malignant triton tumor</i>
<i>Perineurioma</i>	<i>Malignant granular cell tumor</i>
<i>Granular cell tumor</i>	<i>Ectomesenchymoma</i>
<i>Dermal nerve sheath myxoma</i>	
<i>Solitary circumscribed neuroma</i>	
<i>Hybrid nerve sheath tumor</i>	
<i>Ectopic meningioma</i>	
<i>Nasal glial heterotopia</i>	
<i>Benign triton tumor</i>	

## Schwannoma

*Schwanoma* merupakan tumor selubung saraf yang seluruhnya terdiri atas sel Schwann, terbagi menjadi 2 entitas yang berbeda secara klinis, morfologi dan genetik. *Schwannoma* konvensional yang jinak dan jarang mengalami transformasi ganas. *Melanotic schwannoma* yang mempunyai sifat potensi keganasan rendah. Sekitar 90% bersifat sporadis dan soliter, sering ditemukan pada usia 40 sampai 60 tahun. Frekuensi pada laki laki dan perempuan sama.<sup>1</sup>

*Schwannoma* sering terdapat di saraf perifer kulit, jaringan subkutan sekitar kepala leher dan permukaan fleksor dari ekstremitas. Biasanya tumor ini soliter dengan permukaan yang rata dan berukuran kurang dari 10 cm. Tumor ini diliputi kapsul kecuali tumor yang berasal dari intraparenkim SSP, kulit, viscera, dan tulang. *Schwannoma* umumnya mempunyai gambaran bifasik terdiri atas sel-sel kumparan yang padat dan tersusun berjelas (Antoni A), sebagian sel tersusun palisading (badan verocay) pada bagian lain terdapat area yang lebih longgar (Antoni B). Sel-sel pada area Antoni A mempunyai sitoplasma yang banyak, batas antar sel tidak jelas dan inti berbentuk memanjang, sedangkan pada area Antoni B ditemukan kumpulan histiosit *Lipid-laden* dan pembuluh darah berdinding tebal yang mengalami hialiniasi. *Schwannoma* dengan sel-sel atipik degeneratif dan hialiniasi luas sering disebut sebagai *ancient schwannoma*.<sup>1</sup>

Pulasan imunohistokimia untuk schwannoma menggunakan antibodi S100 tampak lebih jelas di daerah Antoni A dibandingkan Antoni B. CD34 umumnya positif pada area subkapsular. Kelainan sitogenetik yang paling sering ditemukan adalah kehilangan komplit atau parsial dari kromosom 22, selain itu dapat ditemukan pula trisomi 17, mutasi NF2. *Schwannoma* umumnya jinak dan memiliki prognosis baik bila dilakukan reseksi total.<sup>1</sup>

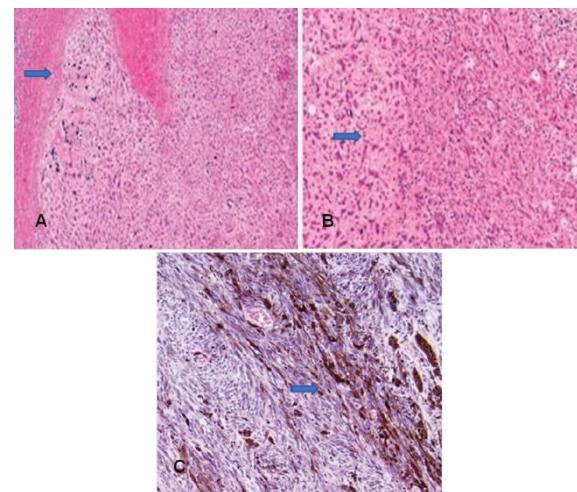


Gambar 4. A. Schwannoma (panah biru) berbatas tegas dengan daerah kecoklatan dan kista.<sup>3</sup> B. Daerah Antoni A (bintang) berselang-seling dengan daerah Antoni B (panah biru).<sup>1,3</sup> C. Gambaran kapsul (panah biru) yang berbatas tegas. D. Sering ditemukan pembuluh darah (panah biru) yang terhialinisasi.<sup>3</sup>

#### **Melanotic schwannoma**

*Melanotic schwannoma* merupakan tumor selubung saraf yang terdiri atas sel Schwann yang memproduksi melanin. Tumor ini termasuk tumor yang jarang terdapat pada orang dewasa berusia 30 sampai 40 tahun, dan lebih sering ditemukan pada perempuan. Tumor ini berasal dari nervus spinalis dan ganglia paraspinal khususnya di daerah servikal dan torakal, selain itu tumor dapat juga berasal dari traktus gastrointestinal.<sup>1,17</sup>

Sebagian besar kasus *melanotic schwannoma* berupa lesi soliter, berpigmen coklat hingga kehitaman dengan konsistensi kenyal sampai keras. Tumor ini umumnya selular, tidak berkapsul, tersusun dari sel kumparan dan epitheloid berpigmen yang membentuk sarang-sarang dengan sitoplasma eosinofilik sampai ampfofilik. Inti sel berbentuk bulat dengan *nuclear groove* yang terlihat jelas dan anak inti kecil. Pulasan imunohistokimia *melanotic schwannoma* positif terhadap S100, HMB45 dan Melan-A. Ditemukan kelainan genetik berupa amplifikasi atau delesi di 2p16. Tumor ini memiliki tendensi untuk bermetastasis.<sup>1</sup>



Gambar 5. *Melanotic schwannoma*. A. Tumor berbatas tegas (panah biru) namun tidak berkapsul. B. Sel epitheloid dan kumparan tersusun dalam fasikel (panah biru). C. Terdiri dari sel kumparan uniform dengan proliferasi fasikular disertai pigmen.<sup>8,17</sup>

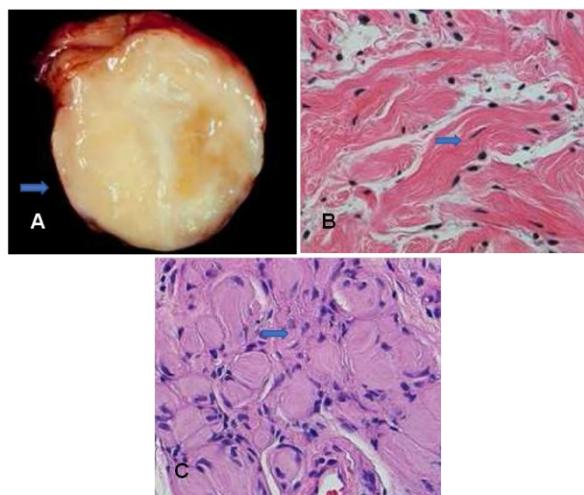
#### **Neurofibroma**

*Neurofibroma* merupakan tumor selubung saraf perifer jinak terdiri atas sel dengan diferensiasi sel Schwann, sel menyerupai perineurial, fibroblas, sel mast dan sisa-sisa axon bermielin maupun non mielin dalam matriks ekstraselular. *Neurofibroma* merupakan tumor selubung saraf perifer yang paling sering ditemukan. Tumor ini ditemukan pada usia 5 sampai 10 tahun, pria dan wanita mempunyai frekuensi yang sama. *Neurofibroma* disebabkan oleh inaktivasi gen NF1 karena hilangnya alel pada 17q.<sup>1</sup>

Predileksi yang paling sering adalah di kulit, sebagian kecil terjadi pada plexus saraf ataupun trunkus saraf utama. *Neurofibroma* merupakan massa yang *mobile*, lunak, tidak nyeri, berbentuk *hemispheric* sampai bertangkai. Gambaran makroskopis dapat dibedakan menjadi 5 jenis, yaitu: lesi nodular atau polipoid terbatas pada kulit, lesi menyerupai plak, lesi intraneural berupa lesi soliter segmental berbentuk *fusiform*, lesi fleksiform intraneural, lesi jaringan lunak difus dan fleksiform.<sup>1,3</sup>

Gambaran mikroskopis *neurofibroma* terdiri atas sel berinti kumparan tersusun longgar dengan sitoplasma sedikit, sel berukuran lebih kecil dari sel *schwannoma* dengan inti berbentuk bulat, oval dan koma diantaranya terdapat serat kolagen dan matriks mikroid. Pulasan imunohistokimia dengan antibodi S100,

kolagen IV, EMA, GLUT-1 dan CD34. Prognosis tergantung pada jenisnya. *Neurofibroma* yang terbatas pada kulit saja memiliki prognosis yang baik. *Plexiform neurofibroma* dan *solitary intra-neuronal neurofibroma* pada saraf besar merupakan lesi prekursor pada sebagian besar MPNST.<sup>1</sup>

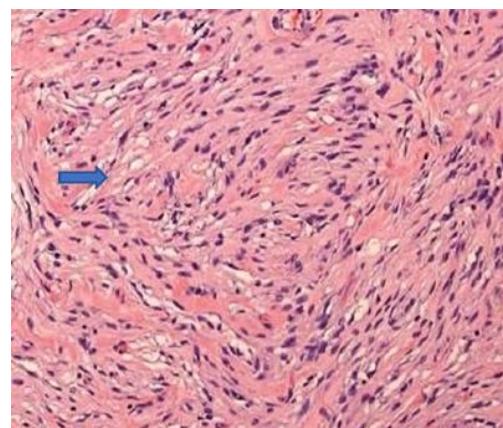


Gambar 6. *Neurofibroma*. A. Makroskopis *neurofibroma* (panah biru) berwarna kekuningan. B. Inti yang “wavy” dan kolagen berbentuk “shredded carrot” (panah biru) merupakan gambaran yang karakteristik. C. Korpuskel pseudomeissnerian (panah biru).<sup>3</sup>

### **Perineurioma**

*Perineurioma* merupakan tumor selubung saraf perifer jinak yang seluruhnya terdiri atas sel perineurial. Lebih sering pada wanita dan umumnya pada usia pertengahan. Tempat predileksi paling sering di tungkai bawah, tungkai atas dan batang tubuh. Gambaran klinis berupa massa pada lapisan subkutan dan tidak nyeri. Gambaran makroskopis menunjukkan massa berbatas tegas, tidak diliputi kapsul, permukaan berwarna pucat hingga kuning dan berukuran antara 1,5 cm sampai 10 cm.<sup>1</sup>

Pada mikroskopis tampak sel-sel tersusun membentuk pola storiform. Sel tumor berbentuk kumparan, bergelombang dengan tepi lancip, anak intinya tidak jelas dan sitoplasma bipolar, tipis. Tumor ini positif terhadap EMA, Claudin-1, GLUT1 dan CD34. *Conventional perineurioma* bersifat jinak dan jarang rekuren. *Malignant perineurioma* dapat bermetastasis namun bersifat kurang agresif dibandingkan MPNST.<sup>1</sup>

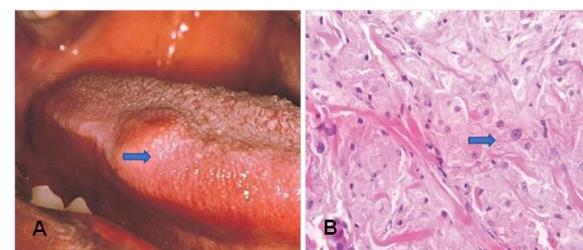


Gambar 7. *Perineurioma*. Gambaran tumor dengan pola pertumbuhan storiform (panah biru).<sup>8</sup>

### **Granular cell tumor**

*Granular cell tumor* merupakan tumor jinak dengan diferensiasi neuroektodermal yang terdiri atas sel berbentuk oval hingga bulat, berukuran besar dengan sitoplasma banyak dan bergranul. Sering terjadi pada dekade ketiga sampai keempat dan lebih dominan pada laki-laki (rasio 2-3:1). Tempat predileksinya antara lain daerah kepala dan leher, payudara dan ekstremitas proksimal. Pertumbuhan tumor ini umumnya lambat.<sup>1</sup>

Gambaran makroskopisnya unimodular, massa dengan konsistensi keras, pada pembelahan berwarna kekuningan dengan tekstur granular. Gambaran mikroskopis terdiri atas sel berbentuk oval hingga bulat tersusun membentuk sarang-sarang dan trabekula dengan sitoplasma eosinofilik bergranul. Batas selnya tidak jelas. Tumor ini positif dengan antibodi S100, CD68, NKI-C3, NSE, MITF dan TFE3 namun negatif terhadap HMB45. *Granular cell tumor* bersifat jinak, rekurensi dapat terjadi pada eksisi yang inkomplit.<sup>1,18</sup>

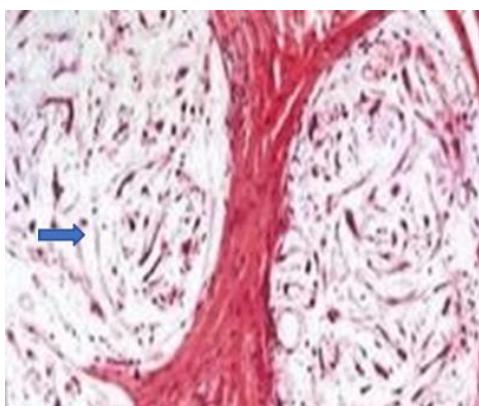


Gambar 8. *Granular cell tumor*. A. Gambaran makroskopik *granular cell tumor* pada lidah. B. Sel poligonial (panah biru) dengan inti oval terletak di tengah, sitoplasma eosinofilik dan banyak, tidak ditemukan mitosis.<sup>8,18</sup>

### Dermal nerve sheath myxoma

*Dermal nerve sheath myxoma* merupakan tumor jinak selubung saraf perifer pada kulit atau subkutis dengan pola pertumbuhan multinodular. Ditemukan antara usia 8 sampai 84 tahun dengan median 34 tahun. Frekuensi pada laki-laki sama dengan perempuan. Tempat predileksi sering pada ekstremitas terutama jari tangan.<sup>1</sup>

Gejala klinisnya berupa massa multinodular superfisial, kecil dan tumbuh perlahan. Biasanya asimptomatis namun kadang dapat disertai nyeri, ukurannya bervariasi antara 0,4 cm hingga 4,5 cm. Tumor ini berbatas tegas dengan banyak matriks mikroid terdiri atas sel Schwann berbentuk *epithelioid*, *ring like* dan *stellate* tersusun membentuk pita, sarang-sarang dan sinsitial. Pada pulasan imunohistokimia positif terhadap pada tumor ini dapat menggunakan S100, GFAP dan CD57.<sup>1</sup>

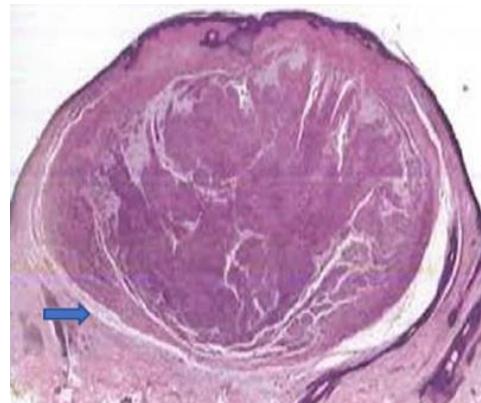


Gambar 9. *Dermal nerve sheath myxoma*. Gambaran multinodular (panah biru) dengan sedikit jaringan ikat dan multiple. Sel schwann tersusun membentuk pita dan sinsitial.<sup>1</sup>

### Solitary circumscribed neuroma

*Solitary circumscribed neuroma* merupakan tumor selubung saraf perifer jinak yang terdiri atas sel Schwann, akson dan fibroblas perineurial, sering pada usia 30 sampai 70 tahun. Tempat predileksi di kulit kepala dan leher, mukosa mulut. Makroskopis berupa nodul kecil, soliter, tidak nyeri, berwarna seperti kulit, *dome shape* dengan ukurannya kurang dari 1 cm. Mikroskopik menunjukkan tumor di dermis, berbatas tegas dengan pertumbuhan lobular, terdapat fasikel yang berisi sel Schwann dengan inti wavy dan sitoplasma memanjang. Varian fungating, fleksiform dan multilobular dapat ditemukan.<sup>1,19</sup>

Tumor ini positif terhadap S100, neurofilament, CD34 dan EMA, namun negatif terhadap GFAP. Tumor ini bersifat jinak dan biasanya tidak rekuren.<sup>1</sup>

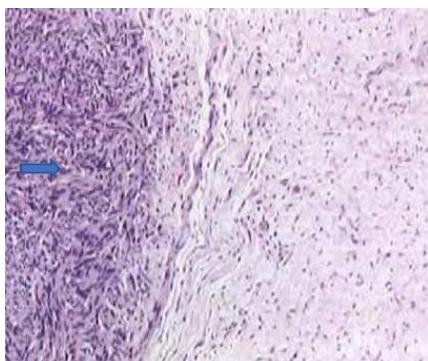


Gambar 10. *Solitary circumscribed neuroma*. Tumor (panah biru) di dermis berbatas tegas terdiri atas sel Schwann yang membentuk fasikel.<sup>1</sup>

### Hybrid nerve sheath tumor

*Hybrid nerve sheath tumor* merupakan tumor selubung saraf perifer jinak dengan kombinasi gambaran lebih dari 1 tipe konvensional (*neurofibroma*, *schwannoma*, *perineurioma*). Tumor ini jarang ditemukan. Tipe yang paling sering adalah kombinasi *schwannoma/perineurioma* (50% dari kasus yang dilaporkan). Puncak insidennya pada usia dewasa muda dengan frekuensi laki-laki sama dengan perempuan.<sup>1</sup>

Secara klinis tumor ini berupa massa yang tidak nyeri, terdapat di dermis atau jaringan subkutan. Gambaran makroskopik ditemukan tumor berbatas tegas dengan permukaan keras, berukuran 1 sampai 8 cm. Mikroskopik dari *hybrid neurofibroma/schwannoma* menunjukkan gambaran bifasik yang terdiri dari nodul *schwannoma* yang hiperselular diantara jaringan *neurofibroma* yang difus atau fleksiform. Pada kasus *hybrid schwannoma/perineurioma* dapat ditemukan pola pertumbuhan yang fasikular atau storiform. Pada tumor ini dapat ditemukan mutasi NF2. Tumor ini termasuk tumor jinak dengan tingkat rekurensi yang jarang.<sup>1</sup>

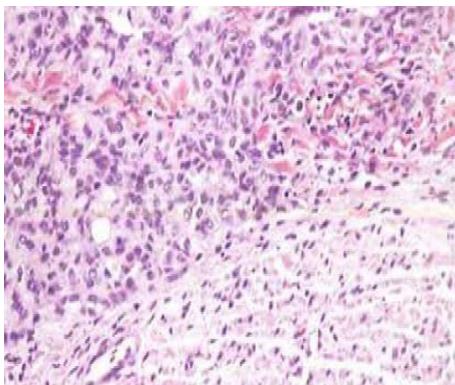


Gambar 11. Nodul schwannoma (panah biru) berbasas dalam plexiform neurofibroma.

#### **Ectopic meningioma**

*Ectopic meningioma* merupakan neoplasma meningoendotelial yang terletak diluar regio anatomic yang normalnya mengandung sel meninges seperti kompartemen intraspinal dan intrakranial. Umumnya terjadi pada usia 10 sampai 50 tahun, lebih sering pada perempuan. Tempat predileksi di kepala dan leher.<sup>1</sup>

Tumor ini mempunyai gambaran mikroskopis yang sama dengan gambaran di intrakranial. Pulasan imunohistokimia positif dengan antibodi EMA, Vimentin, dan PR.<sup>1</sup>

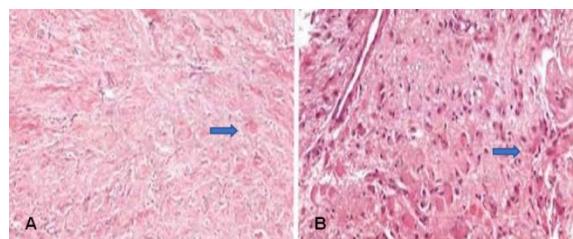


Gambar 12. *Ectopic meningioma*.<sup>1</sup>

#### **Nasal glial heteropia**

*Nasal glial heteropia* (NGH) merupakan massa jaringan neuroglial matur, heterotopik yang terisolasi dari rongga kranial. Kebanyakan kasus terjadi pada bayi yang baru lahir dengan lebih dari 90% kasus didiagnosa saat berusia 2 tahun. Laki-laki dan perempuan mempunyai frekuensi yang sama. NGH merupakan kelainan kongenital, malformasi non herediter dengan pergeseran anterior dari jaringan cerebral matur dan tidak berhubungan dengan isi intrakranial.

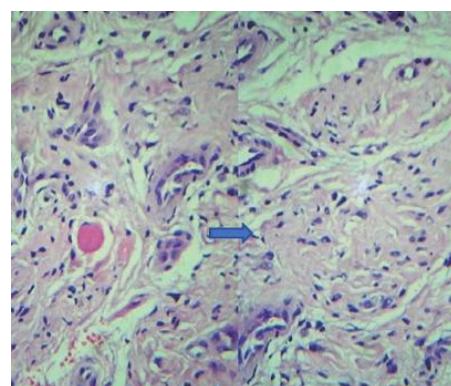
Tempat predileksi sering diluar atau sekitarnya *bridge of the nose* (sekitar 60%), kavitas nasal (sekitar 30%) ataupun keduanya (sekitar 10%).<sup>1</sup> Gambaran makroskopisnya berupa massa *polypoid* yang halus, lunak, berwarna keabuan, berukuran 1 sampai 3 cm. Gambaran mikroskopik berupa lesi tidak berkapsul, terdiri atas pulau-pulau jaringan glial yang dipisahkan oleh jaringan ikat fibrovaskular. Lesi ini positif terhadap GFAP, NSE dan S100. Pada pulasan trichrome, jaringan glial berwarna biru dan jaringan ikat berwarna merah.<sup>1</sup>



Gambar 13. *Nasal Glial Heterotopia*. A. Jaringan glial (panah biru) diantara jaringan ikat fibrosis. B. Jaringan glial dengan astrosit (panah biru).<sup>1</sup>

#### **Benign triton tumor**

*Benign triton tumor* merupakan massa intraneuronal ekspansil mengandung otot seran lintang matur diantara serabut saraf. Tumor ini seringkali dijumpai pada anak-anak. Frekuensi laki-laki dan perempuan sama. Tempat predileksi sering terdapat pada nervus skiatika atau pleksus brakialis. Gambaran makroskopis menunjukkan pembesaran saraf berbentuk *fusiform* secara multi fasikular. Mikroskopis menunjukkan gambaran yang *haphazard* otot seran lintang diantaranya serabut saraf.<sup>1,20</sup>



Gambar 14. *Benign triton tumor*. Tampak otot seran lintang (panah biru) di dalam selubung perineural.<sup>20</sup>

### Malignant peripheral nerve sheath tumor

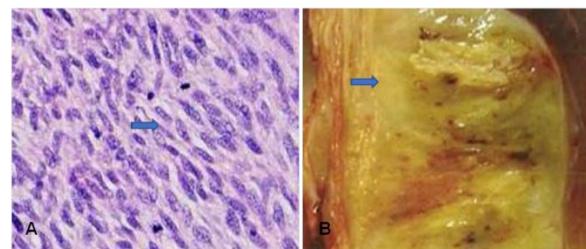
*Malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST) merupakan tumor selubung saraf perifer ganas yang berasal dari saraf perifer dan dapat juga berasal dari tumor selubung saraf perifer jinak (biasanya *neurofibroma*) atau pasien dengan neurofibromatosis tipe 1. MPNST merupakan tumor yang jarang, hanya sekitar 5% dari sarkoma jaringan lunak, ditemukan pada pasien dengan sindrom herediter NF1 (lebih dari 50% kasus MPNST), sekitar 10% disebabkan oleh radiasi dan sisanya mempunyai faktor predisposisi genetik. Pada pasien dengan NF1, jenis *plexiform neurofibroma* mempunyai angka transformasi maligna yang paling tinggi.<sup>1</sup>

MPNST sering ditemukan pada ekstremitas, badan, area kepala dan leher. Umumnya ditemukan pada pasien berusia 20 sampai 50 tahun namun kadang dapat ditemukan juga anak-anak terutama yang berhubungan dengan NF1. Laki-laki dan perempuan mempunyai frekuensi yang sama. Secara klinis ditemukan massa yang membesar, kadang disertai nyeri. Jika tumor ini melibatkan saraf maka dapat muncul gejala neuropatik seperti parestesia, kelemahan motorik atau nyeri radikular.<sup>1,8</sup>

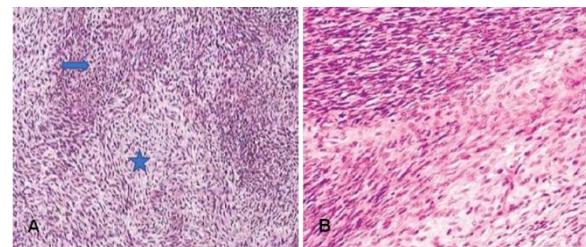
Berikut adalah tujuh kriteria menegakkan diagnosis NF-1: terdapat enam atau lebih makula *Café-au-lait* dengan diameter >5 mm pada usia prapubertas dan >15 mm pada pascapubertas, terdapat dua atau lebih *neurofibroma* dalam bentuk apapun atau satu *neurofibroma* pleksiform, terdapat bintik-bintik pada daerah aksila dan inguinal (*Crowe Sign*) merupakan tanda patognomonik, terdapat *optic glioma*, terdapat dua atau lebih nodul pada iris (*Lisch*), lesi tulang yang khas seperti displasia sfenoid atau penipisan korteks tulang panjang dengan atau tanpa pseudoarthritis, terdapat riwayat di keluarga (orang tua, saudara kandung atau anak) dengan kriteria NF-1 di atas.<sup>8</sup>

Gambaran makroskopis dari MPNST berupa massa *fusiform* berukuran besar yang melibatkan nervus besar. Ukuran tumor seringkali lebih besar dari 5 cm saat didiagnosis. Pada pembelahan penampang berwarna putih, dengan area perdarahan dan nekrosis. Gambaran mikroskopisnya bervariasi, dengan gambaran tipikal yaitu sel kumparan yang tersusun membentuk pola pertumbuhan fasikular, ditemukan juga pembuluh darah dengan gambaran hemangioperistikoma dan area hiposeluler yang berselang-seling dengan daerah hiperselular.<sup>1</sup>

Pada pasien dengan MPNST didapatkan keluhan massa yang membesar dengan cepat, dapat disertai nyeri atau kelainan neurologis seperti parestesia, kelemahan. Pasien dengan kelainan pada gen NF1 banyak ditemukan pada kasus MPNST. Sebagian besar kasus MPNST menunjukkan gambaran kariotip kompleks dengan struktur multipel dan perubahan numerik. Pada MPNST dapat terjadi kelainan gen NF1 berupa mutasi bialelik, bertambahnya lengan kromosom 7p, 8q dan 17q serta kehilangan lengan 9p, 11q, 13q, 17p. Selain itu lokasi tumor yang dalam, ukuran tumor diatas 5 cm, rekurensi lokal dan tumor derajat tinggi merupakan faktor prognostik yang merugikan.<sup>1,2</sup>



Gambar 15. MPNST. A. Sel kumparan (panah biru) dengan inti hiperkromatik yang tersusun dalam fasikel. B. Gambaran makroskopis MPNST pada saraf skiatik (panah biru).<sup>1,3</sup>



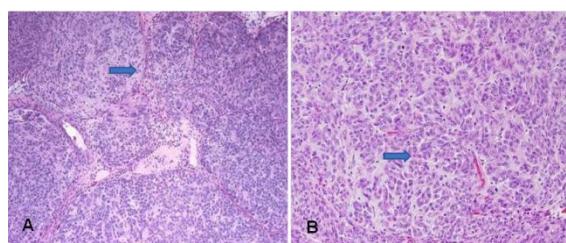
Gambar 16. A. Tumor terdiri dari area selular (panah biru) berselang seling dengan area yang hiposelular (bintang). B. Marble-like pattern.<sup>1,8</sup>

### Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor

*Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor* (EMPNST) merupakan varian dari MPNST. Tumor ini mempunyai pola pertumbuhan yang multinodular dengan stroma miksofibrotik dan fibrotik. Inti sel berbentuk bulat, oval vesikuler, anak inti nyata, sitoplasma amphofilik dan batas antas sel yang jelas. Tempat predileksi tersering di ekstremitas bawah.<sup>1,21,22</sup>

Perbedaan antara EMPNST dengan MPNST pada pemeriksaan imunohistokimia adalah positivitas S100 yang difus jika dibandingkan dengan MPNST.

dingkan dengan MPNST. Selain itu, gambaran morfologi pada EMPNST terdiri atas sel tumor berbentuk epiteloid, berbeda dengan MPNST yang berbentuk kumparan dan pada EMPNST masih ditemukan ekspresi H3K27me3.<sup>16,22</sup>

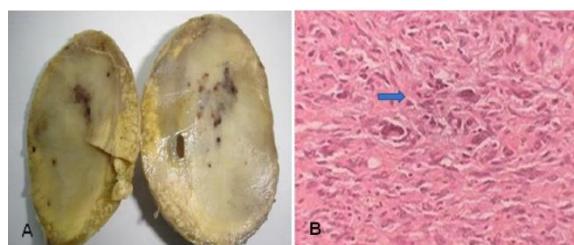


Gambar 17. EMPNST. A. Pola pertumbuhan yang multilobular (panah biru). B. Sel tumor (panah biru) tersusun dalam sarang-sarang pada stroma yang fibromiksoid.<sup>21</sup>

#### **Malignant triton tumor**

*Malignant triton tumor* merupakan MPNST dengan diferensiasi rhabdomyoblastik. Tumor ini terjadi pada sekitar 5% dari seluruh kasus MPNST. Tempat predileksinya antara lain kepala, leher, ekstremitas dan badan. Tumor ini dapat terjadi secara sporadis atau berhubungan dengan neurofibromatosis tipe 1. Pada kasus *malignant triton tumor* yang berkaitan dengan NF1 lebih sering terjadi pada laki-laki usia muda sedangkan pada kasus sporadis lebih sering terjadi pada perempuan usia lanjut.<sup>1,23</sup>

Gambaran morfologinya menunjukkan area hiposelular dan hiperselular, dengan inti berbentuk koma atau peluru di area hiposelular, tampak juga sel-sel yang tersusun palisading, pembuluh darah berdinding tebal dan sel-sel rhabdomyoblas. Tumor ini memiliki prognosis buruk. Angka kesintasan 5 tahun 5-15%, sedangkan MPNST memiliki angkat kesintasan mencapai 50-60%. Prognosis tumor triton dipengaruhi oleh lokasi, *grading* dan batas sayatan operasi.<sup>23</sup>



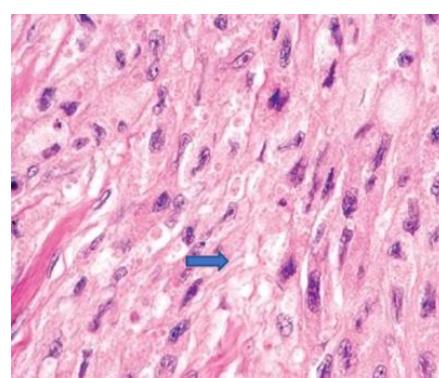
Gambar 18. *Malignant triton tumor*. A. Makroskopik tumor. B. Tumor terdiri dari sel kumparan (panah biru) dengan inti berbentuk seperti koma dan beberapa

rhabdomyoblas.<sup>23</sup>

#### **Malignant granular cell tumor**

*Malignant granular cell tumor* merupakan sarcoma derajat tinggi dengan fenotip sel Schwann terdiri atas sel granular ganas dengan inklusi lisosom pada sitoplasma. Tumor ini sangat jarang, namun apabila ditemukan sering terdapat di jaringan lunak pada paha, ekstremitas atas bagian proksimal, batang tubuh dan ekstremitas bawah. Lebih sering perempuan dengan usia rata-rata 40 tahun. Ukuran bervariasi dari 1 cm sampai 18 cm, umumnya berukuran diatas 5 cm.<sup>1</sup>

Pada gambaran histopatologik tampak sel berbentuk kumparan atau poligonal dengan sitoplasma eosinofilik dan bergranul. Tanda khas dari tumor ini antara lain gambaran morfologi yang sarkomatoid, inti vesikular disertai anak inti yang nyata, peningkatan aktivitas mitosis (>2 mitosis dalam 10 lapang pandang besar), nekrosis, pleomorfisme inti dan rasio inti sitoplasma yang tinggi. Pulasan imunohistokimia menunjukkan positivitas kuat dan difus terhadap S100 dan CD68. Rekurensi lokal, metastasis, ukuran tumor yang besar dan usia pasien yang lebih tua merupakan faktor yang dapat memperburuk prognosis.<sup>1</sup>



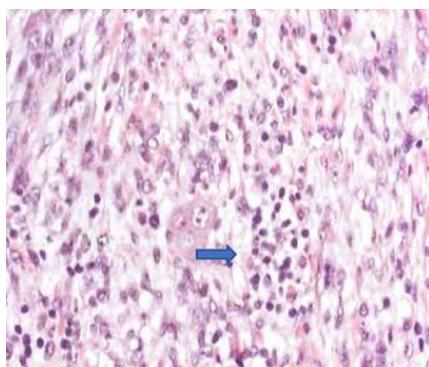
Gambar 19. *Malignant granular cell tumor* dengan inti atipia (panah biru), spindling, anak inti prominent.<sup>8</sup>

#### **Ectomesenchymoma**

*Ectomesenchymoma* merupakan tumor rabdomiosarkoma disertai komponen saraf. Tumor ini sangat jarang ditemui dan umumnya ditemukan pada anak berusia dibawah 5 tahun. Tempat predileksi di jaringan lunak paratestikular, genitalia eksternal, pelvis, abdomen, kepala dan leher. Tumor ini dapat timbul sebagai massa superfisial ataupun massa di jaringan lunak

yang dalam.<sup>1</sup>

Pada mikroskopis tampak gambaran rabdomiosarkoma dengan tipe embrional atau sel kumparan dengan komponen saraf. Pulasan imunohistokimia yang digunakan antara lain *myogenin*, *MyoD1*, *desmin*, *MSA*, *synaptophysin*, *chromogranin*, *NSE* dan *S100*. Prognosis tumor ini sama dengan rabdomiosarkoma. Tumor berukuran kurang dari 10 cm, *stage* rendah, lokasinya superfisial dan tanpa komponen rabdomiosarkoma aveolar mempunyai prognosis yang lebih baik.<sup>1</sup>



Gambar 20. *Ectomesenchymoma*. Sel ganglion berinti banyak diantaranya tampak juga rhabdomioblas primitif, *strap cell* dan serbukan limfosit.<sup>1</sup>

## RINGKASAN

*Malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST) merupakan tumor selubung saraf perifer ganas yang berasal dari saraf perifer, dapat dari tumor selubung saraf perifer jinak (biasanya *neurofibroma*) atau pasien dengan neurofibromatosis tipe 1. Diagnosis MPNST dapat ditegakkan berdasarkan gambaran histopatologik, imunohistokimia dan gambaran ultrastruktural yang mengarah pada diferensiasi sel Schwann. MPNST merupakan tumor yang jarang terjadi, hanya sekitar 5% dari sarkoma jaringan lunak. Pada MPNST ditemukan adanya inaktivasi PRC2 yang disebabkan oleh mutasi pada EED atau SUZ12 yang akan menyebabkan hilangnya trimetilasi histon H3 pada lisin 27 atau disebut dengan nama H3K27me3. Kehilangan H3K27me3 dapat digunakan sebagai penanda peningkatan ekspresi dari faktor transkripsi 15 yang diduga dapat memicu tumorigenesis. Peristiwa hilangnya H3K27me3 juga dapat digunakan sebagai penanda spesifik untuk mendiagnosis MPNST karena pada tumor sel kumparan lainnya tetap ditemukan ekspresi H3k27me3. Pada pasien yang mengalami

kehilangan total dari H3K27me3 didapatkan prognosis yang jauh lebih buruk jika dibandingkan dengan pasien yang mengalami kehilangan parsial dari H3K27me3 ataupun tidak mengalami kehilangan H3k27me3.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih saya ucapan untuk kedua pembimbing saya, dr. Evelina, SpPA(K) dan Dr. Drs. Kusmardi, MS. yang telah meluangkan waktu untuk membimbing saya hingga tinjauan pustaka ini selesai. Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada teman-teman PPDS satu angkatan, para senior, dan keluarga atas segala bentuk dukungan dan masukan selama proses pembuatan tinjauan pustaka ini. Semoga tinjauan pustaka ini bermanfaat bagi kita semua.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Antonescu CR, Perry A, Woodruff JM, Stratakis CA, Brems H, Legius E, et al. Nerve sheath tumors. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Fredrik M, editors. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC; 2013.p. 170-92.
2. Farid M, Demicco EG, Garcia R, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. Oncologist. 2014;19:193-201.
3. Rodriguez FJ, Folpe AL, Giannini C, Perry A. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. Acta Neuropathol. 2012;123:295-319.
4. Mito JK, Qian X, Doyle LA, Hornick JL, Jo VY. Role of histone H3K27 trimethylation loss as a marker for malignant peripheral nerve sheath tumor in fine-needle aspiration and small biopsy specimens. Am J Clin Pathol. 2017;148:179-89.
5. Prieto-Granada CN, Wiesner T, Messina JL, Jungbluth AA, Chi P, Antonescu CR. Loss of H3K27me3 expression is a highly sensitive marker for sporadic and radiation-induced MPNST. Am J Surg Pathol. 2016;40:479-89.
6. Pekmezci M, Cuevas-Ocampo AK, Perry A, Horvai AE. Significance of H3K27me3 loss in the diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumors. Mod Pathol. 2017; 30: 1710.
7. Jiao L, Liu X. Structural basis of histone H3K27 trimethylation by an active polycomb repressive complex 2. Science. 2015;

- 350(6258): aac4383.
8. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Enzinger and Weiss's soft tissue tumor. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2014.
  9. Durbin AD, Ki DH, He S, Look AT. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Adv Exp Med Biol.* 2016;916:495-530.
  10. Endo M, Yamamoto H, Setsu N, Kohashi K, Takahashi Y, Ishii T, et al. Prognostic significance of AKT/mTOR and MAPK pathways and antitumor effect of mTOR inhibitor in NF1-related and sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors. *Clin Cancer Res.* 2013;19:450.
  11. Sun D, Tainsky MA, Haddad R. Oncogene mutation survey in MPNST cell lines enhances the dominant role of hyperactive ras in NF1 associated pro-survival and malignancy. *Transl Oncogenomics.* 2012; 5: 1-7.
  12. Danielsen SA, Lind GE, Kolberg M, Holand M, Bjerkehagen B, Hall KS, et al. Methylated RASSF1A in malignant peripheral nerve sheath tumors identifies neurofibromatosis type 1 patients with inferior prognosis. *Neuro Oncol.* 2015;17:63-9.
  13. Veneti Z, Gkouskou KK, Eliopoulos AG. Polycomb repressor complex 2 in genomic instability and cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1657.
  14. Otsuka H, Kohashi K, Yoshimoto M, Ishihara S, Toda Y, Yamada Y, et al. Immunohistochemical evaluation of H3K27 trimethylation in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Pathol - Res Pract.* 2018;214:417-25.
  15. Cleven AH, Sanna GA, Briaire-de Bruijn I, Ingram DR, Rijn MVD, Rubin BP, et al. Loss of H3K27 tri-methylation is a diagnostic marker for malignant peripheral nerve sheath tumors and an indicator for an inferior survival. *Mod Pathol.* 2016;29:582-90.
  16. Schaefer I-M, Fletcher CD, Hornick JL. Loss of H3K27 trimethylation distinguishes malignant peripheral nerve sheath tumors from histologic mimics. *Mod Pathol.* 2015;29:4.
  17. Alexiev BA, Chou PM, Jennings LJ. Pathology of melanotic schwannoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:1517-23.
  18. Gayen T, Das A, Shome K, Bandyopadhyay D, Das D, Saha A. Granular Cell Tumor: An Uncommon Benign Neoplasm. *Indian J Dermatol.* 2015;60:322.
  19. Fernández-Crehuet P, Ruiz-Villaverde R. Solitary circumscribed neuroma: Dermoscopic clues to facilitate diagnosis. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2018;18:e116-7.
  20. Amita K, Shankar SV, Nischal KC, Basavaraj HB. Benign triton tumor: a rare entity in head and neck region. *Korean J Pathol.* 2013;47:74-76.
  21. Jo VY, Fletcher CDM. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor: clinicopathologic analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol.* 2015;39:673-82.
  22. Luzar B, Shanesmith R, Ramakrishnan R, Fisher C, Calonje E. Cutaneous epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumour: a clinicopathological analysis of 11 cases. *Histopathology.* 2016;68:286-96.
  23. Shetty PK, Baliga SV, Balaiah K. Malignant triton tumor: a rare case. *Indian J Surg.* 2013;75:362-5.