

NEUROENDOCRINE CARCINOMA PARU DENGAN PRESENTASI SINDROM VENA KAVA SUPERIOR: LAPORAN KASUS DAN TINJAUAN PUSTAKA

Pulmonary Neuroendocrine Carcinoma Presenting with Superior Vena Cava Syndrome: A Case Report and Literature Review

Desi Aliefia

Universitas Baiturrahmah

***Correspondence Author: aliefiadesi@gmail.com**

Abstract

Neuroendocrine carcinoma (NEC) is a heterogeneous group of neoplasms originating from neuroendocrine cells in the lung. High-grade subtypes such as small cell lung carcinoma (SCLC) and large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) are characterized by rapid growth, early metastasis, and a poor prognosis. Early diagnosis through minimally invasive cytology procedures such as transthoracic needle aspiration – rapid on-site evaluation (TTNA-ROSE) is crucial for management. We report a 54-year-old man, a heavy smoker, who presented with progressive shortness of breath, productive cough, hoarseness, chest pain, and night sweats. A chest radiograph revealed a mediastinal mass. TTNA-ROSE, lymph node FNA, and core biopsy demonstrated typical cytomorphology of NEC with salt-and-pepper chromatin, molding, and background necrosis. Immunocytochemistry revealed synaptophysin positivity in >50% of tumor cells. The patient underwent radiotherapy but experienced clinical deterioration on follow-up. The TTNA-ROSE procedure facilitated the early diagnosis of NEC by assessing sample adequacy and expediting additional testing. Differential diagnoses include thymic SmCC, mediastinal lymphoma, Ewing sarcoma/PNET, metastatic SmCC from other organs, and poorly differentiated NSCLC. Current therapies include platinum-based chemotherapy, immunotherapy (pembrolizumab, nivolumab), somatostatin analogs (octreotide, lanreotide), and targeted therapies such as everolimus. The prognosis for NEC remains poor, with a median survival of 12–18 months in SCLC. This case emphasizes the critical role of TTNA-ROSE and immunocytochemistry in the diagnosis of pulmonary NEC. Early diagnosis and a multidisciplinary approach are necessary to improve patient outcomes.

Keywords: neuroendocrine carcinoma, small cell lung carcinoma, TTNA-ROSE, cytology, superior vena cava syndrome

Abstrak

Karsinoma neuroendokrin paru (Neuroendocrine Carcinoma/NEC) merupakan kelompok neoplasma heterogen yang berasal dari sel neuroendokrin di paru. Subtipe high grade seperti small cell lung carcinoma (SCLC) dan large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) ditandai dengan pertumbuhan cepat, metastasis dini, serta prognosis buruk. Diagnosis dini melalui prosedur sitologi minimal invasif seperti trans-thoracic needle aspiration – rapid on-site evaluation (TTNA-ROSE) sangat penting untuk penatalaksanaan. Dilaporkan seorang laki-laki 54 tahun, perokok berat, datang dengan sesak napas progresif, batuk berdarah, suara serak, nyeri dada, dan keringat malam. Radiografi toraks menunjukkan massa mediastinum. Pemeriksaan TTNA-ROSE, FNA kelenjar getah bening, dan core biopsy menunjukkan gambaran sitomorfologi khas NEC dengan salt-and-pepper chromatin, moulding, dan latar belakang nekrosis. Imunositokimia menunjukkan sinaptofisin positif pada >50% sel tumor. Pasien sempat

menjalani radioterapi, namun mengalami perburukan klinis pada follow up. Prosedur TTNA-ROSE membantu diagnosis dini NEC dengan menilai kecukupan sampel dan mempercepat pemeriksaan tambahan. Diagnosis banding meliputi SmCC timus, limfoma mediastinum, Ewing sarcoma/PNET, metastasis SmCC dari organ lain, dan poorly differentiated NSCLC. Terapi terkini melibatkan kemoterapi berbasis platinum, imunoterapi (pembrolizumab, nivolumab), analog somatostatin (octreotide, lanreotide), serta terapi target seperti everolimus. Prognosis NEC tetap buruk, dengan median survival 12–18 bulan pada SCLC. Kasus ini menekankan peran penting TTNA-ROSE dan imunositokimia dalam diagnosis NEC paru. Diagnosis dini serta pendekatan multidisiplin diperlukan untuk meningkatkan outcome pasien.

Kata Kunci: neuroendocrine carcinoma, small cell lung carcinoma, TTNA-ROSE, sitologi, sindrom vena kava superior

PENDAHULUAN

Neuroendocrine carcinoma (NEC) paru mencakup 20–25% dari seluruh keganasan mediastinum. Berdasarkan klasifikasi WHO, NEC dibagi menjadi karsinoid tipikal, karsinoid atipikal, LCNEC, dan SCLC. SCLC dan LCNEC merupakan subtype high grade dengan pertumbuhan cepat, metastasis dini, serta prognosis yang sangat buruk (Rudin et al., 2021).

Secara sitologi, SCLC ditandai oleh sel kecil hingga sedang dengan sitoplasma sedikit, kromatin granular halus (salt-and-pepper), nukleolus tidak menonjol, serta adanya nuclear moulding. LCNEC memperlihatkan sel lebih besar, nukleolus jelas, dan aktivitas mitosis tinggi (Rekhtman et al., 2022).

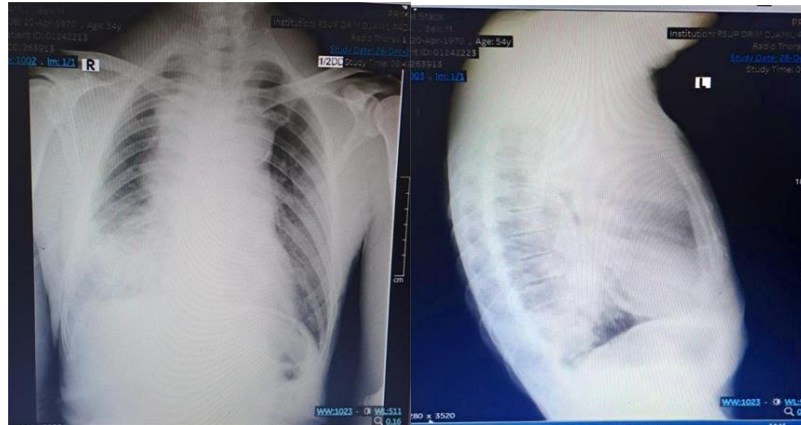
Diagnosis banding NEC antara lain limfoma mediastinum dan poorly differentiated NSCLC, terutama karena gambaran sitologi dan crush artifact yang mirip. Oleh karena itu, konfirmasi dengan imunositokimia (sinaptofisin, kromogranin A, CD56) dan penilaian indeks proliferasi Ki-67 (>50% pada NEC high grade) sangat penting (George et al., 2020).

METODE

Metode dalam penelitian ini merupakan laporan kasus sebagai berikut : Seorang laki-laki 54 tahun datang dengan keluhan sesak napas progresif, batuk berdahak, suara serak, nyeri dada kanan, dan keringat malam. Riwayat merokok 20 batang/hari selama 34 tahun. Pemeriksaan fisik menunjukkan venektasi di dada dan asimetri gerak dinding dada.

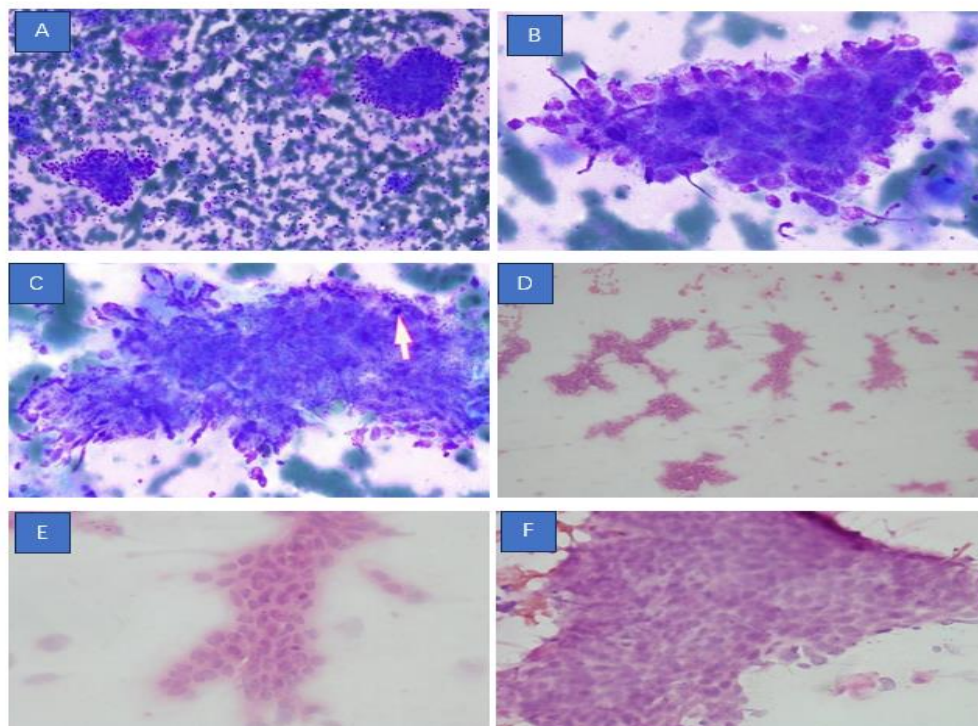
Radiografi toraks menunjukkan massa mediastinum dengan infiltrat bilateral (Gambar 1). TTNA-ROSE memperlihatkan kelompok sel tersusun moulding, kromatin salt-and-pepper, sitoplasma bergranul, dengan latar belakang nekrosis (Gambar 2). FNA kelenjar getah bening kanan dan kiri menunjukkan gambaran serupa dengan kesan metastasis NEC (Gambar 3–5). Core biopsy menunjukkan proliferasi sel kecil biru dengan crush artifact (Gambar 6).

Imunositokimia sinaptofisin positif pada >50% sel tumor (Gambar 7). Kesimpulan: NEC paru dengan metastasis ke kelenjar getah bening. Pasien sempat menjalani radioterapi tiga kali, namun mengalami perburukan klinis dan sesak pada kontrol ulang.

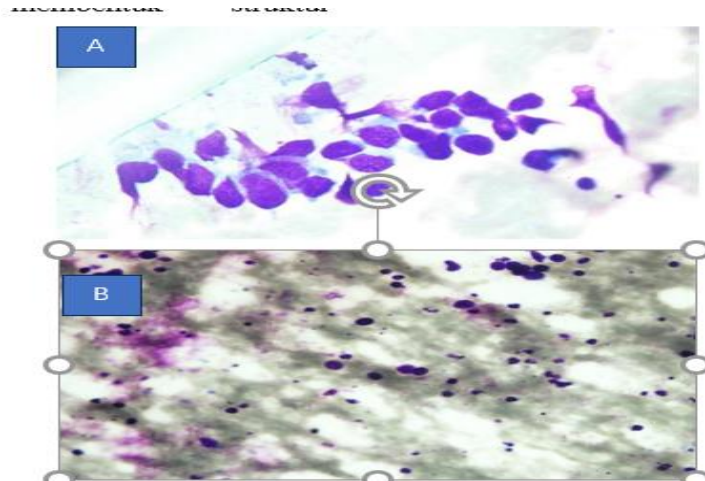


Gambar 1a: Toraks PA

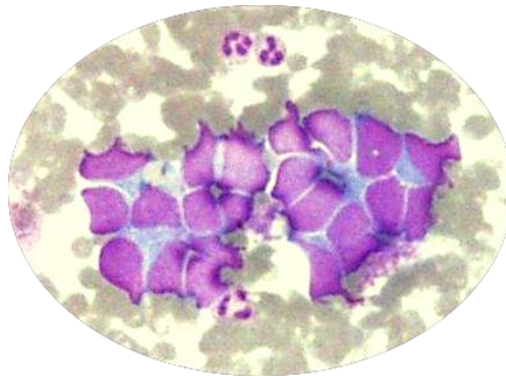
Gambar 1b: Toraks Lateral



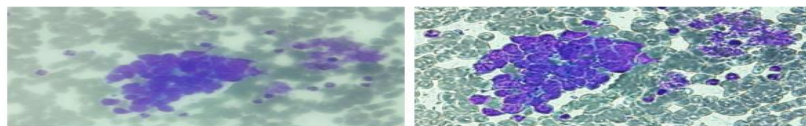
Gambar 2. Gambaran Miroskopis TTNA ROSE. A&C: tampak sebaran dan kelompokan sel-sel membentuk lembaran dengan latar belakang nekrosis dan debris seluler, A:G10x, C:HE10x. B,D&E. Sel-sel ini tersusun moulding dengan inti bulat, oval sampai elongated, hiperkromatik,sitoplasma bergranul (salt and pepper), B:G40x, D&E:HE40x. C. Gambaran mitosis (panah), G40x.



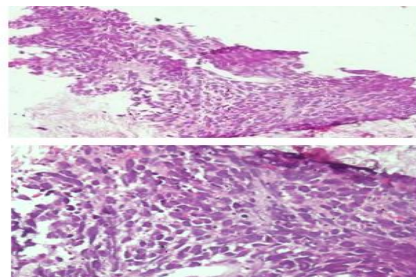
Gambar 3. Gambaran sitologi FNA KGB coli kanan, A. tampak sel-sel tersusun *moulding* dengan kromatin *salt and pepper* yang merupakan ciri khas dari NEC, B. Tampak pula sebaran sel sentrum germinal, limfosit, sel plasma, dan leukosit PMN.

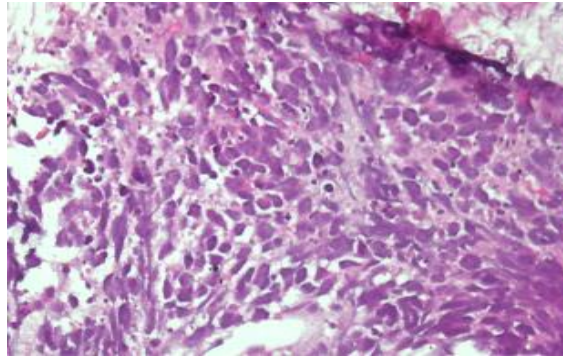


Gambar 4. Gambaran sel-sel yang *moulding* pada FNA KGB coli kiri.

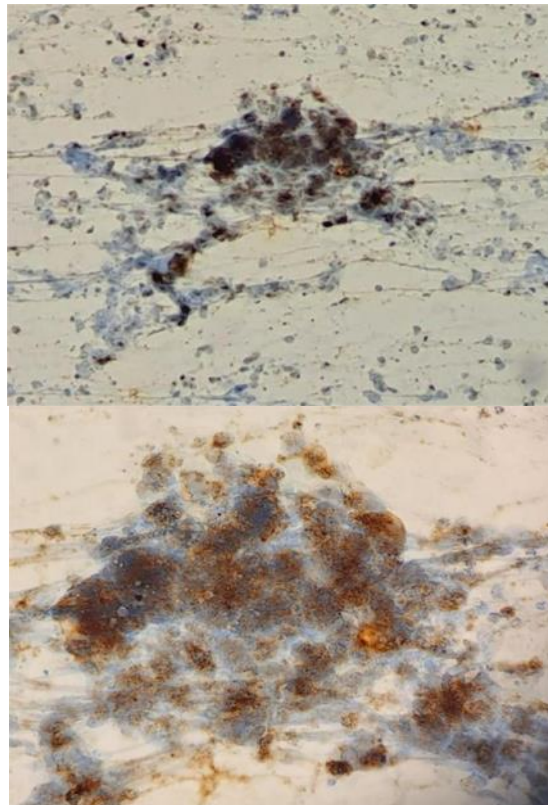


Gambar 5 Gambaran Kromatin Salt and Papper





Gambar 6. Core biopsy yang menunjukkan proliferasi sel-sel biru, inti bulat , yang tersusun moulding bulat, oval sampai spindel, membran inti iregular, sitoplasma sedikit, kromatin salt and pepper dengan adanya crush artifact. Diantaranya tampak sebulan sel apoptotik dan fokus nekrosis



Gambar 7. Pemeriksaan imunositokimia *Synaptophysin* menunjukkan hasil positif terwarnai pada lebih dari 50% sel tumor. A: perbesaran 10x, B: perbesaran 40x.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kasus ini menggambarkan NEC paru dengan manifestasi klinis sindrom vena kava superior (SVKS). Faktor risiko utama adalah merokok jangka panjang (Farago & Keane, 2018).

TTNA-ROSE terbukti bermanfaat dalam menilai kecukupan sampel dan mempercepat diagnosis. Pewarnaan Diff-Quick digunakan untuk menilai

morfologi sitoplasma, kromatin, dan debris nekrotik secara cepat (Cai & Adeniran, 2019).

Diagnosis banding NEC meliputi:

1. SmCC timus – mirip sitologi tetapi lokasi berbeda.
2. Limfoma mediastinum – biasanya usia lebih muda, konfirmasi dengan IHK CD45.
3. Ewing sarcoma/PNET – jarang pada paru, positif CD99.
4. Metastasis SmCC ekstra-pulmoner – dibedakan dengan TTF-1.
5. Poorly differentiated NSCLC – negatif terhadap marker neuroendokrin (Rossi et al., 2021).

Tatalaksana NEC high grade standar melibatkan kemoterapi cisplatin/etoposid. Imunoterapi dengan inhibitor PD-1/PD-L1 (nivolumab, pembrolizumab) mulai menunjukkan hasil menjanjikan (Rudin et al., 2021). Pada karsinoid, analog somatostatin (octreotide, lanreotide) serta everolimus dapat memperlambat progresi (Hendifar et al., 2017).

Prognosis NEC bergantung pada subtype: survival 5 tahun 80–90% pada karsinoid tipikal, 50–70% pada karsinoid atipikal, <20% pada LCNEC, dan hanya 12–18 bulan pada SCLC (Derks et al., 2020).

KESIMPULAN

Diagnosis NEC paru memerlukan kombinasi evaluasi sitologi, TTNA-ROSE, dan imunositokimia. Kasus ini menekankan pentingnya diagnosis dini pada pasien dengan faktor risiko tinggi seperti perokok berat. Walaupun prognosis tetap buruk, kemajuan imunoterapi dan terapi target memberikan harapan baru bagi pasien NEC high grade.

Saran

SARAN

Kasus ini menunjukkan pentingnya deteksi dini neuroendocrine carcinoma paru melalui prosedur sitologi minimal invasif seperti TTNA-ROSE. Kami menyarankan:

1. Dokter klinisi perlu meningkatkan kewaspadaan terhadap pasien perokok berat dengan gejala respirasi kronik dan sindrom vena kava superior.
2. RS rujukan paru sebaiknya memperluas penggunaan TTNA-ROSE karena terbukti membantu mempercepat diagnosis dan meminimalisasi prosedur invasif.
3. Akses terhadap terapi imunologis dan target molekuler perlu diperluas di Indonesia, mengingat terapi konvensional memiliki keterbatasan dalam meningkatkan survival pasien NEC.
4. Penelitian lanjutan berbasis kohort prospektif atau uji klinis lokal diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas strategi diagnostik dan terapeutik terbaru pada pasien NEC di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

Asahina, M., Fukumura, Y., Mamat, O., Saito, T., Hayashi, T., Uekusa, T., Suzuki, K., & Yao, T. (2018). A case of combined small cell lung carcinoma neuroendocrine with unique morphology: Investigation of

- tumorigenesis. *Pathology International*, 68(1), 1–6. <https://doi.org/10.1111/pin.12726>
- Bibbo, M. D. C. W. (2015). *Comprehensive cytopathology* (4th ed., pp. 464–465, 647). Elsevier Saunders.
- Broder, M. S., et al. (2018). Incidence and prevalence of neuroendocrine tumors of the lung: Analysis of a US commercial insurance claims database. *BMC Pulmonary Medicine*, 18(1), 135. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0694-9>
- Cai, G., & Adeniran, A. J. (2019). *Rapid on-site evaluation: A practical guide* (p. 305). Springer.
- Derks, J. L., et al. (2020). Clinical features of large cell neuroendocrine carcinoma: A population-based overview. *European Respiratory Journal*, 55(2), 1901289.
- Fasano, M., et al. (2015). Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: From epidemiology to therapy. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(8), 1133–1141.
- Feng, J., Li, X., & Li, P. (2019). *Rapid on-site evaluation in diagnostic interventional pulmonology, Volume 1: Infectious disease* (p. 1). Springer.
- Farago, A. F., & Keane, F. K. (2018). Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 36(6), 104–117.
- George, J., et al. (2020). Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*, 587, 45–50.
- Gupta, N., Klein, M., Chau, K., et al. (2019). Adequate at rapid on-site evaluation (ROSE) but inadequate on final cytologic diagnosis: Analysis of 606 cases of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Diagnostic Cytopathology*, 47(1), 5–11. <https://doi.org/10.1002/dc.24052>
- Hendifar, A. E., et al. (2017). Neuroendocrine tumors of the lung: Current challenges and advances in the diagnosis and management of well-differentiated disease. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(3), 425–436.
- Juhlin, C., et al. (2023). Top 10 histological mimics of neuroendocrine carcinoma you should not miss in the head and neck. *Head and Neck Pathology*, 17(1), 66–84. <https://doi.org/10.1007/s12105-022-01544-9>
- Lee, D. H., Kim, J. H., Yoon, T. M., Lee, J. K., & Lim, S. C. (2020). Metastatic small cell neuroendocrine carcinoma of the submandibular gland from lung: Clinical case report. *Medicine*, 99(4), e18801.
- Pearson, L., White, R. E., Walker, B. S., Layfield, J., & Schmidt, R. L. (2018). Rapid on-site evaluation of fine-needle aspiration by non-cytopathologist: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies for adequacy assessment. *Acta Cytologica*, 62(4), 244–252. <https://doi.org/10.1159/000489550>
- Rekhtman, N., et al. (2022). Lung neuroendocrine neoplasm: Recent progress and persistent challenges. *Modern Pathology*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00943-2>
- Rossi, G., et al. (2021). Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: A distinct clinicopathologic entity. *Chest*, 159(1), 214–227.



- Rudin, C. M., et al. (2021). Treatment of small-cell lung cancer: Current status and future directions. *The Lancet Oncology*, 22(12), e620–e632.
- Santos, C., Ko, H., & Saeig, M. A. (2018). Rapid on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of lung cancer. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*, 25(4), 253–262.
<https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000531>
- World Health Organization. (2021). *WHO classification of tumours: Thoracic tumours* (5th ed., p. 407). WHO.