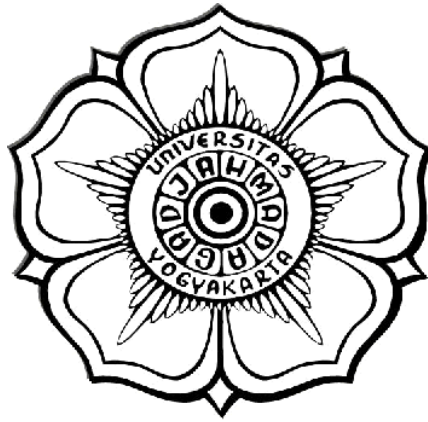


**KAJIAN DIAGNOSA DAN PENATALAKSANAAN**  
***MALIGNANT PHERIPHERAL NERVE SHEATH TUMOR (MPNST)***  
**KAVUM NASI DAN SINUS PARANASAL**

**Referat II**



Oleh:

Selvina Maryones Rossary Manurung

12/342683/PKU/13524

Pembimbing:

**dr. Camelia Herdini, , M. Kes., Sp.THT-KL, FICS**

**BAGIAN ILMU PENYAKIT TELINGA HIDUNG TENGGOROK KEPALA DAN  
LEHER FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS GADJAH MADA YOGYAKARTA  
2016**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**REFERAT II**

**KAJIAN DIAGNOSA DAN PENATALAKSANAAN**  
***MALIGNANT PHERIPHERAL NERVE SHEATH TUMOR (MPNST)***  
**KAVUM NASI DAN SINUS PARANASAL**

Diajukan oleh:

Selvina Maryones Rossary Manurung

12/342683/PKU/1352

Dipresentasikan pada :

Hari/tanggal : .....

Menyetujui, Pembimbing

**dr. Camelia Herdini, , M. Kes., Sp.THT-KL, FICS**

Tanggal:

Mengetahui, Ketua Program Studi

**dr. Sagung Rai Indrasari, M.Kes., Sp.THT-KL(K), FICS**

Tanggal:

## DAFTAR ISI

JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
DAFTAR ISI.....	iii
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Perumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penulisan.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Anatomi Kavum nasi dan Sinus Paranasal.....	4
1. Anatomi kavum nasi.....	4
a. Persarafan Hidung.....	5
b. Vaskularisasi Hidung.....	6
c. Histologi Hidung.....	7
2. Anatomi Sinus paranasalis.....	8
a. Sinus Maksila.....	9
b. Sinus Frontal.....	10
c. Sinus Etmoid.....	11
d. Sinus Sfenoid.....	12
3. Anatomi Serabut Saraf Perifer.....	13
B. Malignant Pheripheral Nerve Sheat Tumor (MPNST).....	14
1. Definisi.....	14
2. Etiologi dan Patofisiologi.....	15
3. Diagnosis.....	16
a. Anamnesis.....	17
b. Pemeriksaan Fisik.....	18
c. Pemeriksaan Penunjang.....	19

4. Penatalaksanaan.....	26
BAB III. KESIMPULAN.....	28
DAFTAR PUSTAKA.....	31

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

*Malignant peripheral nerve sheath tumour* (MPNST) dikenal juga dengan nama malignant schwannoma, neurofibrosarcoma, and neurogenic sarcoma. Istilah ini didefinisikan oleh World Health Organization (WHO) untuk menggambarkan suatu proliferasi ganas dari sel yang berasal dari selubung saraf (*nerve sheath*) seperti *schwann cell*, perineural fibroblas atau endoneural fibroblas. MPNST dapat timbul dari beberapa jenis sel, penampilan keseluruhan dapat sangat bervariasi dari satu kasus dengan yang lainnya. Hal ini menyebabkan diagnosis dan klasifikasi menjadi sulit dan umumnya sarkoma yang timbul dari saraf perifer atau neurofibroma dianggap MPNST (Weiss, 2001; Barnes, 2005)

MPNST merupakan keganasan yang jarang terjadi, angka kejadian MPNST berkisar antara 5–10% dari seluruh kasus sarkoma pada jaringan lunak dan sekitar 2-14 % dari semua sarkoma pada kepala dan leher. MPNST umumnya mengenai orang dewasa, biasanya usia antara 20 dan 50 tahun. Sekitar 10-20% dari kasus telah dilaporkan terjadi pada usia kurang dari 20 dan ada kasus yang melibatkan bayi berusia 11 bulan. MPNST dapat muncul pada usia muda terutama yang menderita Neurofibromatosis tipe 1( NF1) dan sangat jarang muncul pada masa kanak-kanak. Distribusi jenis kelamin merata antara laki-laki dan perempuan. (Perin, 2004; Barnes, 2005; Thyway, 2014).

Etiologi MPNST sampai saat ini masih belum diketahui namun seringkali dihubungkan dengan neurofibromatosis tipe 1 (NF1), diperkirakan sekitar 50% pasien dengan MPNST bersamaan dengan penyakit neurofibromatosis. Sekitar 10% tumor dihubungkan dengan adanya riwayat paparan radiasi sebelumnya, baik paparan dari lingkungan maupun paparan terapeutik dan berkembang menjadi keganasan setelah periode laten (Loree,2000; Amin 2004).

Diagnosis klinis dari MPNST juga masih menjadi tantangan bagi klinisi, karena pada kasus ini seringkali tidak ditemukan gambaran klinis maupun radiologis yang patognomonik. Diagnosis MPNST dapat diduga pada kasus dengan gejala klinis dan radiologis yang menunjukkan pertumbuhan tumor yang berasal dari jaringan lunak dengan dominasi serabut saraf perifer, terutama pada pasien dengan NF1. Diagnosis patologis dari MPNST juga cukup rumit karena jaranganya kasus ini terjadi dan rendahnya marker imunohistokimia yang patognomonik pada kasus ini. Penatalaksanaan MPNST pun masih menjadi tantangan. Pembedahan adalah terapi utama. Tujuan pembedahan mengambil seluruh tumor dengan batas reseksi yang bebas tumor. MPNST memiliki angka rekurensi lokal yang sangat tinggi dibandingkan sarkoma jaringan lunak lainnya, sehingga saat ini beberapa group onkologi menerapkan adjuvan radioterapi setelah dilakukan pembedahan (Bagan, 2005; Wenhui, 2006; Ma, 2014).

## **B. Perumusan Masalah**

*Malignant peripheral nerve sheath tumour* (MPNST) termasuk kasus yang jarang di jumpai, karena pada kasus ini seringkali tidak ditemukan gambaran klinis maupun radiologis yang patognomonik. Penyebab terjadinya *Malignant peripheral nerve sheath tumour* (MPNST) sampai saat ini belum diketahui secara pasti, walaupun WHO mendefinisikannya sebagai proliferasi ganas dari sel yang berasal dari selubung saraf (*nerve sheath*). Pembedahan adalah terapi utama. Tujuan pembedahan adalah mengambil seluruh tumor dengan batas reseksi yang bebas tumor, hal ini dikarenakan MPNST memiliki angka rekurensi lokal yang sangat tinggi dibandingkan sarcoma jaringan lunak lainnya, sehingga di perlukan adjuvan radioterapi setelah dilakukan pembedahan.

## **C. Tujuan Penulisan**

Tujuan dari penulisan referat ini adalah untuk mengetahui lebih mendalam mengenai diagnosis, patogenesis dan tatalaksana *Malignant peripheral nerve sheath tumour* (MPNST), sehingga klinisi mampu menegakkan diagnosis dan melakukan tatalaksana secara benar untuk mendapatkan hasil yang optimal serta mengurangi angka rekurensi pasca pembedahan.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Anatomi Kavum Nasi dan Sinus Paranasal**

##### **1. Kavum Nasi**

Rongga hidung atau kavum nasi berbentuk terowongan dari depan ke belakang. Dipisahkan oleh septum nasi di bagian tengahnya menjadi kavum nasi kanan dan kiri. Tiap kavum nasi mempunyai empat buah dinding, yaitu dinding media, lateral, inferior, dan superior. Dinding media hidung ialah septum nasi. Septum dibentuk oleh tulang dan tulang rawan. Pada dinding lateral terdapat empat buah konka. Yang terbesar dan terletak paling bawah adalah konka inferior, kemudian yang lebih kecil ialah konka media, lebih kecil lagi ialah konka superior, sedangkan yang terkecil disebut konka suprema. Konka inferior merupakan tulang tersendiri yang melekat pada os maksilla dan labirin etmoid, sedangkan konka media, superior, dan suprema merupakan bagian dari labirin etmoid (Drake, 2005; Soetjipto, 2007)

Di antara konka-konka dan dinding lateral hidung terdapat rongga sempit yang disebut meatus. Tergantung dari letak meatus, ada tiga meatus yaitu meatus inferior, medius, dan superior. Meatus inferior terletak diantara konka inferior dengan dasar hidung dan dinding lateral rongga hidung. Pada meatus inferior terdapat muara (ostium) duktus nasolakrimalis. Meatus medius terletak diantara konka media dan dinding lateral rongga hidung. Pada meatus medius terdapat bula etmoid,



prosesus uncinatus, hiatus semilunaris, dan infundibulum etmoid. Daerah ini rumit dan sempit, dan dinamakan kompleks ostiomeatal (KOM). Hiatus semilunaris merupakan suatu celah sempit melengkung dimana terdapat muara sinus frontalis, sinus maksilla, dan sinus etmoid anterior. Pada meatus superior yang merupakan ruang diantara konka superior dan konka media terdapat muara sinus etmoid posterior dan sinus sphenoid. Etmoid. Atap kavum nasi terbentuk oleh lamina kribiformis yang tipis (0,5 mm) yang memisahkan rongga tengkorak dari rongga hidung. Dasar rongga hidung dibentuk oleh proses palatina os. maksila dan bagian horizontal os. Palatum (Barnes, 2005; Drake, 2005; Soetjipto, 2007)

#### **a. Persarafan Hidung**

Bagian depan dan atas rongga hidung mendapat persarafan sensoris dari nervus etmoidalis anterior, yang merupakan cabang dari nervus nasosiliaris, yang berasal dari nervus oftalmikus. Rongga hidung lainnya sebagian besar mendapat persarafan sensoris dari n.maksilaris melalui ganglion sfenopalatinum (Soetjipto, 2007)

Ganglion sfenopalatinum selain memberikan persarafan sensoris juga memberikan persarafan vasomotor atau otonom untuk mukosa hidung. Ganglion ini menerima serabut-serabut sensoris dari n.maksilaris, serabut parasimpatis dari n.petrosus superfisialis mayor dan serabut-serabut simpatis dari n.petrosus profundus. Ganglion sfenopalatinum terletak di belakang dan sedikit di atas ujung posterior konka media. Di daerah hidung juga terdapat saraf kranial pertama (n. olfaktorius)

yang berfungsi untuk penghidu. Saraf ini turun melalui lamina kribosa dari permukaan bawah bulbus olfaktorius dan kemudian berakhir pada sel-sel reseptor penghidu pada mukosa olfaktorius di daerah sepertiga atas hidung. Daerah ini adalah reseptus olfaktorius dan mukosa olfaktorius, mukosanya terdiri dari serabut saraf olfaktori bipolar yang melintas di atas lamina kribiformis (Barnes, 2005; Soetjipto, 2007; Boeis, 2012).

#### **b. Vaskularisasi Hidung**

Hidung luar memperoleh aliran darah dari a. fasialis , yang berasal dari a. karotis eksterna, dan a. ophthalmika yang merupakan cabang dari a. karotis interna. Hidung bagian dalam menerima aliran darah dari a.karotis eksterna(a. sphenopalatina, a.palatina mayor, a. labialis superior, a.nasalis lateralis) dan a. carotis interna (a. ethmoidalis anterior dan posterior). Kavum nasi banyak menerima aliran darah dari a. Sphenopalatina, yang merupakan cabang terminal a.maksilaris di fossa pterigopalatina. Arteri palatina mayor memberikan vaskularisasi di daerah dinding medial dan lantai dari kavum nasi yang akan beranastomosis dengan cabang dari a.sphenopalatina. Vaskularisasi a.labialis superior untuk daerah bibir serta memberikan cabang untuk daerah hidung dan kavum nasi. Arteri nasalis lateralis yang merupakan cabang dari a. fasialis memberikan aliran darah ke hidung luar dan cabang alar yang berjalan di sekitar tepi lateral nares memberikan aliran darah ke vestibulum nasi. Sedangkan a.ethmoidalis anterior dan posterior yang merupakan cabang dari a. ophthalmika memberikan aliran darah ke dinding medial dan lateral

kavum nasi, a. ethmoidalis anterior juga memberikan aliran darah ke kulit dan jaringan yang berdekatan di hidung luar. Perjalanan vena di kavum nasi sebagian besar mengikuti arteri. Vena yang berjalan mengikuti a. maksilaris mengalirkan darah ke vena-vena di pleksus pterygoideus di fossa infratemporalis. Vena-vena dari kavum nasi bagian anterior akan bergabung ke vena fasialis (Drake, 2005; Soetjipto, 2007).

### **c. Histologi Hidung**

Rongga hidung dilapisi oleh mukosa yang secara histologik dan fungsional dibagian atas mukosa pernafasan (mukosa respiratori) dan mukosa penghidu (mukosa olfaktorius). Mukosa pernafasan terdapat pada sebagian besar rongga hidung dan permukaan dilapisi oleh epitel kolumnar berlapis semu yang mempunyai silia dan diataranya terdapat sel goblet (Soetjipto, 2007)

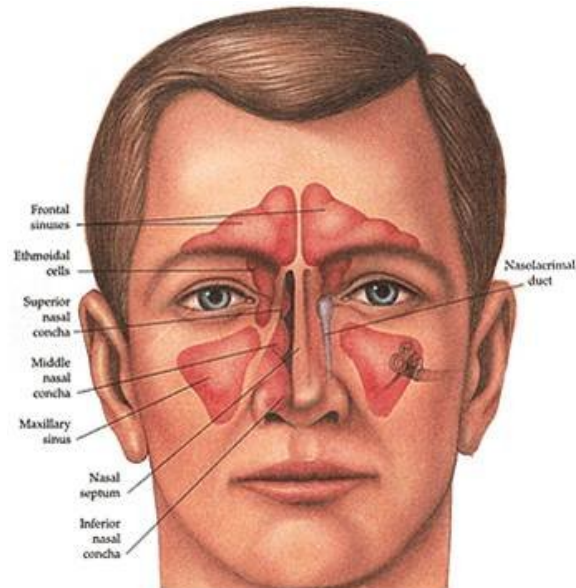
Dalam keadaan normal mukosa berwarna merah muda dan selalu basah karena diliputi oleh palut lendir pada permukaannya, yang dihasilkan oleh kelenjar mukosa dan sel goblet. Silia yang terdapat pada permukaan epitel mempunyai fungsi yang penting. Dengan gerakan silia yang teratur, palut lendir di dalam kavum nasi akan didorong ke arah nasofaring. Dengan demikian mukosa mempunyai daya untuk membersihkan dirinya sendiri dan juga untuk mengeluarkan benda asing yang masuk ke dalam rongga hidung. Gangguan pada fungsi silia akan menyebabkan banyak sekret terkumpul dan menimbulkan keluhan hidung tersumbat (Soetjipto, 2007).

## **2. Anatomi Sinus Para Nasal**

Sinus paranasal merupakan salah satu organ tubuh manusia yang sulit dideskripsi karena bentuknya yang sangat bervariasi pada tiap individu. Ada empat pasang sinus paranasalis, mulai dari yang terbesar yaitu sinus maksila, sinus frontal, sinus ethmoid dan sinus sphenoid kanan dan kiri. Sinus paranasal merupakan hasil pneumatisasi tulang-tulang kepala, sehingga terbentuk rongga di dalam tulang. Semua sinus mempunyai muara (ostium) ke dalam rongga hidung (Soetjipto, 2007)

Secara embriologi sinus paranasal berasal dari invaginasi mukosa rongga hidung dan perkembangannya dimulai pada fetus usia 3-4 bulan, kecuali sinus sphenoid dan sinus frontal. Sinus maksila dan sinus ethmoid telah ada sejak anak lahir, sedangkan sinus frontal berkembang dari sinus etmoid anterior pada anak yang berusia kurang lebih 8 tahun. Pneumatisasi sinus sphenoid dimulai pada usia 8-10 tahun dan berasal dari bagian posterosuperior rongga hidung. Sinus-sinus ini umumnya mencapai besar maksimal pada usia antara 15-18 tahun. (Soetjipto, 2007)

Rongga hidung dan sinus paranasal dilapisi oleh mukosa Schneiderian, yang terdiri dari epitel pseudostratified kolumnar bersilia yang berselang seling dengan sel goblet. Lamina propria disinus paranasal, terutama antrum maksilla bersifat longgar dan vaskularisasinya baik, dengan kelenjar seromusinososa, sehingga mudah menjadi polipoid bila terjadi proses pembengkakan (edem). dari permukaan mukosa dan seromusinososa kelenjar adalah variabel. Pada sinusitis kronis, hiperplasia sel goblet dapat menghasilkan lesi mukosa papiler (Barner, 2005).



Gambar 1. Anatomi Kavum nasi dan sinus paranasal (Drake RL, 2005; Soetjipto, 2007)

#### a. Sinus maksila

Sinus maksila atau *Antrum Highmore*, merupakan sinus paranasal yang terbesar, bentuk piramid ireguler dengan dasarnya menghadap ke fosa nasalis dan puncaknya kearah apeks prosessus zygomaticus os maksila. Pada waktu lahir sinus maksila hanya berupa celah kecil disebelah medial orbita. Mula-mula dasarnya lebih tinggi daripada dasar rongga hidung, kemudian terus mengalami penurunan, sehingga pada usia 8 tahun menjadi sama tinggi (Walsh dan Kern, 2006). Pada perkembangannya sinus maksila berjalan kearah bawah, bentuk sempurna terjadi setelah erupsi gigi permanen. Perkembangan maksimum tercapai antara usia 15 dan 18 tahun . Ukuran rata-rata pada bayi baru lahir 7–8 x 4–6 mm dan untuk usia 15 tahun 31–32 x 18–20 x 19–20 mm. Saat lahir sinus maksila bervolume 6–8 ml, sinus

kemudian berkembang dengan cepat dan akhirnya mencapai ukuran maksimal, yaitu 15 ml saat dewasa (Walsh dan Kern, 2006).

Pendarahan pada sinus maksila meliputi cabang arteri maksilaris termasuk infraorbita, cabang lateral nasal dari a. sfenopalatina, a. palatina mayor serta anterior superior dan posterior dari a. alveolaris, sedangkan vena yang mendarahnya adalah vena maksilaris yang berhubungan dengan pleksus vena pterigoid. (Walsh dan Kern, 2006).

#### b. Sinus frontal

Sinus frontal yang terletak di os. frontal mulai terbentuk sejak bulan keempat fetus, berasal dari sel-sel resessus frontalis dari sel-sel infundibulum etmoid. Kedua sinus frontal seringkali asimetris dan dibatasi oleh sekat yang sangat tipis yang terletak di garis tengah. Sinus frontal mungkin juga tidak berkembang (agenesis) pada satu atau kedua sisi atau mungkin berpneumatisasi luas ke atap orbita (Lang, 1989). Dinding anterior dari sinus berhubungan dengan kulit dahi. Dinding inferior berhubungan dengan orbita dan isinya, dinding posterior berhubungan dengan fossa kranii anterior dimana terdapat meninges dan lobus frontal otak. Muara dari sinus frontal secara langsung pada meatus nasi media atau diteruskan ke sebuah kanal yang disebut duktus nasofrontal. Duktus nasofrontal mengalir ke resessus frontoetmoidalis yang terletak di meatus nasi media. Resesus frontal adalah daerah anatomi dengan batas anterior yaitu dinding depan sel agger nasi dan meluas ke belakang berbatasan dengan a. ethmoidalis anterior atau perlekatan bulla pada dasar otak. Di bagian lateral

dibatasi oleh lamina papirasea dan di bagian medial oleh konka media. Perlekatan bagian superior processus uncinatus menentukan pola drainase sinus frontal. Sel agger nasi membentuk batas anterior resesus frontalis. Sel agger nasi yang membesar dapat meluas ke sinus frontalis dan menyebabkan penyempitan resesus frontalis. Sel agger nasi dapat pula terdorong ke atas ke dalam dasar sinus frontalis, menyebabkan sumbatan ostium sinus frontalis (Wormald, 2003).

#### c. Sinus etmoid

Sel-sel etmoid mulai terbentuk pada bulan ketiga dan keempat setelah kelahiran yang merupakan invaginasi dari dinding lateral hidung pada daerah meatus medial (etmoid anterior) dan meatus superior (etmoid posterior). Saat setelah lahir, biasanya tiga atau empat sel baru tampak. Secara embriologis, sinus etmoid ini terbentuk dari lima etmoturbinal. Kelima bagian tersebut yakni uncinatus, bula etmoid basal lamella (ground lamella), konka superior dan konka suprema (Walsh dan Kern, 2006).

Sel-sel sinus etmoid ini akan tumbuh secara cepat sehingga pada usia dewasa mencapai ukuran 20 x 22 x 10 mm pada kelompok sel anterior dan 20 x 20 x 10 mm pada kelompok sel posterior. Sel-sel etmoid ini biasanya mengandung 10–15 sel persisi dengan total volume 14–15 ml. Sinus ini terletak di inferior dari fossa kranial anterior dekat dengan midline. Beberapa sel melebar mengelilingi frontal sfenoid dan os. maksila. Kelompok sel anterior kecil-kecil dan banyak, drainase sel-sel anterior

melalui meatus media, sedangkan drainase sel-sel posterior melalui meatus superior (Zinreich dan Gotwald, 2001).

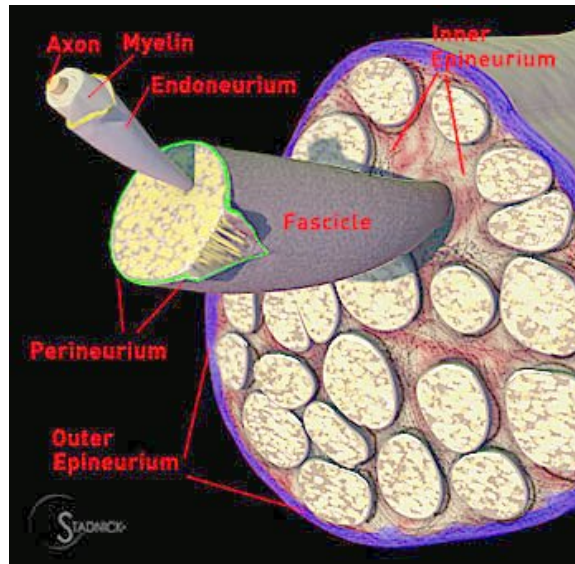
#### d. Sinus sfenoid

Sinus sfenoid dibentuk didalam kapsul rongga hidung dari hidung janin. Sinus ini tidak berkembang hingga usia 3 tahun dan usia 7 tahun telah mencapai sella tursica. Usia 18 tahun sinus sudah mencapai ukuran penuh. Pada usia ini sinus sphenoid sudah mencapai ukuran dengan volume 7,5 ml. Pneumatisasi sinus ini seperti sinus frontalis sangat bervariasi. Secara umum merupakan struktur bilateral yang terletak posterosuperior dari rongga hidung. Pneumatisasi dapat meluas sejauh klivus dan ala magna os sphenoid sampai ke foramen magnum. Dinding sinus sfenoid bervariasi ketebalannya, dinding anterosuperior dan dasar sinus paling tipis (1-1,5 mm). Bagian paling tipis dari dinding anterior adalah 1 cm dari fovea etmoidalis. Letak sinus sfenoid oleh karena hubungan anatominya tergantung dengan tingkat pneumatisasinya. Sinus sfenoid bisa terletak jauh dianterior atau dibawah sella tursica (konchal, presellar, sellar atau post-sellar). Pada umumnya posisi posterior sinus sphenoid menempatkan sinus sphenoid bersebelahan dengan struktur penting seperti arteri karotis, nervus optikus, nervus trigeminal, nervus vidian, pons, sella tursica dan sinus kavernosus. Ostium sinus sfenoid bermuara ke resesus sfenoetmoidalis. Ukurannya sangat kecil (0,5-4 mm) dan letaknya sekitar 10 mm diatas dasar sinus (Walsh dan Kern, 2006).



### **3. Anatomi Serabut Saraf Perifer**

Pengetahuan yang baik terhadap gambaran histologis dan anatomi saraf perifer sangat penting. Pada dasarnya saraf perifer adalah suatu bundel dari axon yang di bungkus dan lindungi oleh selubung saraf. Saraf perifer mempunyai tiga komponen penting yaitu akson, sel Schwann, dan selubung jaringan ikat yang gunanya membentuk struktur dan melindungi serabut saraf. Akson dan sel Schwann membentuk serabut saraf. Sebuah serabut mielin dibentuk oleh satu akson yang terbungkus oleh satu sel Schwann. Serabut tidak bermielin dibentuk oleh sebuah sel Schwann melukai beberapa akson. Endoneurium adalah selubung jaringan ikat terdalam. Terdiri dari jaringan pembuluh longgar dan cairan ekstraseluler sekitar serabut saraf. Serabut saraf dan endoneurium yang dibundel bersama membentuk fasikula saraf, yang dikelilingi oleh selubung jaringan ikat padat yang disebut perineurium. Sebuah saraf perifer terdiri dari satu atau lebih fasikula saraf diselubungi bersama oleh epineurium, yang merupakan jaringan ikat terluar. Ada dua lapisan yang berbeda dalam epineurium. Lapisan luar epineurium adalah lapisan tebal jaringan ikat padat yang mengelilingi seluruh saraf perifer. Bagian dalam dari epineurium, epineurium interfascicular, terdiri dari jaringan ikat padat yang mengandung fibril kolagen longitudinal yang teratur, serat elastis, pembuluh kecil, dan jaringan lemak. Epineurium interfascicular mengelilingi fasikula saraf (James MW 1993, Snearly WN, 2011).



Gambar 2 Gambaran 3D dari Serabut Saraf Tepi (James MW 1993, Snearly WN, 2011)

## B *Malignant peripheral nerve sheath tumour* (MPNST)

### 1. Definisi

Definisi malignant peripheral nerve sheath tumor berdasarkan WHO adalah tumor ganas yang muncul dan berkembang dari saraf tepi (*peripheral nerve*) seperti sel schawnn, perineural fibroblas atau endoneural fibroblas atau menunjukkan diferensiasi selubung saraf (*nerve sheath differentiation*) kecuali tumor yang berasal dari epineurium atau pembuluh saraf tepi (*peripheral nerve vasculature*). Sebelumnya tumor ini memiliki banyak nomenklatur seperti *malignant neurilemmoma*, *malignant schwannoma*, *neurofibrosarcoma*, dan *neurogenic sarcoma*. Banyaknya penamaan ini diambil dari sel atau struktur asal yang tampak secara makroskopis, meskipun masih menjadi perdebatan mengenai asal mula dari sel ini. Pada literatur, MPNST dikatakan

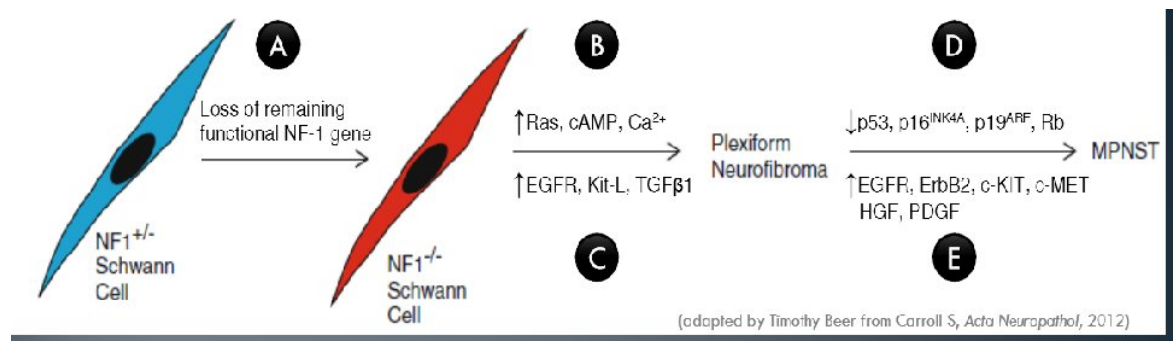
sebagai tumor yang berasal dari selubung atau penutup saraf perifer, meskipun tidak dapat dikatakan dengan pasti namun nomenklatur ini telah direkomendasikan sebagai standar untuk jenis tumor ini (Perin, 2004, Barnes, 2005)

## 2. Etiologi dan patogenesis

MPNST merupakan tumor yang sangat jarang dan gambaran histologi yang sangat bervariasi menyebabkan etiopatologi dari tumor ini sangat sulit untuk didefinisikan. Banyak studi mengatakan MPNST merupakan transformasi malignansi dari neurofibroma soliter atau neurofibroma pleksiform dan beberapa studi mengatakan hampir 50% pasien penderita MPNST memiliki NF1 (James, 1993).

Patogenesis perkembangan pleksiform neurofibroma dan perubahan transformasi menjadi *malignant peripheral nerve sheath tumor* (MPNST) diakibatkan tidak berfungsinya NF1 gen mengkodekan terhadap protein neurofibromin, yang memiliki fungsi sebagai tumor supressor. Tidak berfungsinya NF1 gen yang kedua menyebabkan hilangnya fungsi neurofibromin, yang mengarah ke de-regulasi beberapa rangkaian sinyal intraseluler termasuk Ras menjadi Raf, MEK, jalur ERK, cAMP serta jalur protein kinase A dan jalur kalsium, dan semua yang mendukung peningkatan aktivitas proliferasi. Selain itu terjadi akumulasi reseptor EGF (EGFR) karena produksinya tidak lagi dihambat oleh neurofibromin. Perubahan pro-growth bersama dengan substansi yang meningkat pada sekresi faktor *Kit ligand* (Kit-L) dan *transforming growth factor beta* (TGF $\beta$  1) diperkirakan berkontribusi terhadap perkembangan neurofibroma. Selain itu disebabkan beberapa penyimpangan secara

molekuler dan genetik yang terjadi pada neurofibromatous pleksiform yang berubah menjadi ganas menjadi MPNST. Salah satu penyimpangan tersebut adalah penurunan substansial menurun atau tidak produksinya *key tumor suppressor proteins* seperti p53, p16<sup>NK4A</sup>, p19<sup>ARF</sup> dan Rb (meskipun p53 sebenarnya juga ditemukan menumpuk di inti sel pada beberapa kasus MPNST). Penyimpangan lain adalah peningkatan ekspresi dari beberapa *growth factor* dan ligannya, termasuk EGFR, ErbB2, c-KIT, c-MET, HGF dan PDGF (Timothy Beer, 2012; Rodriguez F, 2012).



Gambar 3. Patogenesis neurofibromatosa flexiform menjadi MPNST (Timothy Beer, 2012; Rodriguez F, 2012).

### 3. Diagnosis

Penegakan diagnosis MPNST berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Beberapa peneliti mendefinisikan MPNST sebagai *low grade* dan *high grade* MPNST, sementara beberapa yang lain mendeskripsikan dengan MPNST differensiasi baik dan MPNST anaplastik, subkategori yang terakhir belum diterima secara umum. Diagnosis kategori MPNST dibuat berdasarkan struktur

dan gambaran yang khas seperti susunan palisade, nukleus atipik, *bizarre giant cell*, gambaran mitosis, dan nekrosis. Karena tidak ada standar pemeriksaan histologis dan radiologis, maka untuk membedakan MPNST dengan tumor neoplasma sel spindel sebagai diagnosis banding menjadi tantangan sendiri bagi ahli patologi. Diagnosis banding dari MPNST yang memiliki gambaran histopatologis yang mirip meliputi *Benign Peripheral Nerve Sheath Tumor* ( BPNST) dan sarkoma sel spindel yang lain. Diagnosis banding utama dari MPNST meliputi hemangioperisitoma, angiosarkoma, leiomiosarkoma, dan melanoma maligna (Wenhu, 2006; Ma, 2014).

#### **a. Anamnesa**

Gejala dan tanda tergantung pada lokasi tumor. Telah dilaporkan kejadian MPNST pada area orbit, leher, regio parafaring, colon, pankreas, duodenum, glandula tiroid, vulva, uterus. MPNST biasanya dihubungkan dengan penyakit NF1 atau *von Recklinghausen's disease* yang dapat muncul pada regio vesika urinaria, thorax, orbita, mediastinum dan prostat. MPST umumnya muncul pada jaringan lunak dan dapat pula mengenai tulang namun sangat jarang. Gejala yang paling dominan muncul pada MPNST di regio kepala leher, menurut beberapa penelitian adalah massa yang bertumbuh dengan cepat dapat sangat nyeri namun dapat pula tidak nyeri. Gejala MPNST pada kavum nasi dan sinus paranasal yang tersering adalah hidung tersumbat akibat adanya benjolan pada kavum nasi, mimisan (epistaksis), dan nyeri pada hidung ( Barnes, 2005).

Pasien dengan keterlibatan saraf, akan muncul gejala neuropati seperti parastesi, kelemahan motorik dan nyeri radikuler. Pada kasus ini, kadang dapat muncul gambaran ulserasi dan destruksi tulang. Gejala yang muncul Sangat bervariasi tergantung dari lokasi yang muncul, telah dilaporkan adanya gejala serak karena penekanan nervus laringeus recurent pada regio leher dan bila tumor muncul pada daerah sinonasal akan muncul gejala hidung tersumbat unilateral. Variasi gejala menyebabkan sulitnya membuat diagnosis hanya berdasarkan gejala klinis (Loree, 2000; Barnes, 2005; Wenhu, 2006)

#### **b. Pemeriksaan Fisik**

Pada pemeriksaan fisik, didapatkan adanya massa tumor dengan ukuran dan daerah yang dapat bervariasi sesuai dengan lokasi. Pada rhinoskopi anterior dapat ditemukan adanya massa berbenjol yang berada pada kavum nasi dan dapat memenuhi kavum nasi, bila ukurannya lebih besar dapat mendorong septum nasi ke arah sebelahnya (Das SR, 2015).

Secara makroskopis MPNST terlihat sebagai massa fusiform besar yang melibatkan saraf utama. tumor sering kali berukuran lebih dari 5 cm pada saat terdiagnosis. tumor biasanya bernuansa putih dengan beberapa area pendarahan dan nekrosis (Barnes, 2005; Rodriguez, 2012).

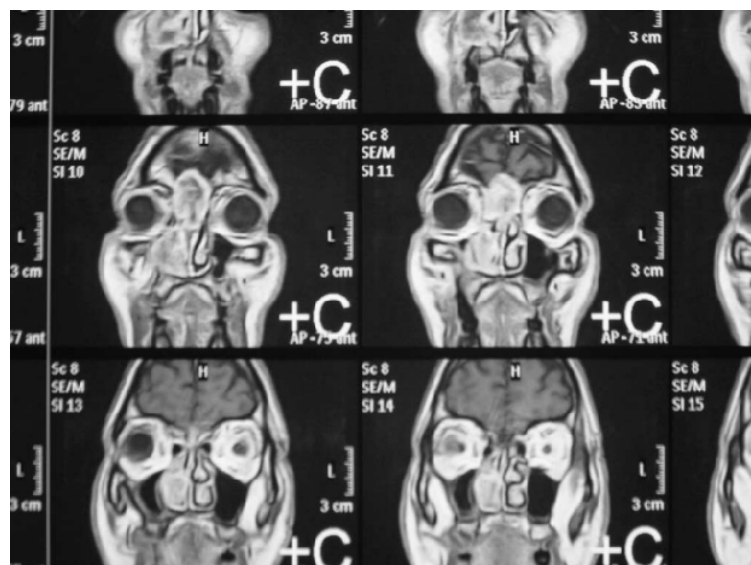
### c. Pemeriksaan Penunjang

Sama seperti neoplasma sinonasal lainnya pemeriksaan radiologi dapat menunjang diagnosis meskipun *Computed Tomography* (CT) tidak menjadi modalitas terbaik untuk karakteristik neoplasma dan luasnya pemetaan penyakit, namun CT dapat membantu menentukan lokasi asal, menggambarkan destruksi atau kerusakan tulang dan mendeteksi adanya kalsifikasi internal serta matriks tumor. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) lebih unggul dalam menggambarkan jaringan lunak dibanding CT. MRI dapat memberikan akurasi yang lebih tinggi keterlibatan struktur jaringan sekitar tumor, terutama keterlibatan jaringan pembuluh darah, jaringan otot dan jaringan lemak. Keterlibatan nodus limfatikus memang sangat jarang pada MPNST sinonasal, namun CT dan MRI sangat membantu untuk mendeteksi keterlibatan nodus limfatikus retrofaring dan Level II. *Positron Emission Topography* (PET) bukan pemeriksaan penunjang yang harus dilakukan untuk seluruh kasus MPNST, tetapi pemeriksaan ini dapat membantu dalam mendeteksi keterlibatan nodus limfatikus dan metastasis jauh, serta membantu untuk biopsi guiding, respon terhadap terapi dan residual tumor (Hegab A, 2012).

Tidak ada gambaran radiologis yang spesifik dari MPNST yang dapat membedakan MPNST dengan high grade sarcoma. namun pada pasien NF1, teknik imaging FDG-PET cukup sensitif untuk mendeteksi MPNST (Barnes, 2005).



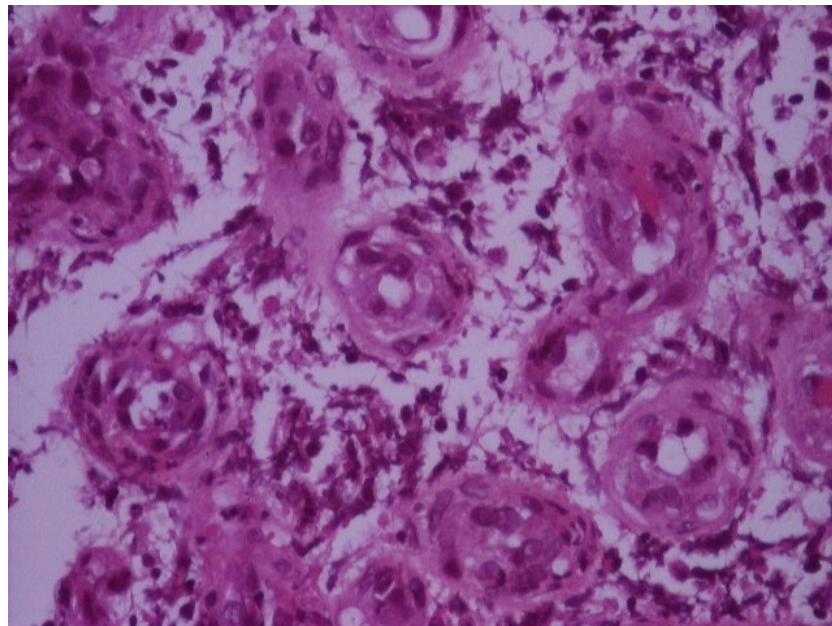
Gambar 4. Potongan coronal yang menunjukkan ekstensi dari tumor (Hegab A, 2012)



Gambar 5. Massa sinonasal yang ekstensi sampai ke intrakranial (Hegab A, 2012).



Diagnosa pasti dari MPNST adalah histopatologi yang didapat dari biopsi tumor. Secara mikroskopis MPNST mirip dengan fibrosarkoma, namun memiliki karakteristik berupa munculnya sel dengan bentuk irreguler dengan nukleus yang menunjukkan gambaran bergelombang dan melengkung *wavy, buckled appearance*. Kumpulan jaringan MPNST menunjukkan variasi yang lebar, yaitu terdapat area miksoid hiposeluler dan area yang hiperseluler dimana terdapat banyak sel. Perubahan histologi dari MPNST meliputi sel spindel dengan nukleus berbentuk koma (*comma-shaped nuclei*), badan taktoid, nukleus berbentuk palisade, kumpulan hyalin, dan bentukan seperti schwannoma (Barnes, 2005; Rodriguez, 2012; Ma, 2014).



Gambar 6. Gambaran histopatologi MPNST (Barnes, 2005; Rodriguez, 2012; Ma, 2014)

Immunohistokimia dan studi molekuler telah banyak diteliti, terutama untuk membedakan MPNST dengan BPNS yang berarti prognosis yang lebih baik, meskipun belum ada kriteria diagnostik pemeriksaan immunohistokimia yang menjadi gold standard dalam literatur. Pemeriksaan yang banyak digunakan untuk diagnosis MPNST adalah pemeriksaan protein S-100. S-100 dikaitkan dengan neoplasma yang berasal dari neural. Pemeriksaan s-100 positif pada 50-60% kasus MPNST namun juga positif pada 83% BPNST. S-100 cenderung lemah dan fokal pada MPNST, sedangkan pada BPNST cenderung terwarnai kuat. Low grade MPNST menunjukkan reaktivitas S-100, dimana high grade MPNST menunjukkan aktivitas yang lemah bahkan negatif dari S-100. Pada beberapa literatur diteliti reaktivitas S-100 menunjukkan derajat diferensiasi yang rendah, sehingga pada beberapa literatur menyebutkan bahwa terdapat perbedaan pola dan intensitas pada pengecatan S-100 pada BPNST, Low grade MPNST, dan high grade MPNST. Dari beberapa penelitian dapat disimpulkan bahwa pada hasil pengecatan S100 yang negatif diduga berkaitan dengan diferensiasi dari sel Schwann. Marker lain yang banyak digunakan adalah marker p53 dan Ki-67. Pada literatur disebutkan, level p53 dan Ki-67 yang tinggi muncul pada MPNST, dan sering digunakan untuk deteksi dini transformasi maligna. Akumulasi p53 pada pasien NF-1 yang diduga terdapat MPNST menunjukkan prognosis yang lebih buruk. Ekspresi p53 memegang peranan penting pada tumorigenesis MPNST, sebagai tambahan p53, Ki-67 juga diharapkan dapat membedakan BPNST dengan MPNST. meskipun begitu tidak ada satu pemeriksaan yang valid dan memberikan hasil yang sama dalam beberapa literatur,

sehingga pemeriksaan konvensional tetap dijadikan dasar acuan untuk mendiagnosis MPNST (Wenhu, 2006; Ma C, 2014).

Perluasan tumor dan rencana terapi operatif sangat penting untuk diketahui. Perluasan tumor sinonasal secara lokal baik ke arah intrakranial atau ke struktur mata, keterlibatan nervus optikus dan arteri karoti dapat diketahui dengan pemeriksaan radiologi pencitraan. Keganasan Sinonasal sangat jarang metastasis jauh namun MPNST dapat bermetastasis ke paru-paru, tulang, atau hati (Barnes, 2005).

Ada beberapa sistem staging yang digunakan pada karsinoma jaringan lunak, yang sering digunakan antara lain oleh *American Joint Committee on Cancer Staging System for Soft Tissue Sarcomas*. Stadium I menggambarkan ukuran tumor kecil, *low-grade* tanpa adanya metastasis. Stadium II menggambarkan ukuran tumor yang kecil, *high-grade* dan tanpa adanya metastasis atau ukuran tumor besar >5cm namun superfisial, *high-grade*, tanpa adanya metastasis. Stadium III menggambarkan ukuran tumor besar dan dalam, *high-grade*, tanpa metastasis. Stadium IV termasuk seluruh ukuran tumor dengan adanya metastasis. Salah satu keterbatasan dari penentuan sistem stadium ini adalah tidak mencerminkan lokasi tumor primer. Hal ini akan jelas terlihat terutama saat mengevaluasi kekambuhan lokal. Menentukan tingkat/ grade tumor berdasarkan histologi dari biopsi (Geller and Gebhardt, 2006).

<b>Table 1: The American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System for Soft Tissue Sarcoma, 6th Edition</b>				
<b>Stage</b>	<b>Size</b>	<b>Depth</b>	<b>Grade</b>	<b>Metastases</b>
<b>I</b>	Any	Any	Low	No
<b>II</b>	< 5cm, any depth OR > 5cm	Superficial	High	No
<b>III</b>	> 5cm	Deep	High	No
<b>IV</b>	Any	Any	Any	Yes

Gambar 7. Klasifikasi staging berdasarkan *American Joint Committee on Cancer Staging System for Soft Tissue Sarcomas* (Geller and Gebhardt, 2006)

Berdasarkan WHO menentukan klasifikasi Staging MPNST pada kavum nasi dan sinus paranasal berdasarkan :

## TNM classification of carcinomas of the nasal cavity and paranasal sinuses

<b>TNM classification<sup>1,2</sup></b>			
<b>TNM classification of carcinomas of the nasal cavity and sinuses #</b>			
<b>T – Primary tumour</b>			
TX	Primary tumour cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumour		
Tis	Carcinoma in situ		
<b>Maxillary sinus</b>			
T1	Tumour limited to the antral mucosa with no erosion or destruction of bone		
T2	Tumour causing bone erosion or destruction, including extension into hard palate and/or middle nasal meatus, except extension to posterior antral wall of maxillary sinus and pterygoid plates		
T3	Tumour invades any of the following: bone of posterior wall of maxillary sinus, subcutaneous tissues, floor or medial wall of orbit, pterygoid fossa, ethmoid sinuses		
T4a	Tumour invades any of the following: anterior orbital contents, skin of cheek, pterygoid plates, infratemporal fossa, cribriform plate, sphenoid or frontal sinuses		
T4b	Tumour invades any of the following: orbital apex, dura, brain, middle cranial fossa, cranial nerves other than maxillary division of trigeminal nerve V2, nasopharynx, clivus		
<b>Nasal cavity and ethmoid sinus</b>			
T1	Tumour restricted to one subsite of nasal cavity or ethmoid sinus, with or without bony invasion		
T2	Tumour involves two subsites in a single site or extends to involve an adjacent site within the nasoethmoidal complex, with or without bony invasion		
T3	Tumour extends to invade the medial wall or floor of the orbit, maxillary sinus, palate, or cribriform plate		
T4a	Tumour invades any of the following: anterior orbital contents, skin of nose or cheek, minimal extension to anterior cranial fossa, pterygoid plates, sphenoid or frontal sinuses		
T4b	Tumour invades any of the following: orbital apex, dura, brain, middle cranial fossa, cranial nerves other than V2, nasopharynx, clivus		
<b>N – Regional lymph nodes<sup>3</sup></b>			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension		
N2	Metastasis as specified in N2a, 2b, 2c below		
N2a	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension		
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension		
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension		
N3	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension		
Note: Midline nodes are considered ipsilateral nodes.			
<b>M – Distant metastasis</b>			
MX	Distant metastasis cannot be assessed		
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
<b>Stage grouping</b>			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Stage IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Stage IVB	T4b	Any N	M0
	Any T	N3	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

Gambar 8. Klasifikasi TNM karsinoma pada kavum nasi dan sinus paranasal (Barnes, 2005)

#### **4. Penatalaksanaan**

Pembedahan radikal menjadi terapi utama pada kasus MPNST, hal ini dikarenakan jenis tumor ini memiliki sensitifitas yang terbatas pada pemberian kemoterapi atau radiasi. Peran terapi adjuvan pada kasus ini masih belum jelas, mengingat insidensinya yang terbatas sehingga penelitian mengenai terapi ini masih terbatas. Radioterapi mungkin dapat digunakan untuk kontrol lokal dari pertumbuhan tumor dan mengurangi rekurensi, namun terapi ini tampaknya tidak terlalu berfek pada angka harapan hidup pasien. Secara umum kemoterapi tidak efektif untuk MPNST dan masih dalam perdebatan, MPNST menunjukkan respon pada kemoterapi hanya pada sedikit kasus, meskipun beberapa penelitian menunjukkan kemoterapi mungkin bermanfaat bagi pasien yang menunjukkan gambaran histologi high grade atau pada anak dengan tumor yang tidak dapat dilakukan pembedahan. Sampai saat ini belum terdapat terapi yang efektif untuk MPNST, meskipun terdapat beberapa studi klinis dan preklinis. Beberapa penelitian menunjukkan kemoterapi adjuvan mungkin bermanfaat pada sarkoma jaringan lunak pada daerah diluar kepala dan leher. Kemoterapi adjuvan dengan regimen fosfamide atau doxorubicin masih dalam perdebatan dapat diberikan sebagai terapi tambahan pada pasien dengan penyakit residual setelah pembedahan pertama dan pada tumor grade 3 yang lebih besar dari 5 cm. Pada tatalaksana MPNST belum terdapat konsensus yang menunjukkan terapi yang optimal pada kasus ini. Banyak penelitian mengatakan MPNST mempunyai prognosis yang buruk, namun prosedur pembedahan yang radikal yang dikombinasikan dengan terapi adjuvan radioterapi dan kemoterapi menunjukkan

kenaikan angka harapan hidup pada beberapa kasus. (Loree, 2000; Minovi, 2007; Kroep, 2011).

### BAB III

#### KESIMPULAN

*Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor* (MPNST) adalah tumor ganas yang muncul dan berkembang dari saraf tepi (*peripheral nerve*) seperti Schwann cell, perineural fibroblas atau endoneural fibroblas atau yang menunjukkan diferensiasi selubung saraf (*nerve sheath differentiation*) kecuali tumor yang berasal dari epineurium atau pembuluh saraf tepi (*peripheral nerve vascular*). Beberapa teori mengatakan etiologi dan patogenesis *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor* (MPNST) adalah tidak berfungsinya gen NF1 yang menyebabkan hilangnya fungsi neurofibromin, yang memiliki fungsi sebagai tumor supressor sehingga terjadi deregulasi beberapa pancaran signal intraseluler, terjadi perubahan transformasi pleksiform neurofibroma menjadi *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor* (MPNST).

Penegakan diagnosis MPNST dilakukan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan penunjang. Keluhan pada pasien MPNST biasanya nyeri pada lokasi tumor yang semakin membesar. Pada kasus dengan lokasi dikavum nasi dan sinus paranasal keluhan tersering adalah hidung tersumbat akibat adanya massa tumor yang membesar. Pada pemeriksaan fisik pasien malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) didapatkan massa tumor dengan ukuran dan daerah yang dapat bervariasi. Pada rhinoskopi anterior dapat ditemukan adanya massa berbenjol yang berada pada kavum nasi dan dapat memenuhi kavum nasi, bila ukurannya lebih besar



dapat mendorong septum nasi ke arah sebelahnya. Modalitas pemeriksaan penunjang yang di rekomendasikan untuk malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) adalah pemeriksaan CT Scan, FDG-Pet Scan dan MRI. Pada pemeriksaan histologi secara mikroskopis tampak sel dengan bentuk irreguler dengan nukleus yang bergelombang dan melengkung (*Wavy, buckled appearance*). Terdapat area miksoid hiposeluler dan area yang hiperseluler dimana terdapat banyak sel, meliputi sel spindle dengan nukleus berbentuk koma (*comma-shaped nuclei*), badan taktoid, nukleus berbentuk palisade, kumpulan hyalin, dan bentukan seperti schwannoma.

Pemeriksaan *Gold Standard* untuk malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) adalah Immunohistokimia yaitu pemeriksaan protein S-100. S-100 dikaitkan dengan neoplasma yang berasal dari neural. pemeriksaan S-100 positif pada 50-60% kasus MPNST, S-100 yang negatif diduga berkaitan dengan diferensiasi dari sel schwann. Marker lain yang banyak digunakan adalah marker p53 dan Ki-67. Pada literatur disebutkan, level p53 dan Ki-67 yang tinggi muncul pada MPNST, dan sering digunakan untuk deteksi dini transformasi maligna. Akumulasi p53 pada pasien NF1 yang diduga terdapat MPNST menunjukkan prognosis yang lebih buruk.

Pembedahan radikal adalah terapi utama pada kasus MPNST, radioterapi dapat digunakan untuk kontrol lokal dari pertumbuhan tumor dan mengurangi rekurensi. Respon pada kemoterapi hanya pada sedikit kasus, kemoterapi mungkin bermanfaat bagi pasien yang menunjukkan gambaran histologi high grade atau pada penderita dengan tumor yang tidak dapat dilakukan pembedahan. Banyak penelitian mengatakan MPNST mempunyai prognosis yang buruk, namun prosedur

pembedahan yang radikal yang dikombinasikan dengan terapi adjuvan radioterapi dan kemoterapi menunjukkan kenaikan angka harapan hidup pada beberapa kasus.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amin A, Flanagan A, Patterson D, Lehovsky J. 2004. *Radiotherapy-induced malignant peripheral nerve sheath tumor of the cauda equina. Spine.* 29(21): 506-509.
- Bagan J, Sanchis J, Jimenez Y. 2004. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the maxilla. *Oral Oncology Extra.* 41(4):70-73.
- Beer Timothy. 2012. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST): An overview with emphasis on pathology, imaging and management strategies. *Department of Neurosurgery Faculty Papers:* 1-18.
- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. 2005. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. *Geneva: IARC Press Lyon:*41-42.
- Das SR, Dash S, Pradhan B, Sahu MC, Padhy RN. Malignant peripheral nerve sheath tumour of nose and paranasal sinuses with orbital extension. 2015. *Journal of Taibah University Medical Science.* 10(2):238-242.
- Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. 2005. Gray's Anatomy for Student. Philadelphia ; Elsevier.
- Fernandes AM, Johann A, Junior J. 2006. Malignant peripheral nerve sheath tumour of the tongue. *Oral Oncology EXTRA .* 42: 210– 212.
- Geller DS, Gebhardt M. 2006. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST). *ESUN Article.* Page 1-11.
- Higler PA. 2012. Buku ajar penyakit Telinga Hidung dan Tenggorok (BOIES Fundamental of Otolaryngology). Edisi 6. Jakarta: EGC. Hal 181-182.
- Hegab A, Kenawy M, El-Amir M. 2012. Malignant peripheral nerve sheath tumour of the paranasal sinuses and the anterior skull base. *Egypt J. Otolaryngol.*28: 281-288.
- King AA, Riccardi VM, Gutmann DH. 2000. Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet.* 93(5): 388-92.

- Lang J. 1989. *Clinical Anatomy of the Nose, Nasal Cavity and Paranasal Sinuses*. Thieme Medical Publishers, New York: hal 1–3.
- Loree T, North J, Werness B. 2000. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the head and neck: Analysis of prognostic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 122: 667-72.
- Ma C, Ow A, Shan H, Wu Y. 2014. Malignant peripheral nerve sheath tumours in the head and neck region: retrospective analysis of clinicopathological features and treatment outcomes. *Int. J. Oral maxillofac. Surg.* 43: 924–932.
- Perrin R, Guha A. 2004. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 15:203–216.
- Rodriguez F, Folpe A, Giannini C. 2012. Pathology of Peripheral Nerve Sheath Tumors: Diagnostic Overview and Update on Selected Diagnostic Problems *Acta Neuropathol*. 123(3): 295–319.
- Soetjipto D, Mangunkusumo E. 2007. Sinus Paranasal. Dalam Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Kepala dan Leher. Edisi 6. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. hal 144-149.
- Snearly WN. 2011. Schwannoma of the Median nerve. *MRI Web Clinic Radsourc*e.
- Thway K, Fisher C. 2014. Malignant peripheral nerve sheath tumor: pathology and genetics. *Annals of Diagnostic Pathology*. 18: 109 –11
- Walsh WE., Kern RC. 2006. Sinonasal anatomy, function and evaluation dalam *Bailey BJ, Johnson JT Head & Neck Surgery-Otolaryngology edisi ke 4* (Lippincott Williams & Wilkins eds). hal 308-311.
- Weiss SW. 2001. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. Edited, St. Louis, Mosby, Inc.
- Wenhu S, Chenlin W, Jentsai H. 2006. Immunoprofiles in malignant peripheral nerve sheath tumor: Three case reports and literature review. *Kaohsiung J Med Sci*. 22:135–42

- Wormald JP. 2003. The agger nasi cell: The key to understanding the anatomy of the frontal recess. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 129:497-507.
- Zinreich SJ, Gotwald T. 2001. Radiographic anatomy of the sinuses dalam *Disease of the sinuses: Diagnosis and management.* ( Kennedy DW., Bolger WE., Zinreich SJ. Eds). BC Decker. London. Hal 13-26.