

Aspirasi Jarum Halus dan Pemeriksaan Imunositokimia pada Diagnosis Kasus Timoma Mediastinum

Diah Setiawati, Lisnawati*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Jakarta*

ABSTRAK

Timoma adalah tumor primer yang berasal dari sel-sel epitel timus. Pada umumnya bersifat asimtomatik dengan gejala klinik yang tidak khas, kadang-kadang disertai sindrom paraneoplastik seperti miastenia gravis. Perilaku biologi timoma tidak dapat diprediksi. Gejala yang dapat menyebabkan keadaan darurat seperti dispneu dan sindrom vena cava superior perlu penanganan yang segera dan tepat. Makalah ini menyajikan sebuah kasus timoma pada wanita usia 29 tahun yang cukup menarik yang didiagnosis dengan *Fine needle Aspiration Biopsy* (FNAB) dan dibuktikan dengan pemeriksaan imunositokimia. Laporan ini menekankan pentingnya peranan diagnosis sitologi dengan tehnik *FNAB* pada kasus kegawatan. Gambaran sitologi timoma menunjukkan campuran populasi sel-sel epitel dan limfosit. FNAB dan imunositokimia memainkan peranan yang penting dalam penetapan diagnosis dan berperan sebagai dasar diagnosis penatalaksanaan segera yang tepat pada pasien berisiko.

Kata kunci : timoma, FNAB, imunositokimia.

ABSTRACT

Thymoma is a primary tumor of the thymic epithelial cells. It might be asymptomatic or accompanied by atypical clinical symptoms or paraneoplastic syndrome, such as myasthenia gravis. The biological behaviour of thymomas is unpredictable. Emergency symptoms such as dyspnea and vena cava superior syndrome need early and proper management. This is an interesting case of thymoma which was diagnosed by *fine-needle aspiration biopsy* (FNA) and immunocytochemistry in a 29-year old female patient. This report emphasized the importance of FNA cytology diagnosis in emergency case. Cytology of the mediastinum mass revealed a mixed population of epithelial cells and lymphocytes. FNA biopsy and immunocytochemistry may play a significant role in define of diagnosis and may contribute to the early management patient.

Keywords : thymoma, fine-needle aspiration, immunocytochemistry.

PENDAHULUAN

Timoma adalah tumor yang berasal dari sel epitel timus, termasuk tumor yang jarang ditemukan, dengan insiden \pm 1-5 juta populasi/tahun di dunia. Pola pertumbuhan pada umumnya lambat membesar.^{1,2} Terdapat 34 kasus timoma selama 5 tahun terakhir (tahun 2006-2010) di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSCM. 90% timoma terjadi pada mediastinum anterior, sedangkan sisanya terjadi area mediastinum lain, tiroid, rongga perikardial, daerah hilus paru, parenkim paru, atau di pleura.^{2,3}

Mayoritas penderita timoma tidak menunjukkan gejala. Pada umumnya gejala yang timbul adalah batuk (60%), nyeri dada (30%), panas/menggigil (20%), sesak napas (16%) dan sebagian besar disertai dengan miastenia gravis.^{4,5} Secara radiologik, timoma terlihat sebagai bayangan berlobus dengan kalsifikasi. Identifikasi massa pada toraks dapat dilakukan dengan menggunakan x-ray dan CT scan yang diikuti dengan pengamatan karakteristik tumor seperti penilaian kemungkinan invasi ke struktur sekelilingnya.^{4,6} FNAB mediastinum merupakan tehnik dengan keakuratan diagnostik lebih dari 80%,⁷ sedangkan sensitivitas dan spesifisitas FNAB untuk diagnosis penyakit ganas mediastinum adalah 90% hingga 100%.⁸ Diagnosis sitologi timoma berdasarkan pada penemuan dua populasi yaitu sel epitel dan limfosit.^{9,10}

Timoma diklasifikasikan berdasarkan morfologi sel-sel epitel dan rasio limfosit terhadap sel epitel (sistem WHO). Dikenal 5 jenis histologik timoma, yaitu timoma tipe A, AB, B1, B2, dan B3.¹ Prognosis timoma tergantung pada stadium penyakit, tipe mikroskopik dan kelengkapan eksisi.⁶

Pada makalah ini dilaporkan satu kasus timoma pada wanita berusia 29 tahun dengan sindrom vena cava superior yang didiagnosis dengan FNAB dan dibuktikan dengan imunositokimia. Tulisan ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai pentingnya diagnosis sitologi segera secara tepat dengan tehnik FNAB pada kasus kegawatan.

LAPORAN KASUS

Seorang wanita berusia 29 tahun datang ke RSCM dengan keluhan sesak selama 1 bulan yang tidak dipengaruhi oleh posisi atau aktifitas. Pasien menderita batuk kering, tidak terdapat penurunan berat badan, demam, nyeri dada

maupun keringat malam. Sebelumnya ia berobat ke rumah sakit lain dan didiagnosis sebagai asma dan sesak berkurang dengan menggunakan obat inhalasi bronkodilator. Namun 1 minggu sebelum masuk ke rumah sakit, sesak memburuk bila pasien tidur miring ke sisi kanan, bengkak pada leher, dan lengan kiri atas sedikit membengkak.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 110/70 mmHg, frekuensi denyut nadi 80x/menit, suhu 37°C, frekuensi pernapasan 24x/menit, berat badan 47 kilogram dan tinggi badan 155 cm. Leher dan dada membengkak, tekanan vena jugularis 5+2 cmH₂O. Pada palpitasi tiroid tidak membesar. Pemeriksaan jantung, paru-paru, abdomen dan ekstremitas dalam batas normal.

Hasil laboratorium adalah sebagai berikut : Hb 12,9 gr/dl, leukosit 6800/ul, trombosit 445.000/ul, SGPT 17 μ L, SGOT 27 μ L, Gamma GT 16, kolinesterase 8345U/L, alkali fosfatase 99, LDH 469, asam urat 6,7, ureum 22 mg/dl, kreatinin 0,6 mg/dL, Natrium 135 mEq/L, Kalium 4,37 mEq/L, Klorida 101 mEq/L, albumin 3,6 g/dl, globulin 4,3 g/dL, protein total 7,9 g/dL, glukosa 117 mg%.

Foto toraks memperlihatkan massa mediastinum (gambar 1). CT scan dengan kontras menunjukkan masa homogen di mediastinum anterosuperior. Seluruh struktur mediastinum terdorong ke dorsal meliputi aorta, pulmonal, vena cava superior dan *tracheo-bronchial trees* (gambar 2).

Selanjutnya dilakukan tindakan FNAB dan hasil pemeriksaan mikroskopik menunjukkan massa tumor yang terdiri dari kelompok sel berinti bulat dengan sedikit variasi serta beberapa menunjukkan kohesi yang baik. Tampak pula diantaranya limfosit matur. Beberapa sel tumor memberi gambaran sel kumparan dengan inti memanjang, serta tampak pula kelompokan sel jaringan ikat (gambar 3,4). Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, hasil laboratorium dan pemeriksaan radiologi serta sitologi pasien didiagnosis sebagai timoma dengan sindrom vena cava superior (SVCS) dan selanjutnya diterapi dengan radiasi emergensi dengan dosis 3 Gy perfraksi. Setelah radiasi ke 5, sesak berkurang, pembengkakan di leher mengecil dan tidak ditemukan *orthopnoe* atau *dispnoe d'effort*.

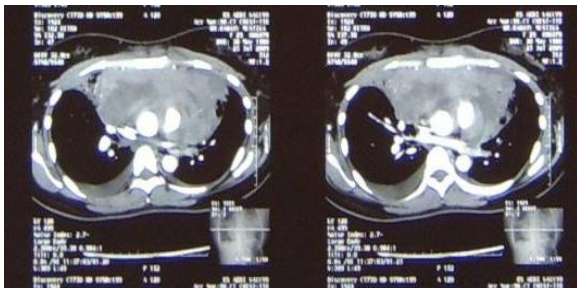
Dilakukan pewarnaan imunositokimia untuk meningkatkan akurasi diagnostik. Hasil memperlihatkan pewarnaan positif untuk LCA dan CD3 pada sel-sel limfosit (gambar 5A dan

5B), dan pewarnaan positif dengan AE1/AE3 (gambar 6A) dan CK7 pada sel-sel tumor epitelial (gambar 6B). Diagnosis akhir sitologi pasien ini adalah timoma. Kasus ini telah dikonsulkan ke klinik Mayo, dan setuju dengan diagnosis timoma. Debulking tumor mediastinum tidak dilakukan. Direncanakan akan dilakukan radioterapi sebanyak 22 kali, tetapi dihentikan pada radioterapi ke 20 karena efek samping disfagia dan esofagitis.

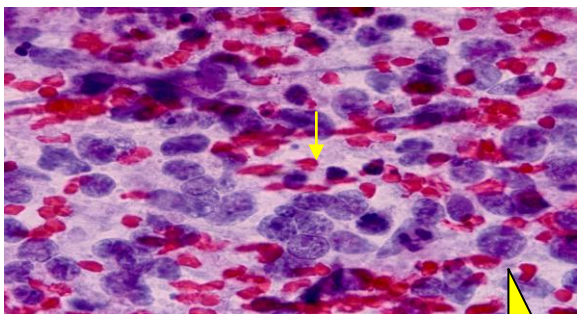
Pasien datang ke ruang gawat darurat rumah sakit Hasan Sadikin dengan sepsis syok dan meninggal dunia 7 bulan setelah didiagnosis.



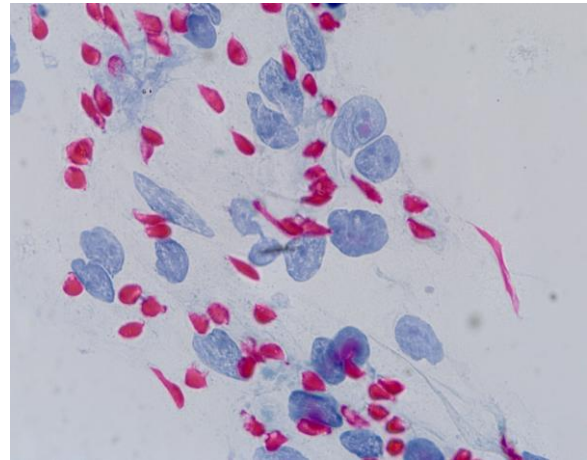
Gambar 1. Foto torak memperlihatkan massa mediastinum.



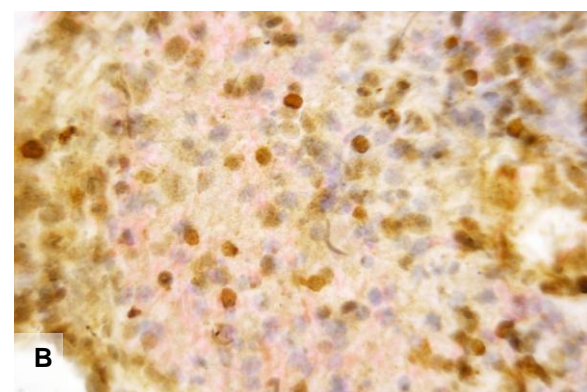
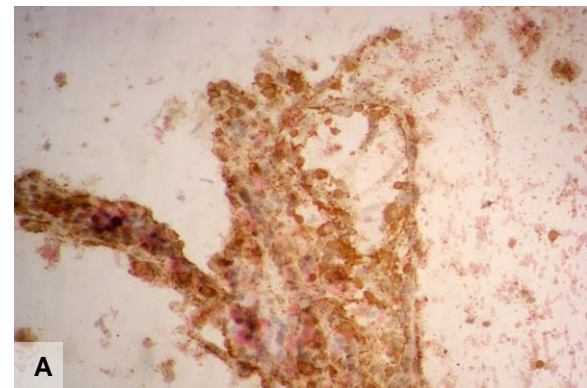
Gambar 2. CT scan torak dengan kontras memperlihatkan massa di mediastinal anterosuperior.



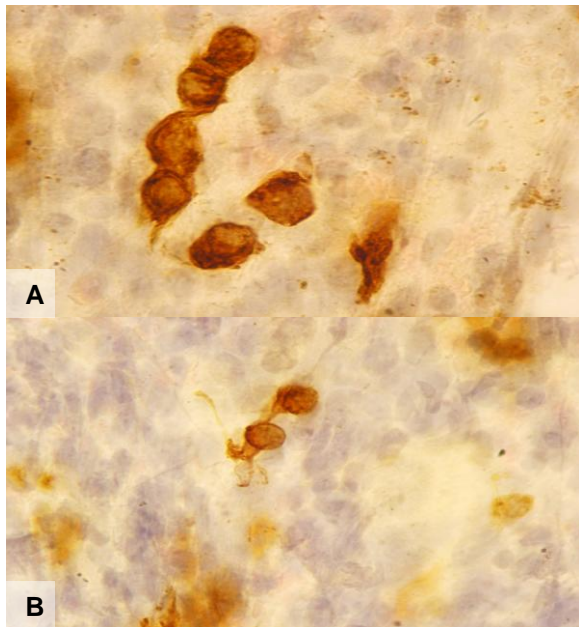
Gambar 3. Sel berinti bulat (kepala panah) dan limfosit matur (tanda panah) (Papanicolau 1000x).



Gambar 4. Sel-sel epitelial bentuk bulat, oval atau kumparan (Papanicolau 1000x).



Gambar 5. A. LCA positif pada sel limfosit, pembesaran 200x; B. CD3 positif, pada sel limfosit, pembesaran kuat 1000x.



Gambar 6. A. AE1/AE3 positif pada sel tumor, pembesaran kuat, 1000x; B. CK7 positif, 1000x.

DISKUSI

Timoma adalah neoplasma yang berasal dari sel-sel epitelial timus atau menunjukkan diferensiasi ke arah sel-sel epitelial timus. Sebagian besar neoplasma terdapat di anterosuperior mediastinum. Insiden 1-5 tiap satu juta populasi.^{1,9,11}

Timoma biasanya bersifat asimtomatik atau disertai dengan gejala klinik yang tidak khas seperti batuk, nyeri dada, disfagia, sesak napas dan sindrom vena kava superior serta dengan berbagai variasi sindrom paraneoplastik seperti miastenia gravis (30-50%), hipogamaglobulinemia (10%) dan aplasia sel darah merah yang terjadi secara alamiah (5%). Sindrom ini dapat merupakan manifestasi klinik awal pada pasien asimtomatik.^{9,12,13,14} Kira-kira 30-50% pasien timoma menderita miastenia gravis, dan 10% hingga 15% pasien miastenia gravis menderita timoma.^{15,16}

Pada kasus ini, pasien wanita berusia 29 tahun dengan gejala sesak, batuk dan sindrom vena cava superior. Gejala klinik ini sesuai dengan gambaran umum timoma.

Dari foto thorax, timoma menyebabkan bayangan berlobul dan memperlihatkan kalsifikasi. Metode CT scan dan magnetic resonance imaging (MRI) adalah metode pilihan untuk diagnosis preoperative dan evaluasi perluasan.⁶ Di

ikuti perolehan sifat-sifat tumor seperti kemungkinan invasi ke struktur sekeliling.⁴

Foto toraks pada kasus ini memperlihatkan gambaran massa di mediastinum dan *computerized tomography scan* dengan kontras menunjukkan massa mediastinum antero-superior yang homogen, kedua pemeriksaan ini sesuai dengan tumor mediastinum (gambar 1 dan 2).

Diagnosis banding untuk tumor yang terletak pada mediastinum anterior adalah kista timus, *germ cell tumors*, lesi tiroid, adenoma paratiroid, limfoma maligna, paraganglioma, limfangioma, hemangioma dan lipoma.⁶

Secara histopatologik gambaran khas timoma adalah ditemukan sel-sel epitelial ganas dengan campuran sel limfosit matur. Kapsul jaringan ikat yang mengelilingi tumor dan jaringan fibrosa yang menebal memberikan gambaran lobular dan celah perivaskular yang melebar. Sel-sel epitelial dapat berbentuk memanjang, *spindle* atau oval dan poligonal.¹³ Umumnya timoma memiliki gambaran sitologi jinak.

Klasifikasi versi terbaru WHO yang telah direvisi dan diterbitkan pada tahun 2004, pada dasarnya tetap memakai 3 tipe morfologi dasar yang telah diperkenalkan sebelumnya (tipe A, B, dan AB) dan tidak memasukkan tipe C, dan terpisah dengan kategori karsinoma timus.^{1,2,3,12} Secara histopatologik timoma diklasifikasikan menjadi 2 tipe mayor berdasarkan adanya sel-sel epitelial, yaitu bentuk *spindle* (tipe A), atau bulat/epiteloid (tipe B). Terdapat 5 tipe timoma yang dikenal pada sistem WHO (table 1).^{2,17}

Tabel 1. Klasifikasi timoma menurut WHO.

Tipe	Gambaran Patologi	Invasif	Survival 10 tahun
A	Timoma sel <i>spindle</i> dan <i>medullary</i>	10-40%	100%
AB	Campuran pola timoma tipe A dan tipe B	30-40%	100%
B1	Dibedakan oleh peningkatan	45-50%	85%
B2	Rasio epitelial /limfosit	65-70%	85%
B3	dan atipia sel	85-90%	35%

Secara sitologi timoma mempunyai gambaran yang khas yaitu menunjukkan 2 populasi sel yang terdiri atas sel epitelial dan sel limfosit dengan proporsi berubah-ubah. Sel epitelial ben-

tuk poligonal, bulat atau *spindle* dengan inti ireguler, dan beberapa inti terbelah atau terlipat, kromatin inti homogen, pucat, dan kadang-kadang terlihat anak inti. Sitoplasma tepi tidak jelas. Limfosit kecil matur *predominant* dan bentuk limfosit besar tersebar. *Hassal's corpuscles* jarang terlihat. Jika terdapat lesi limfoid tanpa komponen epitelial kemungkinan suatu limfoma Hodgkin, limfoma non Hodgkin, dan hiperplasia limfoid angiofolikuler harus dipikirkan.^{9,10,11}

Timoma tipe A pada aspirasi memiliki selularitas tinggi. Sel-sel epitelial tersebar sebagai kelompok agregat dan individual sel yang mempunyai ciri tersendiri. Ukuran sel-sel relatif uniform. Inti memiliki kontur oval atau fusiform dengan kromatin halus dan nukleoli tidak terlihat atau sedikit terlihat.¹³

Apusan dari timoma tipe B terutama terdiri atas sel limfosit, sedangkan pada timoma tipe A sel epitel merupakan sel yang dominan.¹³ Tergantung pada sub tipe histologi (tipe B1, B2, atau B3), jumlah sel epitelial bervariasi, mulai dari relatif tidak mencolok/tidak sering dijumpai pada apusan (WHO tipe B1) hingga dominan (WHO tipe B3). WHO timoma tipe B1 sel epitelial sedikit dan tidak mencolok, dan khas bercampur dengan limfosit. Pewarnaan Papanicolau memudahkan mengenal sel-sel epitelial, dengan pewarnaan ini detail sitoplasma sel dan inti tidak bercampur dengan limfosit sekelilingnya. Pada beberapa kasus untuk timoma tipe B1 dan B2 menunjukkan kelompok sel epitelial agregat yang lebih jarang, dan sel-sel epitelial individual jarang ditemukan. Sel epitelial lebih banyak terlihat pada WHO timoma tipe B2 dan B3.¹³

Sitologi morfologik dari sel epitelial timoma tipe B1 dan B2 adalah sel-sel isomorfik dengan inti bulat hingga agak oval, dan secara morfologik tidak memberi kesan sel ganas yang jelas. Inti menunjukkan tepi yang licin atau sedikit tidak rata. Batas sitoplasma tidak jelas, membentuk sinsitium.¹³

Keterbatasan pemeriksaan sitologi meliputi ketidakmampuan membuktikan timoma secara definitif menurut subtype WHO secara spesifik dan untuk menentukan invasi kapsul dan juga banyaknya gambaran yang membantu dalam mendiagnosis timoma secara histopatologi hilang dari slide aspirasi seperti diferensiasi organotipikal, pembentukan lobul, dan rongga perivaskuler yang berdilatasi. *Hassall's corpuscles* jarang ditemukan pada sediaan apusan timoma.^{7,10,11}

Hasil *FNAB* massa dari mediastinum pada kasus ini menunjukkan sel-sel tumor yang terdiri dari kelompok sel berinti bulat dengan sedikit variasi serta beberapa kelompok sel menunjukkan kohesi yang baik. Tampak pula diantaranya limfosit matur. Beberapa sel tumor memberi gambaran sel kumparan dengan inti memanjang, serta tampak pula kelompokan jaringan ikat padat/kolagen (gambar 3, 4.). Kesimpulan pada kasus ini adalah timoma.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, hasil laboratorium, dan pemeriksaan radiologi serta hasil *FNAB* sitologi pasien di diagnosis sebagai timoma dengan SVCS. Pasien dengan tumor mediastinum disertai SVCS merupakan kasus kegawatan yang perlu ditangani segera. Sitologi *FNAB* merupakan salah satu pendekatan yang sering digunakan pada tumor mediastinum dalam penentuan jenis dengan sensitivitas dan spesifisitas 90-100%. Diagnosis sitologi *FNAB* yang tepat sangat menentukan terapi selanjutnya.

Pada sediaan yang ada dilakukan pewarnaan imunositokimia untuk meningkatkan akurasi diagnostik. Hasil imunositokimia memperlihatkan pewarnaan positif untuk *LCA* dan *CD3* pada sel-sel limfosit (gambar 5A dan 5B) dan pewarnaan positif dengan *AE1/AE3* (gambar 6A) dan *CK7* pada sel-sel tumor epitelial (gambar 6B). Diagnosis akhir sitologi pasien ini adalah timoma. Sebagian besar diagnosis sitologi timoma adalah mengenali populasi sel-sel epitelial yang berbeda tercampur dengan limfosit. Ini lebih mudah dikerjakan dengan menggunakan pewarnaan Papanicolau atau H&E, dan sering membutuhkan pewarnaan sitokeratin untuk verifikasi.⁷

Secara sitologi diagnosis diferensial pada kasus timoma adalah hiperplasia limfoid reaktif, Limfoma Hodgkin dan limfoma non Hodgkin sehingga perlu dilakukan pemeriksaan imunositokimia untuk identifikasi sel epitelial. Pewarnaan sitokeratin seharusnya dilakukan pada semua aspirasi untuk menetapkan diagnosis timoma.¹³ Diagnosis diferensial pada kasus ini dapat disingkirkan dengan didapatkan hasil positif untuk sel epitelial dan tidak ditemukannya sel Reed-Sternberg. Kasus ini telah dikonsulkan ke klinik Mayo dan setuju dengan diagnosis timoma.

Terapi kuratif pada timoma adalah pembedahan/*surgical removal* yang luasnya tergantung pada stadium tumor. Timoma stadium III diikuti dengan radioterapi atau kemoterapi

sedangkan timoma stadium III dan IV yang tidak dapat direseksi dilakukan kombinasi radiasi dan kemoterapi sistemik.

Debulking tumor mediastinum tidak dilakukan, karena pasien dan keluarga tidak menyetujuinya. Direncanakan radioterapi dilanjutkan hingga 22 kali. Radiasi dihentikan setelah 20 kali karena efek samping berupa disfagia dan esofagitis. Pasien meninggal 7 bulan setelah didiagnosis sepsis syok di rumah sakit Hasan Sadikin.

KESIMPULAN

Timoma adalah tumor primer sel epitelial timus. Timoma dapat asimtomatik atau disertai dengan gejala klinik seperti miastenia gravis atau sindrom vena cava superior.

Dilaporkan kasus yang terjadi pada wanita berusia 29 tahun dengan diagnosis timoma disertai sindrom vena cava superior. Pada pemeriksaan *FNAB* ditemukan masa tumor yang terdiri atas kelompok sel inti bulat dengan sedikit variasi serta beberapa menunjukkan kohesi yang baik. Tampak pula diantaranya limfosit matur. Beberapa sel tumor memberi gambaran sel kumparan dengan inti memanjang, serta tampak pula kelompokan jaringan ikat padat/kolagen. Pewarnaan imunositokimia untuk penanda epitelial yaitu AE1/AE3, CK7 positif pada sel epitelial tumor sedangkan *LCA*, dan *CD3* sebagai penanda umum limfosit dan limfosit T positif pada sel-sel limfosit. memberikan hasil positif. Kesimpulan pada kasus ini berdasarkan pemeriksaan sitologi dan imunositokimia adalah timoma.

Peranan *FNAB* sangat penting untuk menentukan diagnosis tumor mediastinum yang disertai SVCS untuk penatalaksanaan pasien dengan tepat dan segera. Sehingga dapat menyingkirkan diagnosis diferensial seperti limfoma maligna yang berbeda dalam penatalaksanaan terapi.

TINJAUAN PUSTAKA

1. Marx A, Strobel P, Zettl A, Chan JKC, Harris NL, Kuo TT, et al. Thymomas. In: Travis WD, Brambilla E, Hermselink HKM, Harris CC, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetic of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004. p.152-3.
2. Riedel RF, Burfeind WR. Thymoma: benign appearance, malignant potential. *Oncologist* 2006;11:887-94.
3. Kondo K. Optimal therapy for thymoma. *J Med Invest* 2008;55:17-28.
4. Skoutelis K, Nikolopoulos DD, Markopoulos K, Chabipi K, Stoungioti S, Papastamatiou M. Ectopic thymoma of the lung; a rare case report and review of the literature: a case report. *Cases J* 2009; 2:9149.
5. Filho JSR, Milanezi MF, Moreira CG, Werneck LC, Boscardin P, Ioshii SO, et al. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 1110-4.
6. Rosai J. Rosai and ackerman's: surgical pathology. 9th ed. Edinburgh: Mosby; 2004.
7. Wakely PE. Cytopathology-histopathology of the mediastinum: epithelial, lymphoproliferative, and germ cell neoplasm. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6: 30-43.
8. Morrissey B, Adams H, Gibbs AR, Crane MD. Percutaneous needle biopsy of the mediastinum: review of 94 procedures. *Thorax* 1993; 48: 632-7.
9. Jing Z. Lung, pleura, and mediastinum. In: Gattuso P, Reddy VB, Masood S, editors. *Differential diagnosis in cytopathology*. New York: Cambridge University Press; 2010. p. 509-56.
10. Orell SR, Sterrett GF, Walters MN, Whitaker D. Manual and atlas of fine needle aspiration cytology. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992.

11. Melamed MR. The mediastinum. In: Koss LG, editor. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1375-88.
12. Aster JC. Disease of the white blood cells, lymph nodes, spleen, and thymus. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. Pathologic basis of disease. 7th ed. Pennsylvania: Saunders Elsevier; 2005. p. 661-710.
13. Wakely PE. Cytopathology of thymic epithelial neoplasm. Diagn Pathol 2005; 22: 213-22.
14. Cameron RB, Loehrer PJ, Thomas CR. Neoplasm of the mediastinum. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1019-36.
15. Johnson SB, Eng TY, Giaccone G, Thomas CR. Thymoma: update for the new millenium. Oncologist 2001; 6: 239-46.
16. Duwe BV, Sterman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. Chest 2005; 128: 2893-909.
17. Girard N, Mornex F, Houtte PV, Cordier JF, Schil PV. Thymoma a focus on current therapeutic management. J Thorac Oncol 2009; 4: 119-6.