

## Aspek Klinik dan Karakteristik Tipe Histopatologi Timoma

**Maria Mayella Vianney, Lisnawati Rachmadi**

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia  
Jakarta

Penulis korespondensi: Dr. dr. Lisnawati Rachmadi, SpPA(K).  
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia  
Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta 10430.  
e-mail: lisnawatidr@gmail.com. Telp: +628111775429.

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Timoma adalah neoplasma tersering yang ditemukan pada organ timus dan diklasifikasikan menjadi 5 tipe histopatologi utama, yaitu A, AB, B1, B2, dan B3. Timoma paling sering ditemukan di mediastinum anterior dan disertai dengan sindrom paraneoplastik *myasthenia gravis*. Penelitian ini ingin mengetahui aspek klinik dan karakteristik tipe histopatologi timoma di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (PA-FKUI/RSCM) tahun 2014-2018.

#### Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain penelitian potong-lintang. Data klinik dan histopatologi berasal dari rekam medik dan arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2014-2018. Data klinik berupa usia, jenis kelamin, lokasi tumor, gejala klinik, penyakit penyerta, metastasis, dan terapi. Penilaian histopatologi meliputi diagnosis tipe histopatologi berdasarkan kriteria *World Health Organization* dan stadium berdasarkan Masaoka-Koga *staging system*.

#### Hasil

Ditemukan 31 kasus timoma yang sesuai dengan kriteria inklusi. Dari 31 kasus, 19 (61,3%) di antaranya adalah perempuan. Rerata usia subyek adalah 46,7 tahun. Sebanyak 12 kasus (37,5%) memiliki gejala klinik kelemahan otot akibat *myasthenia gravis* dan 21 kasus (67,7%) massa tumor di mediastinum anterior. Ditemukan 9 kasus timoma tipe AB dan 2 kasus timoma tipe B2. Sebanyak 3 kasus berada di stadium IV dengan metastasis ke kelenjar getah bening dan paru.

#### Kesimpulan

Timoma lebih banyak ditemukan pada wanita dengan rerata usia 46,7 tahun. Sindrom paraneoplastik tersering adalah *myasthenia gravis* dan lokasi tersering adalah mediastinum anterior. Tipe histopatologi yang paling banyak ditemukan adalah tipe AB, sedangkan yang paling sedikit ditemukan adalah tipe B2.

**Kata kunci:** Masaoka-Koga *staging system*; *myasthenia gravis*; timoma.

## Clinical Features and Histopathologic Characteristic of Thymomas

### ABSTRACT

#### Background

Thymoma is the most common neoplasm found in thymus gland and is classified into 5 main histopathological types, A, AB, B1, B2, and B3. Thymomas are most commonly found in the anterior mediastinum and accompanied with *myasthenia gravis*. The aim of this study was to find out clinical feature and histopathological characteristics of thymomas in Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, University of Indonesia/Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital (FKUI/RSCM) in 2014-2018.

#### Methods

This is a descriptive study, using a cross-sectional design. Clinical and histopathological data obtain from the medical records and archives of the Department of Anatomical Pathology of FKUI/RSCM. Clinical data consists of age, sex, tumor location, clinical symptom, concomitant disease, metastasis, and treatment. Histopathological assessment consists of histopathology type using World Health Organization criteria and staging using Masaoka-Koga staging system.

#### Results

There were 31 thymoma cases matched the inclusion criteria. Nineteen (61.3%) of 31 cases were women. The mean age of the subjects was 46.7 years old. A total of 12 cases (37.5%) had muscle weakness due to *myasthenia gravis* as chief complaint and 21 cases (67.7%) of tumor mass in the anterior mediastinum. There 9 cases of type AB and 2 cases of type B2.

#### Conclusion

Thymoma is more common in women with an average age of 46.7 years. The most common paraneoplastic syndrome is *myasthenia gravis* and mostly found in the anterior mediastinum. The most common histopathologic type is type AB, while type B2 is the least.

**Key words:** Masaoka-Koga; *myasthenia gravis*; thymoma.

## PENDAHULUAN

Timoma adalah neoplasma yang berasal dari epitel timus dan merupakan neoplasma yang paling sering ditemukan pada timus. Walaupun secara umum timoma bersifat indolen, namun seluruh tipe timoma termasuk suatu keganasan. Lokasi tersering adalah mediastinum anterior walaupun dapat ditemukan juga pada lokasi lain, yaitu leher, mediastinum medial dan posterior, serta hilus.<sup>1,2</sup> Berdasarkan data *American Cancer Society*, insidens timoma adalah 1,5 per 1 juta orang per tahun.<sup>3</sup> Berdasarkan data arsip Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (PA-FKUI/RSCM), ditemukan 32 kasus timoma selama 5 tahun (2014-2018).

Timoma dapat terjadi pada rentang usia 10-80 tahun dengan insidens tertinggi pada dekade ke-4 dan 5. Namun hampir seluruh timoma terjadi pada usia dewasa dengan rerata usia 52 tahun dan jarang ditemukan pada usia kurang dari 25 tahun.<sup>1,4,5</sup>

Penyebab timoma belum diketahui. Namun insidens timoma lebih tinggi pada ras kulit hitam dan di benua Asia serta Kepulauan Pasifik sehingga diduga terdapat keterlibatan faktor genetik pada timoma.<sup>6</sup>

Gejala timoma yang paling sering ditemukan adalah batuk.<sup>5</sup> Gejala lainnya berupa gejala lokal, yaitu nyeri dada, benjolan leher, dan sindrom vena kava superior.<sup>6</sup> Timoma juga sering berkaitan dengan sindrom paraneoplastik, antara lain sindrom Cushing, hipogammaglobulinemia (10%), *pure red blood cell aplasia* (5%), *rheumatoid arthritis*, dan *limbic encephalitis*. Namun, sindrom paraneoplastik yang paling sering ditemukan (30%-50%) adalah *myasthenia gravis*.<sup>5,2</sup> Sebaliknya, 15% pasien *myasthenia gravis* menderita timoma.<sup>2</sup> Pada pemeriksaan radiologi timoma tampak sebagai massa opak berlobus yang dapat mengalami kalsifikasi. *Computed tomography (CT) scan* dan *magnetic resonance imaging (MRI)* merupakan modalitas pilihan untuk menegakan diagnosis preoperatif dan evaluasi ekstensi tumor.<sup>1</sup> Pertumbuhan timoma biasanya lambat dan metastasis dapat ditemukan ke pleura, perikardium, atau diafragma, sedangkan metastasis ekstratorakal jarang ditemukan.<sup>5</sup>

Secara makroskopik, timoma berupa massa solid berwarna abu kekuningan, berkapusul fibrosa tebal disertai pembentukan lobus-

lobus yang dipisahkan oleh septa jaringan ikat. Fokus nekrosis dan degenerasi kistik sering ditemukan, terutama pada tumor dengan ukuran besar.<sup>1</sup> *World Health Organization (WHO)* mengklasifikasikan timoma menjadi 8 tipe histopatologik.<sup>7</sup> Lima tipe utama (A, AB, B1, B2, dan B3) dapat dibedakan menjadi timoma yang terdiri atas sel epitel neoplastik spindle (A, AB) dan epitelioid (B1-B3).<sup>4</sup> Tiga tipe lainnya adalah timoma mikronodular dengan stroma limfoid, timoma metaplastik, dan timoma lainnya yang jarang ditemukan.<sup>7</sup> Tipe A dan B2 lebih jarang ditemukan di Asia dibandingkan Eropa dan Amerika Serikat, sedangkan tipe AB dan B3 lebih sering ditemukan di Asia.<sup>8</sup> Masaoka-Koga *staging system* digunakan untuk menentukan stadium.<sup>7</sup> Ketepatan diagnosis tipe dan stadium histopatologik membutuhkan *sampling* ekstensif dari spesimen reseksi dan interpretasi yang cermat pada spesimen biopsi karena tipe histopatologik adalah salah satu faktor yang menentukan tingkat rekurensi.<sup>4,7,8</sup>

Karena timoma termasuk penyakit yang jarang ditemukan, belum ada penelitian mengenai aspek klinik dan karakteristik tipe histopatologik timoma di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aspek klinik dan karakteristik tipe histopatologik timoma di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2014-2018.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain penelitian potong lintang. Data histopatologik berasal dari arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2014-2018. Pencarian kasus menggunakan kode topografi C38 (mediastinum) dan kode morfologi M8580/1 dan /3, M8581/1 dan /3, M8582/1 dan /3, M8583/1 dan /3. Data klinik pasien didapatkan dari formulir dan rekam medik. Kriteria inklusi penelitian ini adalah seluruh kasus timoma (spesimen biopsi dan operasi) yang diagnosis ditegakkan secara histopatologik dan imuno-histokimia di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2014-2018. Kriteria eksklusi adalah kasus-kasus yang tidak ditemukan slaid maupun blok paraffin dan kasus-kasus dengan kualitas sediaan suboptimal.

Dilakukan pencarian dan pengumpulan formulir dan slaid sediaan histopatologik kemudian dilakukan pembacaan ulang oleh peneliti dan pembimbing.

Parameter klinik yang dikumpulkan dari rekam medik, yaitu usia, jenis kelamin, lokasi tumor, gejala klinik, penyakit penyerta, metastasis, dan terapi. Parameter histopatologi meliputi diagnosis tipe histopatologi berdasarkan kriteria WHO dan stadium tumor berdasarkan Masaoka Koga *staging system*.

**HASIL**

Berdasarkan hasil penelusuran data arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM, ditemukan 32 kasus timoma selama 5 tahun dengan rincian 4 kasus tahun 2014, 10 kasus tahun 2015, 4 kasus tahun 2016, 7 kasus tahun 2017, dan 7 kasus tahun 2018. Sebanyak 1 kasus di eksklusi karena kualitas sediaan yang suboptimal. Dari 31 kasus, 19 (61,3%) di antaranya adalah perempuan dengan rasio laki-laki : perempuan 1 : 1,6. Usia subyek berada dalam rentang usia 21-78 tahun, dengan rerata usia 46,7 tahun. Sebanyak 12 (41,2%) pasien datang dengan keluhan utama kelemahan pada otot akibat myasthenia gravis, sedangkan gejala lainnya berupa batuk/sesak nafas (12,9%), sindrom vena kava superior (9,7%), nyeri dada (6,4%), dan benjolan leher (3,2%). Ditemukan 2 kasus (6,4%) tanpa gejala klinik karena massa mediastinum ditemukan secara insidental saat *medical check up* rutin, sedangkan pada 3 kasus lainnya (9,7%) keluhan utamanya berupa gejala penyakit penyerta pada pasien. Penyakit penyerta yang paling banyak ditemukan adalah tuberkulosis paru pada 6 kasus (19,4%) dan mata pada 1 kasus (3,2%), 2 kasus (6,4%) dengan *systemic lupus erythematosus* (SLE), dan

masing-masing 1 kasus (3,2%) dengan *systemic sclerosis*, struma adenomatosa, dan karsinoma papilar tiroid.

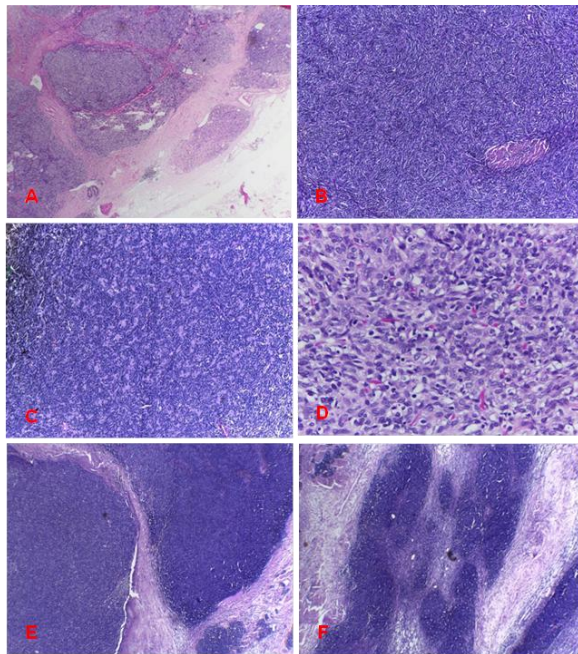
Pada pemeriksaan radiologi, 21 kasus (67,7%) massa ditemukan pada mediastinum anterior, masing-masing 2 kasus (6,4%) pada mediastinum superior dan hilus serta 1 kasus (3,2%) pada retrosternal. Tidak ditemukan massa pada 1 kasus (3,2%). Sejumlah 28 kasus (90,3%) berasal dari prosedur operasi, sedangkan 3 kasus (9,7%) berasal dari biopsi (Tabel 1).

Tabel 1. Data klinik pasien timoma di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2014-2018.

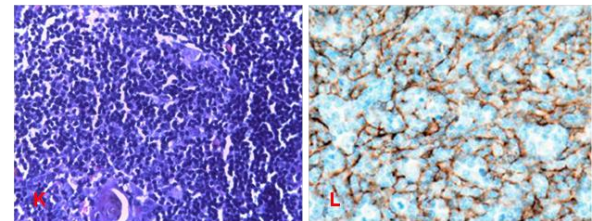
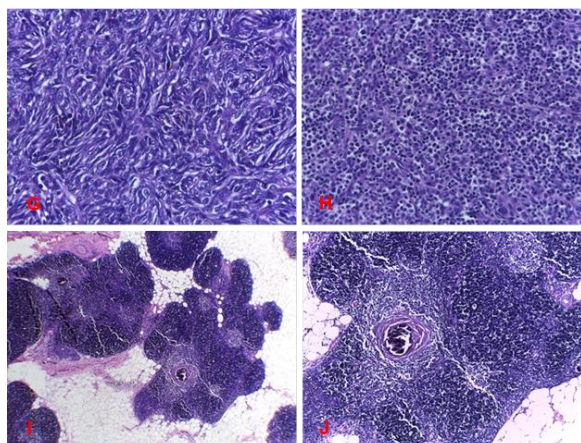
	N
Jenis kelamin	
Laki-laki	12 (38,7%)
Perempuan	19 (61,3%)
Usia	
Rerata ± SD	46,7 ± 15,3
Cara pengambilan sampel	
Operasi	28 (90,3%)
Biopsi	3 (9,7%)
Lokasi tumor	
Mediastinum anterior	21 (67,7%)
Mediastinum superior	2 (6,4%)
Hilus	2 (6,4%)
Retrosternal	1 (3,2%)
Tidak diketahui	4 (12,9%)
Gejala klinik	
Myasthenia gravis/kelemahaan otot	12 (41,2%)
Batuk/sesak nafas	4 (12,9%)
Sindrom vena kava superior	3 (9,7%)
Gejala penyakit penyerta	3 (9,7%)
Nyeri dada	2 (6,4%)
Tidak ada gejala	2 (6,4%)
Benjolan leher	1 (3,2%)
Tidak diketahui	4 (12,9%)

Tabel 2. Karakteristik masing-masing tipe histopatologi timoma di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2014-2018.

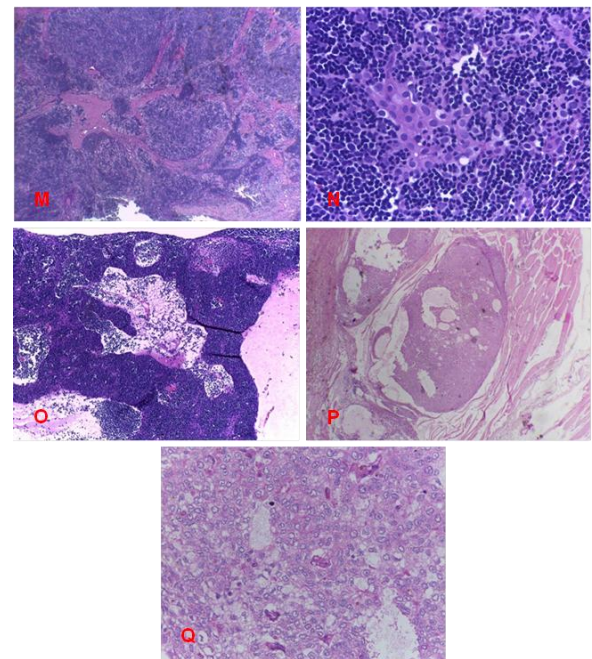
Variabel	A n = 6	AB n = 9	B1 n = 5	B2 n = 2	B3 n = 4	Campuran n = 5
Jenis kelamin						
Laki-laki	2	2	2	1	2	3
Perempuan	4	7	3	1	2	2
Usia saat diagnosis						
Rentang (tahun)	24-78	38-67	21-60	44-46	21-64	25-66
Median (tahun)	51,5	57	32	N/A	37,5	39
Myasthenia gravis (%)	4 (66,6%)	1 (11,1%)	2 (40%)	1 (50%)	1 (25%)	3 (60%)



Gambar A-D. Timoma tipe A. A. Pada pembesaran kecil, timoma tipe A tampak berwarna eosinofilik. Tumor dikelilingi oleh kapsul fibrosa tebal dan tampak lobus-lobus yang dipisahkan oleh septa jaringan ikat (H&E, 40x); B-C. Massa tumor dapat tersusun dalam pola *whorling* dan roset tanpa lumen ditengahnya (H&E, 100x); D. Sel tumor berinti spindel atau oval, kromatin halus, anak inti tidak nyata dengan sitoplasma eosinofilik. Hanya ditemukan sedikit limfosit diantara sel tumor (H&E, 400x); E-H. Timoma tipe AB; E-F. Timoma tipe AB pada pembesaran kecil tampak berwarna basofilik. Tampak komponen tipe A dan komponen *B-like* yang tersusun dalam nodul terpisah atau *intermingled* (H&E, 40x). (Arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI-RSCM).



G. Komponen tipe A terdiri atas sel-sel berinti spindel atau oval yang tersusun berjaras dengan kromatin halus dan anak inti tidak nyata (H&E, 400x); H. Sedangkan pada komponen B-like ditemukan area bersebaran limfosit imatur yang sulit dihitung jumlahnya (H&E, 400x); I-L. Timoma tipe B1; I. Pada pembesaran kecil, timoma tipe B1 tampak berwarna basofilik, tampak *medullary island* berupa area pucat yang seluruhnya atau sebagian dikelilingi oleh area berwarna biru tua (H&E, 40x); J. Ditemukan pula korpus Hassall (H&E, 100x); K. Sel tumor pada timoma tipe B1 berbentuk epitelioid, tersusun tersebar atau dalam kelompok kecil <3 sel (H&E, 400x). (Arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI-RSCM); L. Pulasan imunohistokimia AE1/3 positif pada membran sitoplasma sel tumor.<sup>9</sup>



M-O. Timoma tipe B2. M. Timoma tipe B2 tampak berwarna basofilik pada pembesaran kecil (H&E, 40x); N. Sel tumor tersusun berkelompok  $\geq 3$  sel, berbentuk poligonal, berinti bulat sampai oval, kromatin vesikular, dengan anak inti nyata berukuran kecil (H&E, 100x); O. Ditemukan pula *perivascular spaces* yang berisi cairan proteinaceous, limfosit, dan sel tumor dengan pembuluh darah pada bagian tengah (H&E, 100x); P-Q. Timoma tipe B3; P. Timoma tipe B3 pada pembesaran kecil tampak berwarna eosinofilik karena tidak ditemukan limfosit diantara sel sel tumor (H&E,



40x); Q. Sel tumor berinti atipik dengan *nuclear groove*, beberapa tampak raisinoid, dengan anak inti nyata. (Arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI-RSCM).

Berdasarkan pemeriksaan mikroskopik ditemukan 6 kasus timoma tipe A, 9 kasus tipe AB, 5 kasus tipe B1, 2 kasus tipe B2, 4 kasus tipe B3, dan 5 kasus tipe campuran. Myasthenia gravis dengan timoma ditemukan pada 12 kasus dengan 58,3% diantaranya ditemukan pada timoma tipe B (tabel 2). Ditemukan 5 kasus stadium I, 3 kasus stadium IIB, dan 3 kasus stadium IV.

**DISKUSI**

Pada penelitian ini, timoma tipe AB paling banyak ditemukan sedangkan tipe B2 paling sedikit ditemukan. Hasil tersebut sejalan dengan laporan Weis *et al*<sup>8</sup> yang menyatakan bahwa timoma tipe AB lebih sering ditemukan di Asia dan tipe B2 lebih jarang ditemukan di Asia. Zhang *et al*<sup>10</sup> melakukan penelitian pada 104 kasus timoma dan melaporkan bahwa rerata usia saat diagnosis adalah 54,6 tahun (rentang usia 20-79 tahun).<sup>10</sup> Sedangkan pada penelitian ini, rerata usia secara keseluruhan adalah 46,7 tahun (rentang usia 21-78 tahun). Pasien dengan myasthenia gravis cenderung didiagnosis pada usia yang lebih muda karena gejala kelemahan otot yang membuat pasien datang berobat.<sup>11</sup> Kasus timoma dengan myasthenia gravis pada penelitian ini didiagnosis pada rentang usia lebih muda, yaitu 21-56 tahun.

Walaupun tidak ditemukan perbedaan yang berarti antara laki-laki dan perempuan, timoma lebih banyak ditemukan pada perempuan, terutama pada tipe A, AB, dan B1. Tipe B3 lebih banyak ditemukan pada laki-laki. Sedangkan pada tipe B2 tidak ditemukan perbedaan antara laki-laki dan perempuan.<sup>7</sup> Sejalan dengan hasil penelitian ini, timoma tipe A, AB, dan B1 lebih banyak ditemukan pada perempuan (61,3%). Namun tidak ditemukan perbedaan antara laki-laki dan perempuan pada timoma tipe B2 dan B3.

Pada pemeriksaan radiologi, sebanyak 21 kasus (67,7%) menunjukkan massa pada mediastinum anterior. Timoma mewakili 50% massa pada mediastinum anterior.<sup>5,11</sup> Namun pada usia yang lebih muda (20-40 tahun), limfoma menjadi diagnosis banding utama pada pasien dengan massa mediastinum anterior.<sup>11</sup>

Sebanyak 12 (38,7%) kasus memiliki keluhan utama kelemahan pada otot yang

disebabkan oleh myasthenia gravis. Gejala lainnya berupa batuk/sesak nafas, sindrom vena kava superior, nyeri dada, dan benjolan leher. Pada 2 kasus (6,4%), massa pada mediastinum ditemukan secara insidental pada pemeriksaan *medical check up* rutin sehingga pasien tidak merasakan adanya gejala. Empat kasus (12,9%) tidak diketahui keluhan utamanya karena keterbatasan data rekam medik dan kasus rujukan. Detterbeck *et al*<sup>11</sup> melaporkan 30% kasus timoma datang dengan gejala batuk, sesak nafas, dan nyeri dada, serta 30% kasus tidak menunjukkan gejala.<sup>11</sup>

Sindrom paraneoplastik yang paling sering ditemukan pada timoma adalah myasthenia gravis.<sup>5</sup> Myasthenia gravis dibagi menjadi 6 kategori, yaitu *early onset myasthenia gravis* <50 tahun, *late onset myasthenia gravis* >50 tahun, *myasthenia gravis associated with thymoma* (10-15%), *myasthenia gravis associated with anti-muscle specific tyrosine kinase (MuSK) antibodies*, *ocular myasthenia gravis* dan *myasthenia gravis with no detectable AChR and MuSK antibodies*.<sup>12,13</sup> Sebanyak 15% kasus myasthenia gravis didahului oleh timoma dan 50% kasus myasthenia gravis dengan timoma biasanya berasal dari epitel korteks (tipe B), sedangkan timoma medular (tipe A) jarang berkaitan dengan myasthenia gravis.<sup>5,14</sup> Myasthenia gravis dengan timoma paling banyak terjadi pada pasien timoma tipe B, terutama B2 jika dibandingkan dengan tipe lainnya.<sup>8,10</sup> Myasthenia gravis termasuk penyakit yang jarang ditemukan dengan insidens 0,4-1,1 per 100.000 orang per tahun.<sup>6</sup> Myasthenia gravis adalah penyakit autoimun didapat yang disebabkan oleh antibodi imunoglobulin pada *neuromuscular junction*.<sup>5</sup> Sebagian besar kasus myasthenia gravis disebabkan oleh immunoglobulin (Ig)G1 dan IgG3 terhadap AChR. Imunoglobulin tersebut menghambat transmisi neuromuskular dengan 3 mekanisme, yaitu: memproduksi komplemen yang berikatan dengan AChR, mempercepat endositosis AChR pada regio *endplate neuromuscular junction*, berikatan dengan AChR sehingga memblokir asetilkolin pada membran post sinaps sehingga menyebabkan terjadinya kelemahan otot.<sup>5,12,13</sup> Pada myasthenia gravis tanpa keterlibatan antibodi AChR, ditemukan antibodi terhadap MuSK, atau protein lainnya misalnya, agrin dan *low-density lipoprotein receptor-related protein 4* (LRP4).<sup>12</sup> Epitel timus dan sel *myoid* sama - sama

memiliki reseptor protein asetilkolin nikotik yang keduanya dapat diserang oleh antibodi AChR.<sup>2</sup> Pada penelitian ini, ditemukan 12 kasus myasthenia gravis, 7 kasus (58,3%) diantaranya adalah timoma B, sedangkan 4 kasus (33,3%) lainnya adalah tipe A dan 1 kasus (8,3%) tipe AB.

Selain myasthenia gravis, penyakit penyerta lainnya adalah SLE (6,4%), tuberkulosis (22,5%), *systemic sclerosis* (3,2%), struma adenomatosa (3,2%) dan karsinoma papiler tiroid (3,2%). Engels *et al*<sup>6</sup> melaporkan bahwa pasien timoma memiliki kecenderungan mengalami keganasan lainnya, misalnya limfoma non Hodgkin. Hal tersebut diduga akibat adanya regulasi sistem imun yang terganggu, imunosupresi pasca operasi timektomi, dan radiasi. Namun kasus tersebut hanya ditemukan pada 7 pasien.<sup>6</sup>

Walaupun timoma secara umum memiliki sifat indolen, namun timoma memiliki kemampuan untuk metastasis terutama ke pleura, perikardium, serta lokasi jauh, antara lain hati, tulang, ginjal, otak, dan sumsum tulang.<sup>15</sup> Yamakawa *et al*<sup>15</sup> melaporkan 4% dari 207 pasien telah mengalami metastasis jauh atau ke kelenjar getah bening saat didiagnosis.<sup>15</sup> Pada penelitian ini, ditemukan 2 kasus (6,4%) metastasis ke kelenjar getah bening dan 1 kasus (3,2%) metastasis ke paru yang telah dikonfirmasi secara histopatologik. Namun lokasi metastasis kelenjar getah bening tersebut tidak diketahui karena keterbatasan data rekam medik. Berdasarkan pemeriksaan radiologi pada 1 kasus ditemukan nodul paru yang diduga sebagai lesi metastasis, namun hal tersebut belum dikonfirmasi secara histopatologik.

Diagnosis banding tersering secara klinik adalah limfoma, teratoma, dan hiperplasia timus. Diagnosis banding histopatologik pada timoma yang kaya limfosit, antara lain hiperplasia timus dan limfoma non-Hodgkin. Hiperplasia timus sulit dibedakan dengan timoma tipe B1 dan timoma tipe AB dengan populasi limfosit padat, terutama pada spesimen biopsi. Ciri utama timoma B1 adalah kapsul fibrosa yang tegas sehingga membentuk septa-septa dan zona korteks yang lebih dominan dari medula.<sup>4</sup> Pada hiperplasia timus ditemukan folikel limfoid yang mengandung banyak sel limfosit B dengan sentrum germinativum di zona medula.<sup>2</sup> Limfoma limfoblastik dapat dibedakan dengan timoma B1 dengan ditemukannya sel limfosit yang atipik, jumlah mitosis yang tinggi, dan nekrosis. Pulasan

imunohistokimia sitokeratin pada timoma memberikan hasil positif difus pada sel epitel.<sup>4</sup>

Timoma tipe B3 dengan karsinoma timus dapat dibedakan dari pola pertumbuhan lobular, *perivascular spaces*, atipia ringan sampai sedang, dan limfosit imatur yang positif dengan pulasan TdT. Gambaran ini tidak ditemukan pada karsinoma timus, sedangkan stroma desmoplastik lebih mengarah pada karsinoma timus.<sup>4</sup>

Diagnosis banding yang perlu dipertimbangkan pada timoma tipe A adalah tumor neuroendokrin dan paraganglioma. Diperlukan pulasan imunohistokimia untuk menegaskan diagnosis yang tepat. Tumor mesenkimal *solitary fibrous tumor* dan *synovial sarcoma* dapat dipikirkan sebagai diagnosis banding. *Solitary fibrous tumor* negatif dengan pulasan sitokeratin dan positif dengan CD34, sedangkan pada *synovial sarcoma*, sel spindle tampak lebih padat dan pulasan panCK positif fokal.<sup>4</sup>

Rekurensi timoma tergantung pada tipe histopatologik dan status reseksi.<sup>8,16</sup> Usia dan jenis kelamin tidak berpengaruh pada rekurensi.<sup>17</sup> *International Thymus Malignancy Interest Group* (ITMIG) merekomendasikan tatalaksana operasi *extended thymectomy* sebagai modalitas utama pada tumor yang *resectable*.<sup>5,10,18</sup> *Extended thymectomy* meliputi timektomi komplis dan reseksi lemak di sekitar mediastinum diantara kedua nervus frenikus.<sup>10</sup> *Core needle biopsy* atau biopsi terbuka dianjurkan untuk tumor dengan ukuran besar atau tidak *resectable*. Tatalaksana berikutnya berdasarkan stadium pada pemeriksaan histopatologik. Pada stadium I, dilakukan pemantauan rekurensi melalui pemeriksaan radiologi berkala. Pada stadium II-IV, *extended thymectomy* dilanjutkan dengan radioterapi atau kemoterapi.<sup>18</sup> Rekurensi lokal lebih banyak ditemukan dibanding rekurensi jauh, namun karena sifatnya yang indolen, rekurensi dapat terjadi 10-20 tahun kemudian. Sebanyak 50% rekurensi lokal melibatkan rongga pleura atau paru. Tingkat rekurensi cukup rendah (3%) pada stadium I, namun meningkat secara progresif menjadi 11%, 30%, dan 43% pada stadium II, III, dan IV setelah reseksi komplis dengan/tanpa radioterapi adjuvan.<sup>11</sup> Berdasarkan tipe histopatologiknya, tingkat rekurensi dalam jangka waktu 5 tahun adalah 4% untuk timoma tipe A, 2% untuk tipe AB, 8% pada tipe B1, 13% untuk tipe B2, dan 14% untuk tipe B3. Pada penelitian ini, ditemukan 5 kasus stadium I, 3 kasus stadium 3, dan 3 kasus stadium IV.

Sedangkan pada 20 kasus lainnya stadium tidak dapat ditentukan karena tidak ditemukan gambaran kapsul yang jelas untuk menilai stadium Masaoka-Koga dengan tepat. Berbagai sistem telah diusulkan untuk menentukan stadium pada tumor ganas epitelial timus, namun ITMIG dan WHO merekomendasikan penggunaan Masaoka-Koga *staging system* untuk penentuan stadium karena sistem ini sangat baik untuk memprediksi prognosis timoma, antara lain rekurensi dan kesintasan.<sup>7,19</sup> Kekurangan sistem ini adalah tidak mempertimbangkan pengaruh adanya metastasis limfogen atau hematogen.<sup>20</sup> Invasi lokasi merupakan faktor penentu utama pada sistem ini.<sup>19</sup> ITMIG dan *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) telah membuat klasifikasi TNM untuk tumor ganas epitelial timus yang telah diterbitkan dalam klasifikasi *American Joint Cancer Committee* (AJCC)/*Union for International Cancer Control* (UICC) edisi 8 tahun 2016.<sup>19,21</sup>

Terdapat 1 kasus rekurensi melalui pemeriksaan radiologi. Rekurensi terjadi setelah 4 tahun pasca operasi *debulking*. Kasus tersebut adalah timoma tipe AB stadium IV. Dilakukan CT scan setiap 6 bulan selama 2 tahun pertama pasca operasi, setelahnya dilakukan CT scan setiap tahun.<sup>10</sup> Ogawa *et al*<sup>22</sup> melaporkan angka kesintasan 5 tahun pada 103 pasien timoma stadium I adalah 100%, 90% pada stadium II, dan 56% pada stadium III.<sup>22</sup>

### KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat 31 kasus timoma di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM pada tahun 2014-2018 dengan rerata usia 46,7 tahun dan lebih banyak ditemukan pada perempuan. Sebagian besar spesimen yang diterima berasal dari operasi. Tipe yang paling banyak ditemukan adalah tipe AB dengan gejala tersering berupa kelemahan otot akibat sindrom paraneoplastik myasthenia gravis. Diagnosis tipe histopatologik serta penentuan stadium yang tepat berkaitan dengan tingkat rekurensi dan angka kesintasan pasien. Sehingga diperlukan *sampling* spesimen yang adekuat untuk mencapai diagnosis dan pelaporan stadium tumor dengan tepat.

Keterbatasan penelitian ini adalah kurangnya data klinik pada rekam medik pasien dan status invasi kapsul pada pemeriksaan histopatologik. Invasi kapsul merupakan komponen penting dalam penentuan stadium sehingga

dibutuhkan penanda pada kecurigaan invasi kapsul oleh klinisi agar orientasi spesimen dan evaluasi stadium Masaoka-Koga dapat dilakukan dengan tepat.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Myers JL. Mediastinum. In: Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL., editor. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 457-500.
2. Valdez R, Zutter M, Florea AD, Rubin R. Hematopathology. In: Rubin R, Strayer DS, editor. Rubin's pathology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 947-1036.
3. American Cancer Society. Key statistic about thymus cancer. 2015 [diunduh 30 September 2019].
4. den Bakker MA, Roden AC, Marx A, Marino M. Histologic classification of thymoma: a practical guide for routine cases. *J Thorac Oncol*; 2014; 125-30.
5. Kumar R. Myasthenia gravis and thymic neoplasms: A brief review. *World J Clin Cases*. 2015 Dec 16;3(12):980-3.
6. Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol*. 2010; 5:S260-5.
7. Strobel P, Marx A, Badve S, Chan JKC, Chen G, Detterbeck F, *et al*. Tumours of the thymus. In: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, editor. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus, and heart. 4th ed. Lyon: IARC; 2015. p. 183-211.
8. Weis CA, Yao X, Deng Y, Detterbeck FC, Marino M, Nicholson AG, *et al*. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *J Thorac Oncol*; 2015; 10(2): 367-72.
9. Miki Y, Hamada K, Yoshino T, Miyatani K, Takahashi K. Type AB thymoma is not a mixed tumor of type A and type B thymomas, but a distinct type of thymoma. *Virchows Archiv*. 2014; 464(6): 725-34.
10. Zhang Z, Cui Y, Jia R, Xue L, Liang H. Myasthenia gravis in patients with thymoma affects survival rate following extended thymectomy. *Oncol letters* 2016; 11(6):4177-82.
11. Detterbeck FC, Evaluation and treatment of stage I and II thymoma, *J Thorac Oncol* 2010; 5:S318-22.

12. Phillips WD, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000Res*. 2016; 5:1-10.
13. Jayam Truth A, Dabi A, Solieman, Kurukumbi M, Kalyanam JJ. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune dis*, 2012; :1-11.
14. Romi F, Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. *Autoimmune dis* 2011; 474-512.
15. Yamakawa Y, Masaoka A, Hashimoto T, Niwa H, Mizuno T, Fujii Y. A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma. *Cancer* 1991; 68(9):1984-7.
16. Huang MY, Huang CJ, Tang JY, Huang CM, Sheau FY, Chou SH. Malignant thymoma: long-term outcomes with radiotherapy, *Genomic Medicine, Biomarkers, and Health Sciences* 2011; 3:111-8
17. Jain RK, Mehta RJ, Henley JD, Kesler Ka, Loehrer Pj, Badve S. WHO types A and AB thymomas: not always benign. *Mod Pathol*. 2010; 23(12):1641-9.
18. National Comprehensive Cancer Network. Thymomas and thymic carcinomas (Version 2.2019). [homepage on the Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 27]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thymic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thymic.pdf)
19. Kondo K. The thymic epithelial tumor staging system. *J Thorac Oncol*: 2017; 12(S31-S3).
20. K, Liang G, Gu Z, Li Y, Fu J, Shen Y, Wei Y, *et al*. Comparison of the Masaoka-Koga staging and the international association for the study of lung cancer/the international thymic malignancies interest group proposal for the TNM staging systems based on the chinese alliance for research in thymomas retrospective database. *J Thorac Disease* 2016; 8(4):727-37.
21. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Hisao A, Crowley J, Falkson C. The IASLC/ITMIG thymic epithelial tumors staging project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2014; 9:S65-72.
22. Ogawa K, Uno T, Toita T, Onishi H, Yoshida H, Kakinohana Y. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma\_ A multi-institutional, retrospective review of 103 patients. *Cancer* 2002; 94(5):1405-13.