

# Penatalaksanaan Penderita *Thymic Carcinoma* dengan *Miastenia Gravis*

**Ariani Permatasari, Laksmi Wulandari**

Departemen Ilmu Penyakit Paru Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Surabaya

---

## Abstrak

**Latar belakang :** *Timoma* dan *thymic carcinoma* adalah tumor mediastinum anterior yang berasal dari kelenjar timus. Sekitar 30-50% pasien *timoma* mengalami *miastenia gravis*, hanya 10-15% pasien dengan *miastenia gravis* mengalami *timoma*. Data pasien *thymic carcinoma* yang mengalami *miastenia gravis* masih jarang. Seperti *timoma*, penatalaksanaan *thymic carcinoma* adalah reseksi bedah, namun multimodalitas pengobatan dengan bedah, radioterapi dan kemoterapi sering digunakan.

**Tinjauan kasus :** Seorang perempuan berusia 46 tahun datang dengan keluhan utama sesak napas. Batuk tanpa disertai dahak. Pasien juga mengeluh kelopak mata dirasakan sulit membuka dan pandangan terasa kabur. Terdapat kesulitan dan kelemahan pada otot ekstremitas atas dan bawah terutama setelah beraktivitas. Pasien memiliki riwayat *miastenia gravis* sejak 5 tahun yang lalu. Pemeriksaan neurologi menunjukkan ptosis sinistra, diplopia, kelemahan pada ekstremitas atas dan bawah. Pemeriksaan foto toraks menunjukkan massa di mediastinum anterior dan hasil CT-scan menunjukkan massa solid di mediastinum anterior. Hasil FNAB adalah *timoma stadium II*. Pasien kemudian mendapatkan terapi piridostigmin dan metilprednisolon. Hasil pemeriksaan histopatologi setelah pembedahan adalah *thymic carcinoma tipe anaplastik* dan diklasifikasikan sebagai *high grade thymic carcinoma*. Pasien kemudian direncanakan untuk menjalani kemoterapi.

**Pembahasan :** *Thymic carcinoma* adalah malignant epithelial tumor yang relatif jarang terjadi yaitu sekitar 5-10% dari tumor yang berasal dari timus. Kelainan timus terjadi pada tiga perempat pasien dengan *miastenia gravis*. *Thymic carcinoma* merupakan tumor yang bersifat ganas, lebih cepat tumbuh dan menyebar ke bagian tubuh lainnya. Diklasifikasikan secara histologi oleh Levina dan Rosai dan diperbarui oleh Sustar dan Rosai menjadi tipe *low grade* dan *high grade*. Pengobatan dan prognosis tergantung pada stage dan grade-nya. Sistem stage dari Masaoka yang digunakan untuk *timoma* tidak berguna sebagai alat prognosis pada *thymic carcinoma*. Multimodalitas pengobatan dengan reseksi lengkap, radioterapi dan kemoterapi adalah standar pengobatan untuk *thymic carcinoma*.

**Ringkasan :** Telah dilaporkan seorang perempuan, 46 tahun dengan *thymic carcinoma* dan *miastenia gravis*. Pasien menjalani timektomi dan selanjutnya direncanakan untuk dilakukan kemoterapi. (*J Respir Indo. 2013; 33:57-65*)

**Kata kunci :** *Timoma, thymic carcinoma, miastenia gravis, bedah, kemoterapi*

## Management of *Thymic Carcinoma* Patient with *Myasthenia Gravis*

### Abstract

**Background :** *Thymoma* and *thymic carcinoma* are a tumor of anterior mediastinum originating from thymus gland. Approximately 30-50% of patients with *thymoma* have *myasthenia gravis*, only 10-15% of patients with *myasthenia gravis* have *thymoma*. The data on patients with *myasthenia gravis* having *thymic carcinoma* is rare. Such as *thymoma*, initial treatment of *thymic carcinoma* is surgical resection, but multimodal treatment with surgery, radiotherapy and chemotherapy are often used.

**Case report :** A 46 years old female came with chief complaints of shortness of breath. Cough without sputum. She also had dropping eyelids. A fatiguable and weakness of muscles upper and lower extremities especially after exertion. The patients had history *myasthenia gravis* since 5 years. Neurological examination showed the presence of ptosis sinistra, diplopia, weakness in the upper and lower extremities. The chest X-Ray showed a solid mass in the anterior mediastinum. The FNAB result is stage II *thymoma*. The patients subsequently underwent thymectomy after being started on pyridostigmine and methylprednisolon. The histopathology report after surgery was suggestive of an anaplastic type *thymic carcinoma*. She was staged as *high grade thymic carcinoma*. The patient subsequently planned to be implemented chemotherapy.

**Discussion :** *Thymic carcinoma* is relatively rare malignant epithelial tumor of thymus, represents about 5-10% of tumors originating from the thymus. *Thymic abnormalities* occur in three-quarters of patients with *myasthenia gravis*. *Thymic carcinoma* is a heterogeneous group of aggressive, invasive epithelial malignant tumor. Classified histologically by Levina and Rosai and updated by Sustar and Rosai into *low grade* and *high grade*. Treatment and prognosis depend on the stage and grade. Masaoka stage for *thymoma* is not useful as a prognostic tool in *thymic carcinoma*. Multimodal treatment, especially complete resection, radiotherapy and chemotherapy is a standard treatment for *thymic carcinoma*.

**Summary :** It has been reported of a female, 46 years old and *thymic carcinoma*. She also has *myasthenia gravis*. The patient underwent thymectomy and subsequently planned to be implemented chemotherapy. (*J Respir Indo. 2013; 33:57-65*)

**Keywords :** *Thymoma, thymic carcinoma, myasthenia gravis, surgery, chemotherapy*.

## PENDAHULUAN

Tumor mediastinum adalah tumor yang terdapat di dalam mediastinum yaitu rongga yang berada di antara paru kanan dan kiri. Mediastinum berisi jantung, pembuluh darah arteri, pembuluh darah vena, trakea, kelenjar timus, syaraf, jaringan ikat, kelenjar getah bening dan salurannya. Tumor mediastinum terbanyak ditemukan di bagian anterior yaitu sebanyak 64,7%, mediastinum bagian medial 29,4% dan mediastinum bagian posterior sebanyak 5,9%.<sup>1-4</sup>

Timoma dan *thymic carcinoma* adalah tumor mediastinum anterior yang berasal dari kelenjar timus. Timoma pada umumnya memberikan gambaran jinak walaupun secara histologi telah invasif. Ini yang menyebabkan timoma sering ditemukan tanpa gejala yang khas dan sulit dideteksi dengan pemeriksaan fisik. *thymic carcinoma* merupakan tumor yang bersifat ganas, lebih cepat tumbuh dan menyebar ke bagian tubuh lainnya serta lebih sulit untuk diobati. Timoma merupakan tumor yang paling banyak ditemukan pada mediastinum anterior yaitu sekitar 47%. *Thymic carcinoma* lebih jarang terjadi yaitu sekitar 5-10% dari tumor yang berasal dari timus. Timoma dan *thymic carcinoma* banyak terjadi pada usia 40–60 tahun.<sup>1,2,5,6</sup>

Sekitar 30-50% penderita timoma mengalami miastenia gravis dan sekitar 10-15% penderita miastenia gravis mengalami timoma. Miastenia gravis merupakan gangguan autoimun, yaitu gangguan yang disebabkan oleh antibodi atau sel T yang menyerang molekul, sel atau jaringan organisme yang memproduksi mereka. *Thymic carcinoma* jarang terkait dengan miastenia gravis.<sup>5,7</sup>

Penentuan *staging* dari timoma memegang peran penting terhadap keberhasilan penatalaksanaan. Penentuan *staging* yang paling banyak digunakan yaitu kriteria Masaoka. Pemeriksaan histologi massa menggunakan kriteria WHO merupakan konfirmasi terakhir dari timoma yang dilaksanakan pascabedah. *Thymic carcinoma* di klasifikasikan menjadi tipe *Low-grade* dan *High-grade*.<sup>2,8</sup>

Penatalaksanaan utama untuk timoma adalah pembedahan. Radioterapi, kemoterapi atau kombinasi keduanya juga dapat digunakan. Seperti timoma,

pengobatan utama untuk *thymic carcinoma* adalah reseksi bedah, namun multimodalitas pengobatan dengan bedah, radioterapi dan kemoterapi sering digunakan karena stadium tumor yang lebih lanjut dengan risiko kambuh yang lebih besar.<sup>9,10</sup> Kesulitan timbul jika timoma dan *thymic carcinoma* disertai miastenia gravis. Penatalaksanaan timoma dengan miastenia gravis perlu dilakukan khusus karena kesulitan yang dapat ditimbulkannya pascabedah dan penatalaksanaan selanjutnya setelah terapi utama timoma dan *thymic carcinoma* (bedah +/- kemoterapi dan radioterapi) telah dilakukan.<sup>11</sup>

Berikut adalah kasus seorang perempuan dengan *thymic carcinoma* yang disertai dengan miastenia gravis.

## TINJAUAN KASUS

Seorang perempuan, berusia 46 tahun, ibu rumah tangga, suku Jawa, beragama Islam, berdomisili di Ponorogo, masuk rumah sakit tanggal 24 Maret 2010 dengan keluhan sesak napas. Pasien menderita miastenia gravis sejak 5 tahun yang lalu dan berdasarkan hasil *CT-Scan* dari RS Ponorogo didapati tumor mediastinum anterior dan dirujuk ke RSUD Dr. Soetomo.

### Riwayat penyakit sekarang

Pasien mengeluh sesak napas sejak 3 bulan yang lalu dan makin memberat sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit. Sesak napas dirasakan jika melakukan aktivitas yang berat. Batuk tanpa disertai dahak sejak 4 bulan sebelum masuk rumah sakit, tidak terdapat batuk darah. Kelopak mata dirasakan sulit membuka dan pandangan tampak ganda sejak 3 bulan yang lalu. Seluruh tubuh terasa lemah, kadang sulit untuk digerakkan terutama setelah beraktivitas. Terdapat keluhan nafsu makan dan berat badan turun. Tidak terdapat keluhan keringat malam, demam maupun sakit dada.

### Riwayat penyakit dahulu

Terdapat riwayat miastenia gravis sejak 5 tahun yang lalu dan rutin minum mestinon 2 x 1 tablet sehari.

Tidak terdapat riwayat hipertensi, diabetes mellitus, asma maupun pemakaian obat anti tuberkulosis (OAT).

### Pemeriksaan Fisik

Saat masuk rumah sakit keadaan umum penderita cukup, kesadaran kompos mentis. Tekanan darah 110/70 mmHg, nadi 80x/menit, frekuensi napas 24x/menit, suhu afebris. Dari kepala leher tidak didapati anemia, ikterik, sianosis dan sesak napas, terdapat ptosis pada kelopak mata kiri, tidak ada pembesaran kelenjar getah bening dan tanda peningkatan tekanan vena jugularis.

Pada pemeriksaan jantung *ictus cordis* di sela iga V linea midklavikula sinistra, suara jantung (S1 dan S2) tunggal, ekstra sistol (-), gallop (-), murmur (-). Pada pemeriksaan paru, inspeksi didapatkan bentuk dan pergerakan toraks simetris. Palpasi didapatkan fremitus suara melemah di sebelah kanan. Perkusi didapatkan suara redup di sebelah kanan, auskultasi suara napas vesikuler menurun pada lapangan paru kanan. Tidak terdapat suara ronki maupun mengi. Pada pemeriksaan abdomen, hepar lien tak teraba dan bising usus dalam batas normal. Pemeriksaan ekstremitas atas tidak ada

tanda *clubbing finger* dan tidak ada edema pada kedua ekstremitas. Terdapat kelemahan pada otot ekstremitas atas dan bawah.

### Pemeriksaan Penunjang

Hasil pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang lain dapat dilihat pada tabel 1.

### DAFTAR MASALAH SEMENTARA

1. Sesak napas sejak 3 bulan dan makin memberat sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit. Sesak napas dirasakan jika melakukan aktivitas yang berat. Batuk tanpa disertai dahak sejak 4 bulan. Kelopak mata dirasakan sulit membuka dan pandangan tampak ganda sejak 3 bulan yang lalu. Seluruh tubuh terasa lemah, kadang sulit untuk digerakkan terutama setelah beraktivitas. Terdapat keluhan nafsu makan dan berat badan turun.
2. Riwayat miastenia gravis sejak 5 tahun yang lalu.
3. Kelainan pemeriksaan fisik  
Kepala : ptosis pada kelopak mata kiri.  
Paru : pada pemeriksaan palpasi didapatkan fremitus vokal melemah di sebelah kanan, pada

Tabel 1. Pemeriksaan penunjang

Jenis pemeriksaan	Tanggal pemeriksaan	Hasil pemeriksaan
Pemeriksaan darah	24 Maret 2010	Hb : 13,8 gr/dl Leukosit : 6900/mm <sup>3</sup> Granulosit : 83,4% Trombosit : 255.000/mm <sup>3</sup> Glukosa : 82 mg/dl Ureum : 6 mg/dl Kreatinin : 0,8 mg/dl SGOT : 17 IU/L SGPT : 14 IU/L Protein total : 6,0 g/dL Albumin : 3,7 g/dl.
Analisis gas darah	24 Maret 2010	pH : 7,51 pCO <sub>2</sub> : 21,6 mmHg pO <sub>2</sub> : 127,7 mmHg HCO <sub>3</sub> : 17,4 mmol/L BE : -5,7 mmol/L Saturasi O <sub>2</sub> : 93,3 % Kesimpulan alkalosis respiratorik, kompensasi asidosis metabolik.
Foto toraks	24 Maret 2010	Pada pemeriksaan foto toraks AP dan lateral tampak jantung dalam batas normal, tidak tampak infiltrat di kedua lapang paru, kedua sinus frenikokostalis kanan kiri anterior posterior tajam. Tampak opasitas berdensitas massa berbatas tegas tepi regular, sudut tumpul, di daerah hilus kanan yang pada foto lateral proyeksi di mediastinum anterior. Ruang retrosternal sebagian tertutup opasitas dan ruang retrokardial normal. Kesimpulan tumor mediastinum anterior.
CT-Scan toraks	29 Desember 2009	Tampak massa solid pada mediastinum anterior ukuran 4 x 6 x 7 cm, batas tegas, tampak klasifikasi. Pada pemberian kontras tampak <i>enhancement</i> . Massa tampak menempel pada dinding toraks anterior. Tidak tampak massa paru-paru. Kesimpulan massa pada mediastinum anterior.
Patologi anatomi (Makroskopis)	07 April 2010	Dilakukan 2 kali <i>puncture</i> pada massa mediastinum, setinggi ICS IV ukuran 35G x 32,8, dengan tuntunan CT-Scan menggunakan jarum spinal 25. Jarum masuk sedalam 2,5 cm, arah 90 derajat.
Patologi anatomi (Mikroskopis)	07 April 2010	Hapusan menunjukkan sebaran dan kelompok-kelompok sel epitel inti oval, nukleoli kecil, sitoplasma tidak jelas, dengan latar sel-sel limfoid. Tidak tampak tanda keganasan. Kesimpulan massa mediastinum timoma.

pemeriksaan perkusi didapatkan suara redup di sebelah kanan, pada auskultasi ditemukan suara pernapasan menurun di paru sebelah kanan.

Extremitas : kelemahan pada otot ekstremitas atas dan bawah.

#### 4. Kelainan radiologi

Foto toraks : tumor mediastinum anterior.

CT-Scan toraks : massa pada mediastinum anterior

#### 5. Kelainan patologi anatomi

*Fine needle aspiration biopsy* (FNAB) : timoma

### DAFTAR MASALAH TETAP

1. Sesak napas
2. Tumor mediastinum anterior
3. Miastenia gravis

### PERKEMBANGAN PASIEN

Catatan perkembangan penyakit ini kami bagi menjadi 3 bagian. Periode I adalah saat pasien dirawat di ruang saraf A (24 Maret - 12 April 2010). Periode II adalah saat pasien menjalani rawat inap di ruang paru perempuan (12 April - 29 April 2010). Periode III adalah saat pasien menjalani tindakan bedah dan masa pascabedah (30 April - 11 Mei 2010).

#### Periode I (24 Maret – 12 April 2010)

Selama periode ini secara subjektif keadaan umum pasien cukup baik. Sesak dan batuk berkurang, kelopak mata kiri sudah dapat dibuka, kelemahan pada kaki dan tangan sudah berkurang. Pada pemeriksaan fisik ptosis sinistra berkurang, kelemahan pada otot ekstremitas atas dan bawah berkurang.

Data pemeriksaan laboratorium didapatkan Hb 14,2 g/dL, leukosit 6490/mm<sup>3</sup>, trombosit 243.000/mm<sup>3</sup>, gula darah puasa (GDP) 159 mg/dl, gula darah (GD) 2 jam *post prandial* (PP) 235 mg/dl, SGOT 17 IU/L, SGPT 14 IU/L. Hasil pemeriksaan analisis gas darah menggunakan O<sub>2</sub> 3 lpm (07 April 2010) menunjukkan pH 7,51, pCO<sub>2</sub> 32 mmHg, pO<sub>2</sub> 73 mmHg, HCO<sub>3</sub> 26,7 mmol/L, BE 4,0 mmol/l, saturasi O<sub>2</sub> 96 %.

Diagnosis sementara yang dapat dibuat berdasarkan data tambahan yang masuk adalah tumor mediastinum anterior (timoma), miastenia gravis dan diabetes melitus. Terapi yang diberikan adalah

mestison 4 x 60 mg perhari, metilprednisolon 2 x 125 mg intravena, actrapid 3 x 4 unit dan fisioterapi dada. Setelah kondisi pasien stabil dan miastenia gravis terkendali pasien dipindahkan ke ruang perawatan paru perempuan pada tanggal 12 April 2010 untuk proses persiapan tindakan bedah.

#### Periode II (12 April – 29 April 2010)

Pada periode ini secara subjektif keadaan penderita cukup baik, keluhan batuk kadang-kadang, tidak didapatkan keluhan sesak. Dilakukan pemeriksaan tambahan untuk persiapan tindakan bedah sebagai berikut :

1. Pemeriksaan faal paru (14 April 2010)  
Kapasitas vital (KV) 1388,4 L (56,8% prediksi), kapasitas vitas paksa (KVP) 1441,8 L (59% prediksi) dan volume ekspirasi paksa detik 1 (VEP<sub>1</sub>) 1068 L (52,8% prediksi).  
Kesimpulan restriksi sedang, obstruksi ringan
2. Konsultasi ke bagian kardiologi (15 April 2010)  
Pasien kami dapatkan dengan elektrokardiografi (EKG) normal irama sinus 95x/menit, axis normal. Pemeriksaan fisik jantung ditemukan normal. Saat ini kami dapatkan pasien dengan *cardial risk index* (CRI) kelas 1 untuk dilakukan tindakan bedah.
3. Elektromiogram (EMG)/ JOLLY test (16 April 2010)  
Kesimpulan tidak didapatkan tanda-tanda miastenia gravis maupun sindrom miastenia.
4. Pemeriksaan laboratorium (19 April 2010)  
Hb 11,8 gr/dL, Leukosit 8080/mm<sup>3</sup>, trombosit 601.000/mm<sup>3</sup>, GDP 84 mg/dl, GD2jPP 104 mg/dl, SGOT 22 IU/l, SGPT 45 IU/L, albumin 3,2 g/dL, ureum 10,5 mg/dl, kreatinin 0,5 mg/dL.

Berdasarkan data-data tersebut, maka dilakukan konferensi kasus paru-bedah toraks tanggal 21 April 2010. Hasil konferensi yang dihadiri oleh bagian dari bedah toraks, anestesi, neurologi, radiologi dan patologi anatomi diambil keputusan untuk dilakukan tindakan timektomi. Saran agar dilakukan uji asetilkolin untuk memastikan bahwa tidak terdapat tanda-tanda miastenia gravis atau sindrom miastenia.

Pada pelaksanaannya uji asetilkolin tidak dapat dilakukan karena kendala teknis dan biaya. Berdasarkan hasil konsultasi ke bagian neurologi maka dilakukan

Tabel 2. Analisis

No	Analisis	PDx	PTx	PMx
1.	Sesak napas	Sesuai 2,3	O2 4 lpm	Tanda vital/klinis AGD
2.	Tumor mediastinum anterior jenis timoma	Konsul bedah toraks kardiovaskuler	bedah	Tanda vital/klinis
3.	Miastenia gravis	Konsul saraf Konsul rehabilitasi medik EMG / <i>Jolly test</i> Uji asetilkolin Uji prostigmin	Piridostigmin 4 x 60 mg p.o Metilprednisolon 2 x 125 mg i.v	Tanda vital/klinis

uji prostigmin (22 April 2010) di bagian neurologi dengan hasil tes negatif.

Diagnosis pasien saat ini adalah tumor mediastinum anterior (timoma) pro timektomi dan miastenia gravis stabil. Terapi yang diberikan adalah mestinon 6 x 60 mg, fisioterapi dada.

### Periode III (30 April – 03 Mei 2010)

Dilakukan tindakan timektomi dengan teknik *minimal invasive direct thoracoscopy assisted surgery* (MIDITAS). Pasien diposisikan terlentang dengan bahu kanan diganjal bantal, lapangan operasi disinfeksi dengan *povidone iodine* 10 % serta alkohol 70 % dan dipersempit dengan doek steril. Dilakukan insisi kulit di *intercostal* (ICS) 4 *anterior axilla dextra*, ICS 5 *parasternal dextra*, ICS 6 *anterior axilla dextra*, dan diperdalam lapis demi lapis sampai dengan tandas tulang, *cavum pleura* ditembus, *port camera* diletakkan di ICS 6 *anterior axilla dextra*, 2 *port* lainnya diletakkan di ICS 5 *parasternal dextra* dan ICS 4 *anterior axilla dextra*. Didapatkan sebuah massa dengan ukuran 8 x 4 x 3 cm, padat, kenyal, letak vena cava superior dan jantung, kemudian dilakukan timektomi dengan torakoskopi. Perdarahan diatasi dan dipasang *chest tube*.

Penderita kemudian dirawat di *intensive care unit* (ICU) GBPT, terpasang ventilator selama 2 hari (30 April-01 Mei 2010). Pada tanggal 02 Mei pasien sudah dapat bernapas spontan serta kondisi stabil, kemudian pasien dipindahkan ke ruang bedah.

Komplikasi yang terjadi setelah tindakan bedah adanya emfisema subkutis pada dinding dada anterior dan posterior namun kemudian berangsur-angsur berkurang. Produksi *drain* mula-mula 100 ml dan menurun menjadi 60 ml pada hari ke-3 pascabedah. *Drain* toraks dilepas pada tanggal 04 Mei 2010 dan selanjutnya

pasien dipindahkan ke ruang rawat paru perempuan.

Data hasil evaluasi pascabedah adalah sebagai berikut :

#### 1. Hasil pemeriksaan patologi anatomi (06 Mei 2010)

##### *Makroskopik*

Diterima 1 potong jaringan bentuk tidak teratur, berat 50 gr, ukuran 8 x 4 x 3 cm, putih abu-abu, padat, kenyal permukaan luar kasar. Pada irisan tampak tumor putih abu-abu kecoklatan, ukuran 7 x 2 x 1 cm, padat, rapuh menembus kapsul. Diproses sebagian dalam 4 kaset.

##### *Mikroskopik*

Menunjukkan potongan jaringan yang terdiri dari pertumbuhan tumor ganas dengan proliferasi sel epitel anaplastik, inti bulat oval, kromatin kasar, anak inti prominen, diantaranya tampak sel limfosit matur. Tumor infiltratif diantara jaringan ikat fibrous, infiltrasi menembus kapsul sampai tepi operasi. Kesimpulan *thymic carcinoma*, infiltrasi sampai tepi operasi.

#### 2. Laboratorium darah

Hb 11,3 gr/dl, leukosit 12.000/mm<sup>3</sup>, trombosit 558.000/mm<sup>3</sup>, glukosa 133 mg/dl, SGOT 16 IU/L, SGPT 15 IU/L, albumin 3,1 g/dl, ureum 5,2 mg/dl, kreatinin 0,6 mg/dl.

#### 3. Hasil foto toraks serial pascabedah

Tidak tampak gambaran massa di mediastinum anterior. Tampak efusi pleura dekstra dan emfisema subkutis berangsur-angsur berkurang.

### Konsultasi ke bagian bedah toraks kardiovaskuler (06 Mei 2010)

Hasil konsultasi adalah saat ini tidak ada tindakan khusus untuk penanganan emfisema subkutis. Bila efusi pleura kanan mengganggu baik secara klinis

maupun hemodinamik dapat dilakukan evakuasi cairan pleura.

Setelah keadaan dianggap cukup optimal dan tidak terdapat komplikasi yang berarti pasien dipulangkan pada tanggal 11 Mei 2010 sambil menunggu untuk rencana tindakan kemoterapi. Kemoterapi direncanakan dengan menggunakan kombinasi regimen adriamisin (doksorubisin) dengan dosis 40 mg/m<sup>2</sup>, cisplatin dengan dosis 60 mg/m<sup>2</sup>, oncovin (vinkristin) dengan dosis 2 mg dan siklofosamid dengan dosis 400 mg/m<sup>2</sup>, diberikan setiap 3 minggu sebanyak 6 seri.

## PEMBAHASAN

Timoma dan *thymic carcinoma* adalah tumor epitelial yang berasal dari kelenjar timus. Kelenjar timus berfungsi memproduksi sel limfosit-T. Sel ini merupakan bagian dari sistem kekebalan tubuh dan membantu melawan suatu infeksi. Kelenjar timus berkembang secara penuh pada usia pubertas dan secara bertahap berhenti bekerja dan menyusut digantikan oleh lemak dan jaringan ikat. Sebagian besar tumor yang berasal dari timus adalah timoma, sedangkan *thymic carcinoma* lebih jarang terjadi yaitu sekitar 5 – 10 % dari tumor yang berasal dari timus. Timoma dan *thymic carcinoma* biasanya terjadi pada usia 40 – 60 tahun dengan rasio pada laki-laki dan perempuan adalah sama.<sup>5,6,9</sup> Pada kasus ini penderita berusia 46 tahun.

Kelenjar timus berkaitan dengan perkembangan sistem imun, sehingga beberapa penderita dengan tumor kelenjar timus juga akan memiliki kelainan yang berkaitan dengan sistem imun. Kelainan yang tersering didapatkan yaitu miastenia gravis.<sup>13,14</sup>

Miastenia gravis merupakan gangguan autoimun yang merusak komunikasi antara saraf dan otot, mengakibatkan peristiwa kelemahan otot, dimana gangguan ini dapat diakibatkan karena adanya kerusakan pada sistem imun. Pada miastenia gravis, sistem imun menghasilkan antibodi yang menyerang salah satu jenis reseptor pada simpul reseptor neuromuskular yang bereaksi terhadap *neurotransmitter acetylcholine*. Gejala miastenia gravis adalah kelemahan pada otot-otot, diantaranya adalah kelopak

mata lemah dan layu, otot mata lemah yang menyebabkan penglihatan ganda, otot-otot yang mengendalikan pernapasan, gerak lengan dan kaki mungkin juga akan terpengaruh. Sekitar 35 % penderita dengan timoma memiliki miastenia gravis, dan 65 % penderita dengan miastenia gravis mengalami pembesaran kelenjar timus, 10 % memiliki tumor pada kelenjar timus (timoma), dan sekitar setengah dari timoma adalah ganas. Diagnosa miastenia gravis ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yaitu *electromyography test / Jolly test*, uji prostigmin, uji asetilkolin untuk mendeteksi antibodi terhadap *acetylcholine receptor*, dan *CT-Scan* toraks atau *magnetic resonance imaging (MRI)* untuk memastikan apakah terdapat timoma.<sup>7,13,14</sup> Pada kasus ini didapatkan gejala miastenia gravis yaitu kelopak mata kiri lemah dan layu, penglihatan ganda serta kelemahan pada otot-otot lengan dan kaki, serta telah dilakukan pemeriksaan penunjang diantaranya adalah *Jolly test*, uji prostigmin dan *CT-Scan* toraks.

Pasien telah mendapatkan terapi piridostigmin dengan dosis 4 x 60 mg dan metilprednisolon 2 x 125 mg i.v selama 19 hari di bagian neurologi. Pada saat masuk di ruang paru perempuan sudah tidak didapatkan keluhan sesak, kelopak mata kiri sudah dapat dibuka, penglihatan sudah tidak terasa ganda serta tidak didapatkan kelemahan pada otot ekstremitas atas dan bawah.

Gejala klinis pada penderita timoma dan *thymic carcinoma* bervariasi. Gejala yang dapat timbul diantaranya adalah batuk, sesak napas, nyeri dada, panas, keringat malam, rasa kedinginan, batuk darah, suara parau.<sup>3-6</sup> Pada kasus ini didapati keluhan sesak napas dan batuk.

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan untuk penegakan diagnosa adalah foto toraks, *CT-Scan* toraks, FNAB *CT-Scan guiding*.<sup>5,12</sup> Pada pemeriksaan foto toraks ditemukan gambaran tumor mediastinum, hasil *CT-Scan* toraks didapati adanya massa pada mediastinum anterior. Untuk mengetahui jenis tumor mediastinum dilakukan FNAB dengan tuntunan *CT-Scan* toraks dan didapatkan hasil timoma.

Penentuan *staging* dan pemeriksaan histologi adalah penentu arah pengobatan dan prognosis dari

Tabel 3. Penatalaksanaan timoma berdasarkan klasifikasi Masaoka

Stage	Definisi	Terapi
I	Makroskopik dan mikroskopik masih terletak di dalam kapsul	Bedah ( <i>extended thymoma thymectomy</i> = ETT )
II	Mikroskopik telah terjadi invasi ke kapsul	Bedah (ETT), dilanjutkan dengan radioterapi.
III	Telah terjadi invasi ke perikardium, pembuluh darah besar dan paru	Bedah (ETT) dan <i>extended resection</i> dilanjutkan dengan radioterapi dan kemoterapi
IV A	Telah menyebar lebih luas ke pleura dan perikardium	<i>Debulking</i> dilanjutkan dengan kemoterapi dan radioterapi.
IV B	Metastasis limfogen atau hematogen	Kemoterapi dan radioterapi dilanjutkan dengan <i>debulking</i>

timoma. Penentuan *staging* yang paling umum digunakan adalah kriteria Masaoka.<sup>2,12</sup>

Klasifikasi dari histologi biasanya didapat setelah dilakukan tindakan bedah. *World Health Organization* (WHO) mengklasifikasikan tumor kelenjar timus berdasarkan kelas dan jenis selnya ( histologi ).<sup>2,5,8,15</sup>

- Tipe A : *spindle cell, medullary thymoma.*
- Tipe AB : *mixed thymoma.*
- Tipe B1 : *lymphocyte rich, lymphocytic, predominantly cortical thymoma.*
- Tipe B2 : *cortical thymoma.*
- Tipe B3 : *epithelial thymoma, squamoid thymoma, well differentiated thymic carcinoma.*
- Tipe C : *thymic carcinoma (malignant).*

Jenis A dan AB termasuk dalam kelompok tumor jinak (*benign*). Jenis B1 sampai B3 termasuk dalam kelompok pertumbuhan lambat (*slow growing*), peralihan antara jinak (*benign*) dan ganas (*malignant*). Jenis C termasuk ganas (*malignant*).

Pembagian dari klasifikasi histologis ini berguna untuk penilaian prognosis dari timoma. Klasifikasi ini menunjukkan apakah timoma tersebut adalah timoma yang agresif.

Pada pasien ini tumor infiltrasi menembus kapsul sehingga pasien ini masuk pada stadium II, kemudian dilakukan timektomi untuk pengangkatan tumor. Hasil pemeriksaan histopatologi didapatkan *thymic carcinoma*.

*Thymic carcinoma* adalah kelompok heterogen agresif, invasif epitelial maligna. Diklasifikasikan secara histologi oleh Levina dan Rosai dan diperbaharui oleh Sustar dan Rosai menjadi *low grade* dan *high grade*. *Low grade thymic carcinoma* mencakup tipe basaloid, mucoepidermoid dan *well-differentiated squamous cell*. *High grade thymic carcinoma* mencakup tipe anaplastik/*undifferentiated, clear cell, poorly*

*differentiated squamous cell, sarcomatoid dan small cell*/tipe neuroendokrin.<sup>5,9</sup>

Pada kasus ini *thymic carcinoma* dengan tipe sel epitel anaplastik, sehingga diklasifikasikan ke dalam *high grade thymic carcinoma*.

Pengobatan dan prognosis tergantung pada *stage* dan *grade*-nya. Sistem *stage* dari Masaoka yang digunakan untuk timoma tidak berguna sebagai alat prognosis pada *thymic carcinoma*. Fitur morfologis yang menandakan buruknya prognosis termasuk hal-hal berikut, yaitu infiltrasi dari tumor margin, tidak adanya pola lobular *growth pattern, high grade* dan adanya nekrosis. Tindakan bedah dengan reseksi komplit merupakan pilihan utama untuk *thymic carcinoma*, namun multimodalitas pengobatan dengan bedah, radioterapi dan kemoterapi sering digunakan karena stadium tumor yang lebih lanjut dan risiko kambuh yang lebih besar.<sup>5,9,10</sup> Pada kasus ini pasien dengan *high grade thymic carcinoma*, sehingga setelah tindakan bedah pengangkatan tumor dilakukan tindakan kemoterapi. Kemoterapi pascabedah berbasis sisplatin dengan atau tanpa radioterapi dapat memberikan prognosis yang lebih baik. Kombinasi kemoterapi dilaporkan memberikan hasil kesembuhan yang komplit dan parsial. Kombinasi kemoterapi yang umumnya di gunakan adalah :<sup>9,10,16</sup>

1. Rejimen *cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide* (PAC).  
Pada penelitian dicapai *respond rate* 50% termasuk 3 respons lengkap dengan waktu respons *median* 12 bulan dan *5-years survival* 32 %.
2. Rejimen *doxorubicin, cisplatin, vincristine, cyclophosphamide* (ADOC)  
Didapatkan *respond rate* 92 % (34 dari 37 pasien). Termasuk respons komplet 43 % pasien.
3. Rejimen *etoposide dan cisplatin*.

Penatalaksanaan untuk miastenia gravis adalah dengan memberikan obat-obatan yang dapat meningkatkan kekuatan otot atau obat yang menekan reaksi autoimun. Piridostigmin dan neostigmin dapat meningkatkan jumlah *acetylcholine*, sehingga dapat membantu memperbaiki transmisi neuromuskular dan meningkatkan kekuatan otot. Kortikosteroid atau *immunosuppressant* (*cyclosporine* atau *azathioprine*) digunakan untuk menekan reaksi autoimun. Plasmafarese diberikan ketika obat-obatan tidak menghasilkan perbaikan atau ketika terjadi *myasthenic crisis*. Jika terdapat timoma, maka kelenjar timus harus diangkat dengan pembedahan untuk mencegah penyebaran timoma.<sup>7,14</sup> Pada penderita ini diberikan terapi piridostigmin 6 x 60 mg, metilprednisolon 2 x 125 mg dan tindakan timektomi untuk mengatasi timoma.

Manajemen prabedah yang optimal pada pasien dengan miastenia gravis membutuhkan persiapan dan evaluasi yang hati-hati. Evaluasinya termasuk usia, jenis kelamin, onset, durasi penyakit, adanya timoma, serta penatalaksanaan klinis yang optimal untuk miastenia gravis. Perhatian khusus harus diberikan untuk kekuatan otot pernapasan, *monitoring* intraoperatif, penggunaan relaksan otot dan obat-obat lainnya yang digunakan selama anestesi umum dan juga untuk premedikasi. Untuk evaluasi prabedah dilakukan pemeriksaan foto toraks, uji faal paru (*negative inspiratory pressure* dan *forced vital capacity*) untuk mengukur kekuatan otot pernapasan yang digunakan dalam menentukan kondisi optimal untuk ekstubasi dan kebutuhan akan ventilasi mekanik pascabedah, analisis gas darah serta elektrokardiografi untuk evaluasi jantung.<sup>17,18</sup>

Persiapan prabedah pada pasien dengan miastenia gravis adalah penting untuk keberhasilan operasi. Hal ini tergantung pada beratnya dan perubahan status klinis jika pasien miastenia gravis menerima terapi antikolinesterase. Pasien dengan miastenia gravis mungkin mempunyai sedikit cadangan respirasi, oleh karena itu obat depresan untuk premedikasi prabedah harus digunakan dengan hati-hati dan dihindari pada pasien dengan gejala *bulbar*.<sup>17,18</sup>

Manajemen anestesi pada pasien miastenia gravis harus individual sesuai dengan beratnya

penyakit dan tipe pembedahan yang dibutuhkan.<sup>17,18</sup>

Anestesi umum dapat aman dilakukan jika pasien telah dipersiapkan secara optimal dan transmisi neuromuskular dipantau selama dan setelah pembedahan. Kontrol nyeri, *pulmonary toilet* dan menghindari obat-obatan yang mengganggu transmisi neuromuskular akan memudahkan ekstubasi trakeal pascabedah.<sup>17,18</sup>

*Myasthenic crisis* adalah komplikasi miastenia gravis yang ditandai oleh kelemahan otot-otot pernapasan yang berat sehingga menyebabkan gagal napas yang membutuhkan intubasi dan ventilasi mekanik. Faktor-faktor yang dapat mencetuskan atau meningkatkan risiko terjadinya *myasthenic crisis* adalah infeksi, demam, tindakan bedah, pneumonia aspirasi, stress, kehamilan, pramenstruasi, nyeri, *tapering immune-modulating medications*, obat-obatan (- interferon, aminoglikosida, gentamisin, streptomisin, ampicilin, makrolid, eritromisin, kuinolon, siprofloksasin, polimiksin, antiepilepsi, gabapentin, *adrenergic antagonist*, *calcium channel antagonist*, media kontras, magnesium, prednison). Terapi utama untuk krisis miastenia adalah plasmafarese atau immunoglobulin intravena (IVIg).<sup>17-19</sup>

Pemantauan penderita yang telah mengalami terapi definitif di evaluasi dari gejala klinis maupun foto toraks setiap 4 bulan selama 2 tahun dan setiap 6 bulan sekali selama 5 tahun, selanjutnya setiap setahun sekali. Tingkat kelangsungan hidup penderita dengan *thymic carcinoma* adalah 35% dan tingkat kelangsungan hidup 10 tahun adalah 28%.<sup>9</sup>

## RINGKASAN

Telah dilaporkan seorang perempuan, 46 tahun, datang ke RSUD dr. Soetomo dengan keluhan sesak napas, dengan gambaran foto toraks tampak sebuah massa pada mediastinum anterior. Pada pemeriksaan CT-scan toraks tampak gambaran massa solid pada mediastinum anterior ukuran 4 x 6 x 7 cm, batas tegas, tampak kalsifikasi. Hasil FNAB CT *guiding* didapatkan hasil timoma stadium II dan dilaksanakan tindakan timektomi dengan teknik MIDITAS. Hasil pemeriksaan histologi massa pascabedah menyimpul-

kan bahwa pasien dengan diagnosa *high grade thymic carcinoma*. Keadaan pasien setelah operasi tampak membaik dengan gambaran foto toraks tidak tampak massa pada mediastinum dan pasien selanjutnya direncanakan untuk dilaksanakan kemoterapi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Musani A, Sterman D. Tumors of the mediastinum, pleura, chest wall and diaphragm. In : Crapo J, Glassroth J, Karlinsky, King T, editors. Baum's textbook of pulmonary disease. 7th eds. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia; 2004.p.883-9.
2. Duwe B, Musani A, Sterman D. Tumors of the mediastinum. Chest. 2005; 128:2893-909.
3. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Tumor mediastinum. Dalam pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: PDPI; 2003.p.6-8.
4. Alsagaf H, Mukti A. Tumor mediastinum : Dasar-dasar ilmu penyakit paru. Surabaya : Airlangga University Press; 2002.p.220-229.
5. Venuta F, Rendina EA, Anile M, de Giacomo T, Vitolo D, Coloni GF. Thymoma and thymic carcinoma. Eur J Cardio-Thorac. 2012;60:1-12.
6. Fishman AP, Fishman JA, Grippi MA, Elias JA, Kaiser LR, Senior RM. Disease of the Mediastinum. In : Fishman's manual of pulmonary disease and disorders. 3rd eds. New York: McGraw-Hill; 1994.p. 530-5.
7. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM. Myasthenia gravis. Neurology. 2000;55:16-23.
8. Desai SS, Jambhekar NA. Classification of thymic neoplasms : Observation on the WHO 1999 classification based on 56 cases. Indian J Surg. 2004;66:93-6.
9. Ogawa K, Toita T, Uno T, Fuwa N, Kakinohana Y, Kamata M, et al. Treatment and prognostic of thymic carcinoma : A retrospective analysis of 40 cases. Cancer. 2002;94:3115-9.
10. Giaccone G. Treatment of thymoma and thymic carcinoma. Ann Onc. 2000;11:245-6.
11. Syahrudin E, Hudoyo A, Jusuf A, Ikhsan AG, Wibawanto A, Busroh ID, et al. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan timoma di rumah sakit Persahabatan tahun 2007. J Respir Indo. 2007;27 (4):231-5.
12. Riedel RF, Burfeind WR. Thymoma: Benign appearance, malignant potential. The Oncologist. 2006;11:887-94.
13. Lennon V, Vernino S. Autoantibody profil and neurological correlations of thymoma. Clin Cancer Res. 2004;10:7270-5.
14. Toyka KV, Gold R. Treatment of myasthenia gravis. Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 2007;158:309-21.
15. Masaoka A, Matsuda H, Eimoto T, Tada H, Maeda H, Matsumura A, et al. The world health organization histologic classification system reflect the oncologic behavior of thymoma. American cancer society. Cancer. 2002;94:624-32.
16. Loehrer PJ, Jiroutek MS, Aisner S, Aisner J, Green M, Junior CRT, et al. Combined etoposide, ifosfamide and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma. Cancer. 2001;91(11):2010-5.
17. Abel M, Eisenkraft JB. Anesthetic implications of myasthenia gravis. Mt Sinai J Med. 2002;69:31-7.
18. Cardone A, Congedo E, Aceto P, Sicuranza R, Chine E, Caliandro F, et al. Perioperative evaluation of myasthenia gravis. Ann Ital Chir. 2007;78: 359-65.
19. Wandell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. The Neurohospitalist. 2011;1:16-22.