

## Tampilan p63 Papilloma Sinonasal untuk Memprediksi Transformasi Maligna Menjadi Karsinoma Sel Skuamosa

Ina Farida Rangkuti, M. Nadjib Dahlan Lubis, T. Ibnu Alferraly  
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara  
Medan

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Papilloma sinonasal adalah tumor jinak epitel traktus sinonasal yang tumbuh eksofitik atau endofitik, dengan atipia ringan sampai sedang, namun tanpa invasi stroma. Tumor ini terdiri atas varian *inverted papilloma*, *exophytic papilloma*, dan *oncocyctic papilloma*. Meskipun jinak tumor ini bersifat agresif lokal, rekurensi, dan berpotensi transformasi maligna, paling sering menjadi karsinoma sel skuamosa. Gen p63 semakin dikenal sebagai gen penting yang turut berperan dalam perkembangan tumor. Ekspresi gen p63 pada karsinoma sel skuamosa menunjukkan bahwa gen p63 berperan sebagai onkogen. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pola tampilan p63 pada berbagai varian papilloma sinonasal untuk memprediksi transformasi maligna menjadi karsinoma sel skuamosa.

#### Metode

Penelitian ini menggunakan metode potong lintang. Sampel penelitian diambil dari arsip blok parafin dan preparat histopatologik papilloma sinonasal mulai 1 Januari 2009 sampai 30 Juni 2013; dan 31 kasus dikumpulkan terdiri atas *inverted papilloma* (19) dan *oncocyctic papilloma* (12). Dilakukan pemotongan ulang blok sampel dan dipulas dengan imunohistokimia p63, lalu dianalisa perbedaan tampilan pada kedua varian.

#### Hasil

Pada penelitian ini didapatkan skor imunoreaktif tampilan p63 dengan skor imunoreaktif 0-6 (ekspresi lemah), yaitu *inverted papilloma* 73,68% (14 dari 19 kasus) dan *oncocyctic papilloma* 75% (9 dari 12 kasus); skor imunoreaktif 7-9 (ekspresi kuat), yaitu *inverted papilloma* 26,32% (5 dari 19 kasus) dan *oncocyctic papilloma* 25% (3 dari 12 kasus); p value >0,05 (*Fisher's exact test*).

#### Kesimpulan

Pada penelitian ini disimpulkan bahwa antibodi p63 tidak dapat digunakan untuk memprediksi transformasi maligna pada papilloma sinonasal menjadi karsinoma sel skuamosa.

**Kata kunci :** *inverted papilloma*, *oncocyctic papilloma*, papilloma sinonasal, p63.

### ABSTRACT

#### Background

Sinonasal papilloma is benign epithelial tumours of the sinonasal tract, composed of an exophytic or endophytic epithelial cells proliferation, with mild to moderate atypia and without stromal invasion. There are three variants-*inverted papilloma*, *exophytic papilloma*, and *oncocyctic papilloma*. Although a benign pathology it is associated with locally aggressive, recurrence, and malignancy, especially into squamous cell carcinoma. The p63 gene is becoming increasingly recognized as an important player in human tumorigenesis. Overexpression of p63 in many squamous cell carcinoma suggests that it could act as an oncogene. The aim of this study is to clarify the expression pattern of p63 in sinonasal papilloma variant to predict malignant transformation into squamous cell carcinoma.

#### Methods

This cross-sectional study was performed on 31 paraffins and slides of patients with sinonasal papillomas, which consist of *inverted papillomas* (19 cases) and *oncocyctic papillomas* (12 cases), who were diagnosed between January, 1<sup>st</sup> 2009 to June, 30<sup>th</sup> 2013. Immunostaining were performed to determine the expression pattern of p63 between *inverted papillomas* and *oncocyctic papillomas*.

#### Results

In this study, immunoreactivity of p63 with low expression (0-6) was in *inverted papilloma* 73.68% (14 from 19 cases), and *oncocyctic papilloma* 75% (9 from 12 cases), with high expression (7-9) was in *inverted papilloma* 26.32% (5 from 19 cases), and *oncocyctic papilloma* 25% (3 from 12 cases). The relationship between p63 expression in *inverted papilloma* and *oncocyctic papilloma* by using Fisher's exact test showed p-value >0.05.

#### Conclusion

This study showed that the p63 antibody in this study can not be used to predict malignant transformation in sinonasal papilloma into squamous cell carcinoma.

**Key words :** *inverted papilloma*, *oncocyctic papilloma*, p63, sinonasal papilloma.

## PENDAHULUAN

Tumor jinak yang paling sering pada sinonasal adalah papilloma sinonasal, sedangkan tumor ganas yang paling sering adalah karsinoma sel skuamosa (KSS). Papilloma sinonasal diperkenalkan oleh Ward sejak tahun 1854, hanya mewakili 0,4-4,7% dari semua tumor sinonasal. Papilloma sinonasal bersifat jinak, agresif lokal, dapat kambuh kembali, dan dapat mengalami transformasi maligna. Syrjanen pada suatu studi meta-analitik melaporkan dari data yang dikumpulkan antara tahun 1972-1992, dijumpai 1.325 kasus papilloma sinonasal, menunjukkan laki-laki lebih sering dibandingkan perempuan dengan rasio 3:1, dengan usia rata-rata 53 tahun, namun dijumpai juga terjadi pada anak-anak.<sup>1-6</sup>

Mukosa respiratori bersilia (epitel kolumnar *pseudostratified* bersilia) merupakan derivat ektoderm yang melapisi rongga hidung dan sinus paranasal, disebut juga dengan membran *Schneiderian*, yang menghasilkan tiga tipe histologi papilloma yang berbeda (klasifikasi Hyams, 1971), di antaranya *exophytic (fungiform) papilloma*, *inverted (endophytic) papilloma* dan *oncocyctic (cylindrical cells) papilloma*, secara keseluruhan disebut juga dengan *schneiderian papilloma* atau papilloma sinonasal. Maithani *et al* pada studi retrospektif klinikopatologi papilloma sinonasal menjelaskan bahwa tumor ini adalah tumor jinak epitel mukosa sinonasal yang terdiri dari proliferasi sel kolumnar dan atau sel skuamosa yang tumbuh eksofitik atau endofitik, dengan atipia ringan sampai sedang, namun tanpa invasi stroma.<sup>1,2,4,5,7,8</sup>

Potensi perubahan papilloma sinonasal menjadi suatu keganasan telah dilaporkan pada beberapa literatur, penelitian dan laporan kasus. *Inverted papilloma* merupakan varian yang paling sering dilaporkan mengalami transformasi maligna menjadi karsinoma sel skuamosa. Beberapa kasus yang melaporkan transformasi maligna yang berasal dari *oncocyctic papilloma*, dan hanya satu literatur yang melaporkan transformasi maligna yang berasal dari *exophytic papilloma*.<sup>1,7,9-11</sup>

Maithani *et al.* pada suatu studi melaporkan bahwa transformasi maligna papilloma sinonasal dapat dilihat pada *inverted papillomas* (5-10%) dan *oncocyctic papillomas* (10-17%), sedangkan *exophytic papillomas* belum terbukti berpotensi berubah menjadi suatu keganasan. Karsinoma sel skuamosa merupakan keganasan

yang paling sering terjadi pada *inverted papillomas* dan *oncocyctic papillomas*. Wassef *et al* menyatakan pada suatu *review article* bahwa potensi transformasi maligna dari ketiga varian papilloma sinonasal yaitu *exophytic papilloma* 35%, *inverted papilloma* 3-24%, dan *oncocyctic papilloma* 14-19%. Cheng *et al* menyatakan pada suatu laporan kasus bahwa insiden transformasi maligna pada *inverted papilloma* 5-10%, *oncocyctic papilloma* 14-19%, dan belum ada bukti dijumpai pada *exophytic papilloma*.<sup>5,12,13</sup>

Transformasi maligna ini dapat dibedakan antara: (1) *metachronous*, yaitu tumor invasif yang sebelumnya adalah papilloma, dan (2) *synchronous*, yaitu dimana dijumpai KSS bersamaan dengan papilloma. Studi terdahulu tentang *inverted papillomas* salah satunya dilakukan oleh Mirza *et al* menjelaskan bahwa karsinoma *synchronous* dijumpai 7,1% dan karsinoma *metachronous* dijumpai sebesar 3,6%. Waktu yang diperlukan *inverted papilloma* berubah menjadi suatu keganasan adalah antara 6-180 bulan (rata-rata 52 bulan).<sup>2,5,13,15</sup>

Banyak faktor yang berperan dalam transformasi maligna pada sinonasal, salah satunya adalah gangguan pada berbagai protein intraseluler yang meregulasi siklus sel dan apoptosis. Gen p63 merupakan anggota kelompok gen penekan tumor p53, terletak pada kromosom 3q27-29, saat ini semakin dikenal sebagai protein penting yang turut berperan dalam perkembangan tumor. Baru-baru ini kloning faktor transkripsi p63 merupakan penanda lain yang menjanjikan untuk menunjukkan diferensiasi karsinoma sel skuamosa. Gen p63 mengkodekan beberapa isotipe dengan kemampuan berbeda untuk transaktivasi gen p53 yang melaporkan dan menginduksi apoptosis. Ekspresinya meningkat pada jaringan yang ganas dibandingkan dengan jaringan normal, dan juga meningkat pada karsinoma dengan diferensiasi yang buruk dibandingkan dengan yang berdiferensiasi baik. Ekspresi p63 yang berlebihan pada keganasan sinonasal ini disebabkan oleh amplifikasi dari gen p63. Sementara itu pada jaringan normal, p63 terdeteksi pada sel basal epitel skuamosa (termasuk epidermis dan folikel rambut), pada sel basal urotelial, dan sel basal epitel kelenjar payudara dan prostat.<sup>15-18</sup>

Oncel *et al* meneliti pola ekspresi p53, p63, p21, p27 pada regulasi siklus sel dan Ki-67

sebagai penanda proliferasi pada 22 kasus *inverted papilloma* dan 9 kasus KSS sinonasal. Ditemukan peningkatan ekspresi p53, p63 dan KI-67 yang signifikan pada KSS sinonasal dibandingkan *inverted papilloma*, namun tidak ditemukan perbedaan ekspresi dari p21 dan p27.<sup>6</sup>

Sniezek *et al* menemukan overekspresi p63 pada KSS kepala dan leher bila dibandingkan dengan spesimen kontrol jaringan normal. Hal ini menunjukkan bahwa p63 berperan penting terhadap diferensiasi dan anti apoptotik pada epitel mukosa daerah kepala dan leher, yang menjadi penyebab terjadinya pembentukan tumor. Hagiwara *et al* dan Osada *et al* menganalisis urutan p63 yang diisolasi dari berbagai tumor manusia. Studi ini menunjukkan bahwa p63 tidak berfungsi sebagai penekan tumor melainkan sebagai onkogen. Diprediksi peran p63 adalah untuk melawan aktivitas p53.<sup>6</sup>

Tonon *et al* menemukan bahwa genom p63 diamplifikasi secara konsisten pada karsinoma sel skuamosa, menunjukkan bahwa p63 berkontribusi pada pertumbuhan tumor. Massion *et al* menemukan peningkatan yang signifikan gen p63 pada lesi preinvasif yang dinilai sebagai displasia. Data pada studi ini menunjukkan bahwa ada amplifikasi genom p63 dalam perkembangan karsinoma skuamosa paru-paru, maka disimpulkan bahwa p63 berperan pada pertumbuhan tumor paru dan layak menjadi evaluasi tambahan sebagai biomarker untuk perkembangan kanker paru-paru. Dalam penelitian Oncel *et al* ekspresi p63 menunjukkan perbedaan yang signifikan antara *inverted papilloma* dan karsinoma sel skuamosa. Ekspresi p63 yang berlebihan pada karsinoma sel skuamosa menunjukkan kemungkinan bahwa p63 berperan sebagai onkogen.<sup>6</sup>

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan di atas, dimana kejadian karsinoma sel skuamosa pada sinonasal ditemukan pada beberapa kasus sebagai transformasi maligna dari papilloma sinonasal, dan pada penelitian sebelumnya ditemukan ekspresi p63 yang berlebihan pada karsinoma sel skuamosa sinonasal yang menunjukkan kemungkinan bahwa p63 berperan sebagai onkogen, maka peneliti ingin melihat pola distribusi dan intensitas tampilan p63 pada berbagai varian papilloma sinonasal, serta mencoba untuk menganalisa apakah pewarnaan p63 ini dapat menjadi parameter untuk memprediksi transformasi maligna tersebut, sehingga diharapkan p63

dapat digunakan sebagai penunjang diagnostik yang lebih akurat pada setiap varian papilloma sinonasal yang memiliki kemungkinan mengalami transformasi maligna menjadi karsinoma sel skuamosa.

#### METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode potong lintang, dilakukan mulai bulan Januari 2013 sampai Oktober 2013 di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara Medan. Sampel penelitian diambil dari arsip blok parafin dan preparat histopatologik papilloma sinonasal sesuai kriteria inklusi dan eksklusi, dan dengan menggunakan rumus didapatkan sampel minimal sejumlah 25 dari masing-masing kelompok sampel. Pada penelitian ini ditetapkan 31 sampel dari penderita papilloma sinonasal mulai 1 Januari 2009 sampai 30 Juni 2013 yang diperoleh dari arsip Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Haji Adam Malik Medan, dan Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara Medan.

Dilakukan pembacaan preparat histopatologik yang telah diwarnai dengan pewarnaan hematoksilin eosin oleh dua orang ahli patologi dan peneliti untuk menentukan varian papilloma sinonasal berdasarkan klasifikasi WHO 2005, didapatkan dua jenis varian, yaitu *inverted papilloma* 19 sampel dan *oncocytic papilloma* 12 sampel, sedangkan varian *exophytic papilloma* tidak didapatkan pada penelitian ini. Selanjutnya dilakukan prosedur pewarnaan imunohistokimia p63 dengan menggunakan *anti-p63 antibody*, *ab53039*, *rabbit polyclonal*, Abcam.

Hasil pulasan dengan cara kerja p63 adalah tampilan pulasan warna coklat pada inti sel epitel pelapis papilloma sinonasal, dengan menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 400x pada 5 lokasi lapangan pandang dengan menilai skor intensitas warna coklat : 0 (negatif), 1(lemah), 2 (sedang), 3 (kuat); dan skor distribusi yaitu banyaknya sel yang positif terwarnai : 0 (tidak ada sel yang terwarnai), 1 (sel terwarnai hanya pada sepertiga lapisan basal), 2 (sel terwarnai dari sepertiga basal sampai sepertiga medial), 3 (sel terwarnai pada seluruh lapisan/ dari basal sampai ke superfisial). Skor imunoreaktif diperoleh dengan mengalikan skor intensitas dengan skor distribusi, dari 0-9 dengan interpretasi 0-6=*low expression*, 7-9=*high ex-*

pression.<sup>19,20</sup> Kontrol positif pada penelitian ini adalah slaid karsinoma sel skuamosa yang terwarnai positif kuat dan difus.

Tampilan p63 dievaluasi, ditabulasi dan dibandingkan distribusi dan intensitasnya pada masing-masing varian papilloma sinonasal dan dibuat dalam bentuk tabel. Data tersebut kemudian diolah dan dianalisis secara statistik.

**HASIL**

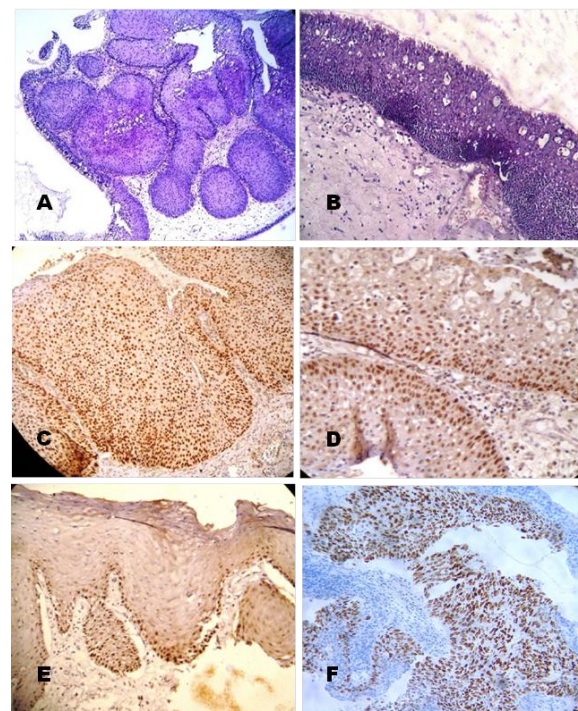
Penelitian telah dilakukan terhadap 31 sampel dan mendapatkan karakteristik sampel seperti terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik varian papilloma sinonasal dari 31 sampel (*inverted papilloma* 19 sampel dan *oncocyctic papilloma* 12 sampel).

|               | <i>Inverted papilloma</i> |       | <i>Oncocyctic papilloma</i> |       | Total |       |
|---------------|---------------------------|-------|-----------------------------|-------|-------|-------|
|               | n                         | %     | n                           | %     | n     | %     |
| Umur (tahun)  |                           |       |                             |       |       |       |
| 37-44 tahun   | 2                         | 10,53 | 2                           | 16,67 | 4     | 12,90 |
| 45-52 tahun   | 5                         | 26,31 | 7                           | 58,33 | 12    | 38,71 |
| 53-60 tahun   | 5                         | 26,31 | 2                           | 16,67 | 7     | 22,58 |
| 61-68 tahun   | 3                         | 15,79 | 1                           | 8,33  | 4     | 12,90 |
| 69-76 tahun   | 3                         | 15,79 | 0                           | -     | 3     | 9,68  |
| 77-84 tahun   | 1                         | 5,26  | 0                           | -     | 1     | 3,23  |
| Jenis kelamin |                           |       |                             |       |       |       |
| Laki-laki     | 16                        | 84,21 | 9                           | 75,00 | 25    | 80,65 |
| Perempuan     | 3                         | 15,79 | 3                           | 25,00 | 6     | 19,35 |

Tabel 1 menunjukkan distribusi frekuensi insiden papilloma sinonasal sejak 1 Januari 2009 sampai dengan 30 Juni 2013 didapati varian *inverted papilloma* sebanyak 61,29% (19 dari 31 kasus), lebih banyak dibandingkan *oncocyctic papilloma* sebanyak 38,71% (12 dari 31 kasus). Insiden papilloma sinonasal pada penelitian ini didapatkan dari rentang umur 37-81 tahun, dimana paling sering adalah kelompok umur 45-52 tahun yaitu 38,71% (12 dari 31 kasus), varian *inverted papilloma* 26,31% (5 dari 19 kasus) dan *oncocyctic papilloma* 58,33% (7 dari 12 kasus). Insiden papilloma sinonasal dominan dijumpai pada laki-laki dibandingkan perempuan, yaitu 80,65% (25 dari 31 kasus), pada varian *inverted papilloma* 84,21% (16 dari 19 kasus) dan *oncocyctic papilloma* 75,00% (9 dari 12 kasus).

Analisa tampilan p63 pada kedua varian papilloma sinonasal, yaitu *inverted papilloma* dan *oncocyctic papilloma* dapat dilihat pada Tabel 2.



Gambar A. Varian *inverted papilloma* dengan pewarnaan HE. B. Varian *oncocyctic papilloma* dengan pewarnaan HE. C. Ekspresi kuat pada *inverted papilloma*. D. Ekspresi kuat pada *oncocyctic papilloma*. E. Ekspresi lemah pada *inverted papilloma* dengan pelapis epitel skuamosa. F. Tampilan p63 pada karsinoma sel skuamosa (kontrol).

Tabel 2. Tabulasi tampilan imunohistokimia p63 pada *inverted papilloma* dan *oncocyctic papilloma*.

|                   | <i>Inverted papilloma</i> |       | <i>Oncocyctic papilloma</i> |       | p      |
|-------------------|---------------------------|-------|-----------------------------|-------|--------|
|                   | n                         | %     | n                           | %     |        |
| Skor distribusi   |                           |       |                             |       |        |
| 0                 | 5                         | 26,32 | 1                           | 8,33  |        |
| 1                 | 1                         | 5,26  | 2                           | 16,67 |        |
| 2                 | 8                         | 42,10 | 6                           | 50,00 |        |
| 3                 | 5                         | 26,32 | 3                           | 25,00 |        |
| Skor intensitas   |                           |       |                             |       |        |
| 0                 | 5                         | 26,32 | 1                           | 8,33  |        |
| 1                 | 0                         | -     | 2                           | 16,67 |        |
| 2                 | 4                         | 21,05 | 4                           | 33,33 |        |
| 3                 | 10                        | 52,63 | 5                           | 41,67 |        |
| Skor imunoreaktif |                           |       |                             |       |        |
| 0-6               | 14                        | 73,68 | 9                           | 0,75  | 0,638* |
| 7-9               | 5                         | 26,32 | 3                           | 0,25  |        |

\*p<0,638 (*Fisher's exact test*), tidak bermakna secara statistik.

Tabel 2 menunjukkan skor distribusi tampilan p63 paling banyak dijumpai pada skor 2, yaitu *inverted papilloma* 42,10% (8 dari 19 kasus) dan *oncocyctic papilloma* 50% (6 dari 12 kasus).

12 kasus). Skor intensitas paling banyak dijumpai pada skor 3, yaitu pada *inverted papilloma* 10 dari 19 kasus (52,63%) dan *oncocyctic papilloma* 5 dari 12 kasus (41,67%). Skor imunoreaktif tampilan p63 pada kedua varian papilloma sinonasal, skor imunoreaktif 0-6 (*low expression*), yaitu *inverted papilloma* 14 dari 19 kasus (73,68%) dan *oncocyctic papilloma* 9 dari 12 kasus (75%); skor imunoreaktif 7-9 (*high expression*), yaitu *inverted papilloma* 5 dari 19 kasus (26,32%) dan *oncocyctic papilloma* 3 dari 12 kasus (25%);  $p < 0,638$  (*Fisher's exact test*), tidak bermakna secara statistik.

## DISKUSI

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa p63 mewarnai inti sel epitel baik pada *inverted papilloma* maupun *oncocyctic papilloma* mulai dari lapisan basal sampai ke lapisan superfisial, dengan distribusi dan intensitas yang bervariasi. Tampak skor distribusi dari lapisan basal ke lapisan superfisial cenderung menurun, begitu juga dengan skor intensitas pewarnaan dari lapisan basal ke lapisan superfisial juga cenderung menurun, membentuk gradasi warna dari kuat sampai memudar atau bahkan negatif. Pada beberapa kasus tampak p63 terekspresi lebih kuat pada seluruh lapisan sel epitel. Sementara pada kasus papilloma sinonasal dengan pelapis epitel skuamosa, p63 hanya terekspresi pada lapisan basal.

Pada penelitian ini menunjukkan skor distribusi tampilan p63 paling banyak dijumpai pada skor 2, yaitu *inverted papilloma* 42,10% (8 dari 19 kasus) dan *oncocyctic papilloma* 50% (6 dari 12 kasus). Skor intensitas paling banyak dijumpai pada skor 3, yaitu pada *inverted papilloma* 10 dari 19 kasus (52,63%) dan *oncocyctic papilloma* 5 dari 12 kasus (41,67%).

Como *et al.* menyatakan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara pola tampilan p63 pada jaringan normal dan pada jaringan tumor pada organ yang sama. Epitel berlapis normal terdiri dari lapisan sel basal sebagai sel germinal dan lapisan berikut di atasnya berturut-turut berdiferensiasi hingga akhirnya menjadi sel matur. Pada epitel berlapis ini menunjukkan tampilan p63 dengan intensitas warna yang kuat pada inti sel lapisan basal, selanjutnya tampak penurunan intensitas warna bertahap pada lapisan sel yang lebih berdiferensiasi pada lapisan suprabasal, dan pada sel-sel superfisial yang matur p63 sudah tidak terdeteksi lagi.

Pada karsinoma sel skuamosa dan karsinoma sel transisional menunjukkan tampilan p63 yang luas pada inti sel dengan intensitas warna yang kuat. Sedangkan pada adenokarsinoma (payudara dan prostat), p63 tidak terdeteksi lagi.<sup>15</sup>

Como *et al.* juga menjelaskan bahwa p63 memainkan peranan penting dalam pengaturan proliferasi sel epitel dan diferensiasi sel. Hilangnya p63 menyebabkan cacat diferensiasi epidermal, serta agenesis kelenjar susu, kelenjar lakrimal, dan prostat. Di antara berbagai isoform, keratinosit normal lebih mengekspresikan isoform  $\Delta Np63$  daripada TAp63. Transkrip  $\Delta Np63$ -*encoding* mengatur selama pertumbuhan ireversibel dan diferensiasi keratinosit berhenti. Karsinoma sel skuamosa kepala dan leher menunjukkan amplifikasi genom 3q, yang mengekspresikan kedua isoform. Untuk mengetahui ekspresi isoform ini dapat menggunakan teknik *reverse transcription-PCR*.<sup>15</sup> Berdasarkan literatur ini maka skor distribusi 2, yaitu tampilan p63 positif dari sepertiga basal sampai dengan sepertiga medial, dianggap sebagai distribusi yang normal. Skor intensitas baik skor 3 maupun skor 2 dapat terjadi juga pada jaringan normal, tergantung pada tingkat diferensiasi sel epitel tersebut. Namun skor ini menjadi bermakna jika disertai dengan distribusi tampilan p63 yang luas, yaitu skor 3 (positif pada seluruh lapisan epitel). Karena dianggap terjadi diferensiasi sel yang abnormal atau sel gagal matur (sel displasia), yang berpotensi menjadi maligna. Jadi dapat disimpulkan bahwa tampilan p63 tergantung pada peranannya pada proliferasi, diferensiasi, juga kondisi sel displasia.

Pada penelitian ini peneliti membedakan skor imunoreaktif tampilan p63 pada *inverted papilloma* dan *oncocyctic papilloma* dan menganalisa varian mana yang lebih berpotensi transformasi maligna. Skor imunoreaktif tampilan p63 pada kedua varian papilloma sinonasal, skor imunoreaktif 0-6 (*low expression*), yaitu *inverted papilloma* 14 dari 19 kasus (73,68%) dan *oncocyctic papilloma* 9 dari 12 kasus (75%); skor imunoreaktif 7-9 (*high expression*), yaitu *inverted papilloma* 5 dari 19 kasus (26,32%) dan *oncocyctic papilloma* 3 dari 12 kasus (25%);  $p < 0,638$  (*Fisher's exact test*), tidak bermakna secara statistik. Berdasarkan penjelasan Como *et al.* di atas, tentang tampilan p63 pada jaringan epitel berlapis, dimana pada keadaan normal akan tertampil pada lapisan basal dan suprabasal, maka skor imunoreaktif 0-

6 dianggap *low expression* atau positif normal, dan 7-9 baru dianggap *high expression*.<sup>15</sup> Dari skor imunoreaktif di atas tampak pada kedua varian sama-sama didominasi oleh skor imunoreaktif 0-6 (*low expression*) yang berarti dianggap positif normal. Dan  $p > 0,05$  (*Fisher's exact test*), menunjukkan tidak bermakna secara statistik. Sehingga disimpulkan bahwa secara statistik tidak ada perbedaan tampilan antara *inverted papilloma* dan *oncocyctic papilloma*. Sehingga p63 dianggap tidak dapat membedakan varian mana yang lebih berpotensi transformasi maligna dan tidak dapat menjadi faktor prediksi transformasi maligna. Hal ini tidak sesuai dengan penjelasan Bergholz *et al.* dan Moll *et al.* bahwa isoform  $\Delta Np63$  memiliki perangkat onkogenik dimana isoform ini menghambat penuaan sel yang disebabkan oleh onkogen dan bekerjasama dengan *Ras* untuk mempromosikan proliferasi sel dalam proses perkembangan tumor. Isoform  $\Delta Np63$  dominan diekspresikan dalam kebanyakan sel-sel epitel. Isoform ini menghambat penuaan yang diinduksi oleh onkogen dalam sel-sel keratinosit ketika bersama-sama dengan *Ras*.<sup>17,21,22</sup> Como *et al.* menyatakan bahwa keberadaan p63 pada lapisan sel basal sangatlah penting, karena sel basal bertindak sebagai progenitor dari sel suprabasal, yang mengalami diferensiasi dan kematian sel. Jadi di samping peranannya dalam perkembangan sel normal, p63 juga berperan penting dalam perkembangan transformasi maligna.<sup>15</sup>

Sniezek *et al* menemukan overekspresi p63 pada KSS kepala dan leher bila dibandingkan dengan spesimen kontrol jaringan normal. Hal ini menunjukkan bahwa p63 berperan penting terhadap diferensiasi dan anti apoptotik pada epitel mukosa daerah kepala dan leher, yang menjadi penyebab terjadinya pembentukan tumor. Hagiwara *et al.* dan Osada *et al.* menganalisis urutan p63 yang diisolasi dari berbagai tumor manusia. Studi ini menunjukkan bahwa p63 tidak berfungsi sebagai penekan tumor melainkan sebagai onkogen. Diprediksi peran p63 adalah untuk melawan aktivitas p53.<sup>6</sup> Tonon *et al.* menemukan bahwa genom p63 diamplifikasi secara konsisten pada karsinoma sel skuamosa, menunjukkan bahwa p63 berkontribusi pada pertumbuhan tumor. Massion *et al.* menemukan peningkatan yang signifikan gen p63 pada lesi preinvasif yang dinilai sebagai displasia. Data pada studi ini menunjukkan

bahwa ada amplifikasi genom p63 dalam perkembangan karsinoma skuamosa paru-paru, maka disimpulkan bahwa p63 berperan pada pertumbuhan tumor paru dan layak menjadi evaluasi tambahan sebagai biomarker untuk perkembangan kanker paru-paru. Dalam penelitian Ocel *et al.* ekspresi p63 menunjukkan perbedaan yang signifikan antara *inverted papilloma* dan karsinoma sel skuamosa. Ekspresi p63 yang berlebihan pada karsinoma sel skuamosa menunjukkan kemungkinan bahwa p63 berperan sebagai onkogen.<sup>6</sup>

### KESIMPULAN

Pada penelitian ini bahwa antibodi p63 tidak dapat digunakan untuk memprediksi transformasi maligna pada papilloma sinonasal menjadi karsinoma sel skuamosa.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Barnes L, Tse LLY, Hunt JL, Gensler, Curtin HD, Boffetta. Tumours of The Nasal Cavity and Paranasal Sinuses : Introduction. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, ed. The WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005.
2. Syrjanen KJ. HPV infections in benign and malignant sinonasal lesions. J Clin Pathol. 2003; 56: 174-81.
3. Quinn FB, Ryan MW. Neoplasms of the nose and paranasal sinuses. Available at: <http://www.utmb.edu/otoref/grnds/Nose-sinus-CA-040519/Nose-sinus-CA-040519.htm>. Cite July 16, 2012.
4. Barnes L. Schneiderian papillomas and nonsalivary glandular neoplasms of the head and neck. Mod Pathol. 2002;15:279-97.
5. Maithani T, Dey D, Pandey A, Chawla N. Sinonasal Papilloma: A retrospective clinicopathologic study and comprehensive review. Indian J Med Spec. 2011; 2: 140-3.
6. Ocel S, Cosgul T, Calli A, Calli C, Pinar E. Evaluation of p53, p63, p21, p27, KI-67 in paranasal sinus squamous cell carcinoma and inverted papilloma. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2011; 63: 172-7.
7. Buchwald C, Franzmann MB, Jacobsen GK, Juhl BR, Lindeberg H. Carcinomas occurring in papillomas of the nasal septum

- associated with human papilloma virus (HPV). *Rhinol.* 1997; 35: 74-8.
8. Barnes L. Diseases of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx. In : Barnes L, ed. *Surgical pathology of the head and neck.* 3<sup>rd</sup> ed. New York : Informa Healthcare. 2009.
  9. Jagtap SV, Nikumbh DB, Chavan SH, Jain G, Havale AD. Inverted sinonasal schneiderian papilloma with malignant transformation. *J Clin Diag Res.* 2011; 5: 1275-7.
  10. But-Hadzic J, Jenko K, Poljak M, Kocjan BJ, Gale N, Strojjan P. Sinonasal inverted papilloma associated with squamous cell carcinoma. *Radiol Oncol.* 2011; 45: 267-72.
  11. Jha AK, Goyal A, Sharma S, Upadhyay S, Mishra SC, Sah SP. Inverted papilloma of nose with orbital involvement and malignant transformation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 55: 124-6.
  12. Wassef SN, Batra PS, Barnett S. Skull base inverted papilloma: A comprehensive review. *ISRN.* 2012: 2012: 1-34.
  13. Cheng TY, Ueng SH, Chen YL, Chang KP, Chen TM. Oncocytic schneiderian papilloma found in a recurrent chronic paranasal sinusitis. *Chang Gung Med J.* 2006; 29: 336-41.
  14. Sandison A. Common head and neck cases in our consultation referrals: Diagnostic dilemmas in inverted papilloma. *Head Neck Pathol.* 2009; 3: 260-2.
  15. Como CJ, Urist MJ, Babayan I, Drobnjak M, Hedvat CV, Teruya FJ. *et al.* P63 expression profiles in human normal and tumor tissues. *Clin Cancer Res.* 2002; 8: 494-501.
  16. Westfall MD, Pietenpol JA. P63: Molecular complexity in development and cancer. *Carcinogenesis.* 2004; 25: 857-64.
  17. Moll UM, Slade N. P63 and p73: Roles in development and tumor formation. *Mol Cancer Res.* 2004; 2: 371-86.
  18. Das S, Kirsch CFE. Imaging of lumps and bumps in the nose: A review of sinonasal tumours. *Cancer Imag.* 2005; 5: 167-77.
  19. Salim A. Profil penderita tumor ganas sinonasal di RSUP. H. Adam Malik Medan Tahun 2005-2009. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 2011.
  20. Schwerer MJ, Sailer A, Kraft K, Baczako K, Maier H. Patterns of p21waf1/cip1 expression in non-papillomatous nasal mucosa, endophytic sinonasal papillomas, and associated carcinomas. *J Clin Pathol.* 2001; 54: 871-6.
  21. Thompson LDR. Sinonasal carcinomas. *Curr Diag Pathol.* 2006; 12: 40-53.
  22. Bergholz J, Xiao ZX. Role of p63 in development, tumorigenesis, and cancer progression. *Cancer Microenvir.* 2012; 5: 311-22.