

Papiloma Sinonasal dan Keganasan Terkait Papiloma Sinonasal: Studi dari Pusat Rujukan Tersier di Indonesia

David Sitinjak, Lisnawati Rachmadi, Yayi Dwina BilliantiDepartemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Received : 07-12-2020

Accepted : 04-01-2021

Published : 02-05-2022

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 david.sitinjak@ui.ac.id

ABSTRAK**Latar belakang**

Papiloma sinonasal merupakan tumor jinak yang berasal dari epitel permukaan yang melapisi rongga sinonasal. Papiloma sinonasal memiliki kecenderungan untuk mengalami transformasi keganasan. Penelitian ini merupakan penelitian pendahuluan untuk mengetahui karakteristik klinikopatologi papiloma sinonasal dan angka perubahan keganasan pada papiloma sinonasal.

Metode

Penelitian bersifat deskriptif dengan desain potong lintang dilakukan dengan data sekunder kasus papiloma sinonasal dari arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM tahun 2014-2019. Dilakukan telaah ulang pada 127 spesimen histologi dengan diagnosis papiloma sinonasal yang berasal dari 80 kasus.

Hasil

Papiloma sinonasal prevalensi 17,6% dari seluruh neoplasma sinonasal. Jenis histologi terbanyak adalah papiloma *inverted* 91,3%, papiloma eksofitik 6,3% dan onkositik 2,5%; terutama pada pria sebanyak 70%, rerata usia 50 tahun. Perubahan papiloma sinonasal menjadi KSS sinonasal sebanyak 12,5%; rekurensi 21,3%; dengan keluhan utama hidung tersumbat 50,0%. Kasus berada pada stadium T3 menurut system Krouse 37,5% dan penatalaksanaan dengan metode bedah endoskopik sinus fungsional (BESF) 51,3%. Parameter histopatologi derajat II 53,4%, keratinisasi 17,5%, trabekula tulang 41,3%, polip hidung 20%, dan sekukan limfosit keras 53,8%, sekukan sel buih 2,5%. Gambaran displasia ringan-sedang 8,8%, dan displasia keras 18,8%.

Kesimpulan

Papiloma sinonasal merupakan tumor sinonasal jinak yang jarang. Tipe papiloma *inverted* bersifat agresif lokal, rekuren, displasia dan transformasi keganasan, terutama pada pria rerata usia 50 tahun dengan keluhan utama hidung tersumbat pada stadium krouse T3, dan tatalaksana utama adalah BESF.

Kata kunci: papiloma sinonasal, papiloma inverted, perubahan keganasan.

Sinonasal Papilloma and Its Associated Malignancy: Study from a Tertiary Referral Hospital in Indonesia

ABSTRACT**Background**

Sinonasal papilloma is a benign tumor arising from Schneiderian epithelia in sinonasal mucosa. It has the propensity towards malignant transformation. This preliminary study aims to report clinicopathological aspects of sinonasal papilloma and its malignant transformation rate.

Methods

A descriptive, cross-sectional study was conducted in Anatomical Pathology Department, FKUI/RSCM over a period of 2014-2019. A total of 127 histologic specimens with diagnosis of sinonasal papilloma obtained from 80 cases.

Results

The prevalence of sinonasal papilloma among all sinonasal neoplasms is 17.6%. Inverted papilloma was the most common histologic type 91.3%, exophytic papilloma 6.3% and oncocytic papilloma 2.5%, among male (70%), age rate 50 years old. Malignant transformation of squamous cell carcinoma 12.5%, and recurrence 21.3%, nasal congestion was the most complaint 50%. Cases were usually in T3 of Krouse stage 37.5% and managed with functional sinus endoscopic surgery 51.3%. Histological parameters were grade II 54.4%, surface keratinization 17.5%, bony trabeculae 41.3%, nasal polyps 20% and dense lymphocytic infiltrates 53.8%, foam cell infiltrates 2.5%. Mild to moderate dysplasia 8.8% and severe dysplasia 18.8%.

Conclusion

Sinonasal papilloma was rare sinonasal benign tumor. Inverted papilloma type was local aggressive, recurrence, dysplastic and malignant transformation, among male, age 50 years old, main complaint of nasal congestion, in Krouse stage T3, and managed by Functional Sinus Endoscopy Surgery (FSES).

Keywords: Sinonasal papilloma, inverted papilloma, malignant transformation.

PENDAHULUAN

Papiloma sinonasal adalah tumor jinak yang berasal dari epitel permukaan rongga hidung dan sinus paranasal yaitu epitel kolumnar *pseudostratified*, bersilia, atau dikenal sebagai epitel Schneiderian. Papiloma sinonasal merupakan tumor yang jarang ditemukan. Secara keseluruhan, tumor ini meliputi 0,4-4,7% dari seluruh tumor sinonasal.¹ Lembaga Kesehatan Dunia/*World Health Organization* (WHO), menggunakan terminologi “papiloma sinonasal” pada Klasifikasi Tumor Kepala dan Leher, Edisi 4, Tahun 2017, dan tidak lagi menggunakan istilah “papiloma Schneiderian”.²

Papiloma sinonasal diklasifikasikan sebagai papiloma *inverted*, eksofitik, dan onkositik, dengan urutan tersering yaitu papiloma *inverted* (62%), papiloma eksofitik (32%) dan papiloma onkositik (6%).¹ Insidensi papiloma *inverted* adalah sebesar 2,3 kasus per 100.000 populasi per tahun.³ Papiloma *inverted* lebih sering ditemukan pada pasien usia 50-60 tahun (rentang usia 6-86 tahun); dengan rasio pasien laki-laki banding perempuan adalah 2,5-3:1.^{1,4,5} Pada umumnya, pasien datang dengan keluhan hidung tersumbat, keluar ingus, mimisan, gangguan fungsi penghidu, disertai nyeri kepala; namun gejala tersebut muncul dengan atau tanpa pertumbuhan massa yang terlihat jelas.²

Patogenesis papiloma sinonasal belum dipahami dengan jelas. Peranan *Human Papillomavirus* (HPV) menunjukkan patogenesis yang berbeda pada setiap jenis papiloma sinonasal. Papiloma eksofitik dan *inverted* sering berkaitan dengan infeksi HPV jenis risiko rendah (tipe 6 dan 11), sedangkan, papiloma onkositik tidak berkaitan dengan infeksi HPV.⁶ Sementara itu, peranan HPV jenis risiko tinggi yang infeksius tidak ditemukan berperan pada papiloma sinonasal tipe apapun.⁷ Inhalasi pelarut organik yang digunakan pada industri tekstil, percetakan, pembuatan kertas dan elektronik berperan sebagai faktor risiko papiloma *inverted*.⁸ Pada papiloma *inverted* ditemukan perubahan molekular spesifik, seperti mutasi *EGFR* pada 88% kasus dan pada papiloma onkositik ditemukan mutasi *KRAS* pada serial kasus.⁹

Berdasarkan gambaran morfologi papiloma *inverted* menunjukkan susunan lapisan epitel skuamosa atau epitel respiratorik yang hiperplastik disertai sebaran sel goblet, yang

tumbuh ke arah stroma yang sembab,¹⁰ dengan ketebalan 5-30 sel.¹ Papiloma eksofitik menunjukkan pertumbuhan epitel papilomatotik pada tangkai fibrovaskular mirip gambaran papiloma pada organ lain, sedangkan papiloma onkositik menunjukkan pertumbuhan epitel endofitik dan/atau eksofitik khas, yang mengandung sitoplasma eosinofilik granuler dalam jumlah banyak dengan inti sel hiperkromatik ukuran kecil.¹¹

Berdasarkan gambaran histologi, papiloma *inverted* dibedakan menurut derajat histopatologi sesuai remodelisasi epitel. Pada derajat I (remodelisasi ringan) tampak epitel permukaan bersilia; derajat II (remodelisasi sedang-keras) tampak epitel respiratorik bersilia berubah menjadi epitel skuamosa, derajat IIA tanpa sel-sel dengan sitoplasma mengandung glikogen, derajat IIB disertai sel-sel dengan sitoplasma mengandung glikogen; derajat III tampak displasia, dan derajat IV tampak karsinoma invasif.^{12,13} Papiloma sinonasal berperangai jinak, namun dapat mengalami perubahan menjadi ganas sebesar 7-11%.¹⁴ Transformasi keganasan ditemukan pada papiloma *inverted* (5-15%) dan papiloma onkositik (4-17%), sementara papiloma eksofitik sangat jarang mengalami transformasi keganasan.¹¹ Transformasi keganasan dapat terjadi secara sinkronus artinya karsinoma ditemukan bersama dengan papiloma pada saat pertama kali diagnosis; atau metakronus artinya karsinoma ditemukan pasca terapi papiloma. Walau, gambaran histopatologi spesifik sebagai faktor prediksi transformasi keganasan tidak ditemukan, sebab kriteria histopatologi transformasi keganasan belum jelas.³

Tatalaksana utama pada papiloma sinonasal adalah pembedahan, dengan tujuan mengatasi keluhan dan keperluan diagnosis histopatologi, khususnya untuk menilai adanya keganasan.¹⁵ Selama pra-pembedahan, penderita akan menjalani pemeriksaan radiologi untuk menilai tahap *staging* dengan menggunakan sistem Krouse,¹⁶ dengan menilai perluasan tumor berdasarkan lokasi tumor. *Stage* T1, terbatas pada rongga hidung; *stage* T2 melibatkan kompleks osteomeatal, sinus etmoid, dan/atau bagian medial sinus maksila; *stage* T3 melibatkan dinding lateral, inferior, superior, anterior, atau posterior sinus maksila, sinus sfenoid dan/atau sinus frontal; *stage* T4 tampak perluasan ekstrasinal/ekstrasinus ke orbit,

intrakranial, atau ruang pterigomaksila.¹⁷ Papiloma *inverted* sinonasal yang mengalami transformasi keganasan pada umumnya akan menjadi karsinoma sel skuamosa.¹⁴

Penelitian mengenai papiloma sinonasal di Indonesia masih terbatas, pada umumnya belum menekankan pada aspek histopatologik. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui data kliniko-patologik kasus papiloma sinonasal dan perubahan keganasannya pada Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (FKUI-RSCM).

METODE

Penelitian ini adalah penelitian retrospektif pada sampel terdiagnosa papiloma *inverted* sinonasal pada arsip Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (FKUI-RSCM) sejak Januari 2014 sampai Desember 2019. Telaah retrospektif dilakukan setelah lulus kaji etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUI-RSCM. Kriteria inklusi adalah sampel terdiagnosis histopatologik papiloma sinonasal dengan slaid histologik yang terpulas HE. Sampel dipilih secara konsekutif menggunakan seluruh sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Pembacaan ulang slaid histopatologik dilakukan pada sebanyak 1-17 slaid per kasus (rerata 3 slaid/kasus).

Pencarian sampel menggunakan kode topografi (*International Classification of Disease for Oncology, 3rd edition/ICD-O-3*): C30.0 (*nasal cavity*), C31 (*accessory sinuses*) dan C76.0 (*head, face, or neck, NOS*) dan kode morfologi M8121/0 (*Schneiderian papilloma, NOS*). Data klinis didapatkan melalui data rekam medis tertulis (*paper-based*) maupun elektronik, meliputi jenis kelamin, usia pada saat diagnosis, jenis pembedahan, keluhan utama, rekurensi, durasi rekurensi, transformasi keganasan, durasi transformasi keganasan, dan derajat Krouse; sedangkan Sistem *staging* Krouse menggunakan data radiologik. Setelah dilakukan pengumpulan formulir dan slaid sediaan histopatologik, peneliti dan pembimbing melakukan penilaian ulang seluruh slaid histologik terpulas HE untuk mendapatkan data karakteristik histopatologik. Karakteristik histopatologik yang dinilai antara lain derajat histopatologik remodelisasi epitel, sebaran histiosit, gangguan maturasi,

keratinisasi abnormal, peningkatan rasio inti dan sitoplasma, peningkatan rasio stroma dan epitel, dan membran basal utuh. Remodelisasi epitel menggunakan sistem *grading* pada penelitian Roh, *et al.*¹²

HASIL

Tabel 1. Data klinis pada papiloma sinonasal.

Parameter Klinis	Frekuensi (%)
Usia (dalam tahun; rerata, minimal-maksimal)	50 (13-77)
Kelompok Usia	
<20 tahun	2 (2,5)
20-29 tahun	3 (3,8)
30-39 tahun	12 (15,0)
40-49 tahun	20 (25,0)
50-59 tahun	25 (31,3)
60-69 tahun	14 (17,5)
≥70 tahun	4 (5,0)
Jenis kelamin	
Pria	56 (70,0)
Wanita	24 (30,0)
Keluhan utama	
Hidung tersumbat	40 (50,0)
Epistaksis	8 (10,0)
Benjolan hidung	7 (8,8)
Nyeri wajah/hidung	3 (3,8)
Rinorea	2 (2,5)
Lain-lain	7 (8,8)
Tidak ada data	13 (16,3)
Stadium Krouse	
T1	5 (6,3)
T2	25 (31,3)
T3	30 (37,5)
T4	9 (11,3)
Tidak ada data	11 (13,8)
Metode pengambilan sampel	
Bedah endoskopik sinus fungsional (FESS)	41 (50,2)
Reseksi terbuka	26 (32,5)
Ekstirpasi/biopsi via nasoendoskopi	10 (12,5)
Tidak diketahui/rujukan sampel	3 (3,8)
Rekurensi	
Ya	17 (21,3)
Tidak	63 (78,8)
Progresi menjadi karsinoma	
Ya	10 (12,5)
Tidak	70 (87,5)

Pada tabel 1 dapat dilihat data klinis papiloma sinonasal, sebagai berikut: rerata usia pasien terdiagnosis papiloma sinonasal adalah 50 tahun (rentang usia 13-77 tahun), dengan mayoritas pasien berusia 40 tahun ke atas 79%, pasien pria 70%). Keluhan utama hidung tersumbat (50%), keluhan lainnya adalah mimisan, benjolan di hidung, keluar ingus, nyeri wajah/hidung, penonjolan pada mata, pandangan kabur, dan gangguan tidur. Hasil pemeriksaan menunjukkan stadium Krouse T3 (37,5%), dan Krouse T2 (31%). Penatalaksanaan dengan bedah endoskopik sinus fungsional (50,2%), reseksi terbuka (32,5%) dan ekstirpasi/biopsi massa via nasoendoskopi (12,5%). Rekurensi

ditemukan pada 17 kasus terdiri dari 16 kasus papiloma *inverted*, 1 kasus papiloma eksofitik, dalam rentang waktu 1-95 bulan, progresi menjadi karsinoma pada 10 kasus dengan sinkronus 5% dan metakronus 5% dalam kurun waktu 25-91 bulan.

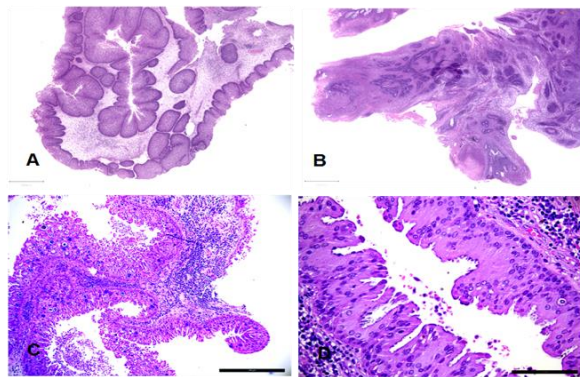
Tabel 2. Gambaran histopatologik papiloma sinonasal

Parameter Histopatologik	Frekuensi (%)
Tipe histopatologik	
Papiloma <i>inverted</i>	73 (91,3)
Papiloma eksofitik	5 (6,3)
Papiloma onkositik	2 (2,5)
Derajat histopatologik papiloma <i>inverted</i> (n=73)	
Derajat I	13 (17,8)
Derajat IIA	31 (42,5)
Derajat IIB	8 (10,9)
Derajat III-IV	21 (28,8)
Displasia	
Tidak ada	57 (71,3)
Ringan-Sedang	7 (8,8)
Keras	15 (18,8)
Komponen eksofitik pada papiloma <i>inverted</i> (n=73)	
Tidak ada	15 (20,5)
Kurang dari 25%	50 (68,5)
25%-50%	6 (8,2)
Lebih dari 50%	2 (2,7)
Keratinisasi	
Keratinisasi permukaan fokal	14 (17,5)
Keratinisasi abnormal	5 (6,3)
Trabekula tulang	
Ada	33 (41,3)
Tidak ada	47 (58,8)
Ditemukan polip hidung	
Ada	16 (20,0)
Tidak ada	64 (80,0)
Sebukan limfosit pada stroma	
Ringan-sedang	37 (46,3)
Keras dan/atau pembentukan agregat limfoid	43 (53,8)
Sebukan sel buih pada stroma	
Ada	2 (2,5)
Tidak ada	78 (97,5)

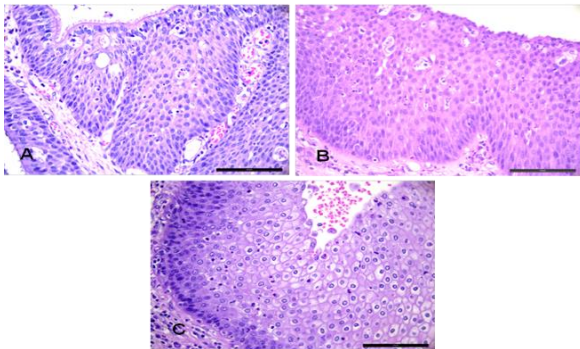
Pada tabel 2 dapat dilihat gambaran histopatologik papiloma sinonasal sebagai berikut: tipe histopatologik adalah papiloma *inverted* 73 kasus (91,3%), papiloma eksofitik 5 kasus (6,3%), dan papiloma onkositik 2 kasus (2,5%). Berdasarkan sistem *grading* Roh, papiloma *inverted* non-displasia dibedakan dalam derajat I dan II, dengan derajat II sebanyak 39 kasus (53,4%). Pada papiloma sinonasal dapat ditemukan gambaran displasia ringan-sedang sebanyak 7 kasus (8,8%) dan displasia keras sebanyak 15 kasus (18,8%);

komponen eksofitik pada papiloma *inverted* kurang dari 25% sebanyak 50 kasus (68,5%); keratinisasi permukaan fokal sebanyak 14 kasus (17,5%) dan keratinisasi abnormal sebanyak 5 kasus (6,3%) trabekula tulang sebanyak 33 kasus (41,3%); polip hidung sebanyak 16 kasus (20,0%); sebukan limfosit pada stroma radang keras pembentukan agregat limfoid sebanyak 43 kasus (53,8%); sebukan sel buih pada stroma sebanyak 2 kasus (2,5%).

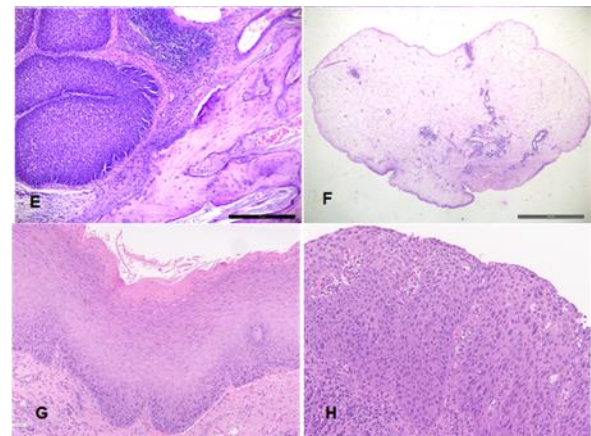
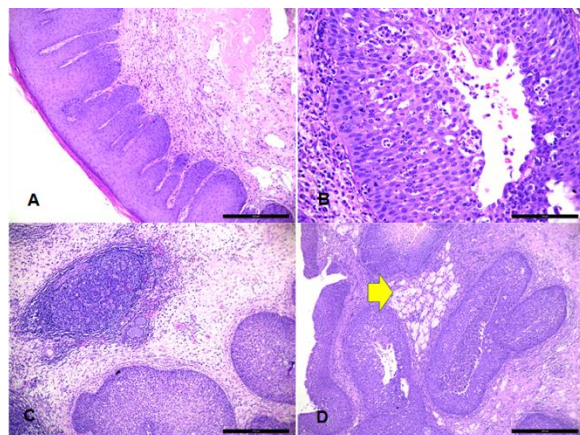
Pada pemeriksaan mikroskopik, papiloma sinonasal menunjukkan penebalan lapisan epitel permukaan, dengan tiga tipe, yaitu papiloma *inverted*, papiloma eksofitik, papiloma onkositik (Gambar 1). Papiloma eksofitik terdiri atas pertumbuhan epitel skuamosa ke arah luar (eksofitik) yang melapisi tangkai fibrovaskular. Papiloma *inverted*, berdasarkan gambaran perubahan/remodelisasi epitel dibagi dalam derajat I, yang menunjukkan silia pada epitel permukaan; derajat II menunjukkan gambaran non-displasia; derajat IIB menunjukkan pola pertumbuhan epitel adalah ke arah stroma, dengan sitoplasma mengandung glikogen (Gambar 2). Tampilan histologik papiloma *inverted* lainnya menunjukkan keratosis permukaan fokal. Membran basal tampak jelas. Sel-sel epitel permukaan bervariasi, dapat berupa sel epitel skuamosa, skuamoid/tran-sisional, atau kolumnar bersilia. Pleomorfisitas inti dan mitosis jarang ditemukan pada lapisan basal. Sitoplasma eosinofilik pucat sampai jernih (karena kandungan glikogen). Batas antar sel jelas. Juga tampak mikroabses intraepitelial mengandung sel radang, musin dan debris sel. Stroma berupa jaringan ikat sembab disertai sebukan radang kronik (mirip seperti stroma pada polip hidung) sampai jaringan ikat padat. Kelenjar seromusinosum ditemukan pada lapisan submukosa (Gambar 3). Sedangkan, papiloma onkositik menunjukkan hiperplasia epitel, yang khas yaitu epitel onkositik dan pola pertumbuhan epitel onkositik berbentuk eksofitik atau endofitik, namun tidak setebal pada tipe eksofitik maupun *inverted*. Sel tumor berbatas tegas dan mengandung sitoplasma eosinofilik bergranular dengan inti sel berbentuk bulat terletak di tengah.



Gambar 1. Tipe Histologik Papiloma Sinonasal. A. Papiloma *inverted* (H&E 1,5x); B. Papiloma eksofitik, (H&E 1,5x); C-D. Papiloma onkositik (H&E, C: 10x, D: 40x).



Gambar 2. Derajat Remodelisasi Epitel pada Papiloma *Inverted* Non-Displasia. A. Derajat I masih ditemukan silia pada epitel permukaan. B. Derajat II. C. Derajat II dengan sitoplasma mengandung glikogen (IIB) (A-C: H&E 40x).



Gambar 3. Tampilan Histologik Papiloma *Inverted*. A. Keratosis permukaan fokal (H&E, 10x). B. Transmigrasi netrofil dan mikroabses intraepitel (H&E 40x). C. Stroma sembab dengan sebaran sel radang, terkadang membentuk agregat limfoid (H&E 10x). D. Sebaran sel buih pada stroma (tanda panah, H&E, 10x). E. Trabekula tulang, (H&E 10x). F. Polip hidung yang ditemukan bersama-sama dengan papiloma sinonasal (H&E 4x). G. Displasia ringan-sedang disertai keratinisasi (H&E 10x). H. Displasia keras tidak berkeratin (H&E 20x).

DISKUSI

Papiloma sinonasal merupakan neoplasma yang jarang ditemukan di rongga hidung dan sinus paranasal. Pada penelitian arsip Departemen Patologi Anatomi, FKUI-RSCM ditemukan prevalensi papiloma sinonasal di antara seluruh neoplasma sinonasal sebesar 17,6% walaupun nilai tersebut tidak mencerminkan kondisi populasi karena Departemen Patologi Anatomi FKUI-RSCM merupakan pusat rujukan tersier.

Pada penelitian ini, gambaran klinis yang diamati meliputi usia, jenis kelamin, keluhan utama, stadium Krouse, metode pengambilan sampel, rekurensi, serta progresi menjadi karsinoma. Rasio jenis kelamin (pria dan wanita) adalah 2,4:1; rerata usia pasien adalah 50 tahun, dengan rentang usia 13-77 tahun. Temuan ini sejalan dengan studi terdahulu yang melaporkan bahwa papiloma sinonasal lebih sering ditemukan pada pria usia lebih 50 tahun.² Pada penelitian ini ditemukan keluhan utama hidung tersumbat dan epistaksis mendominasi pasien papiloma sinonasal, dan gejala yang berkaitan dengan sinusitis (rinorea dan nyeri di wajah) pada 6,3% kasus. Literatur terdahulu melaporkan keluhan utama tersering adalah

hidung tersumbat pada 60% kasus dan gejala yang berkaitan dengan sinusitis seperti rinorea, nyeri dan rasa tidak nyaman di area wajah sebanyak 25% kasus.¹⁸ Selain itu, literatur lain melaporkan adanya pasien yang mengalami kombinasi lebih dari satu gejala, yaitu obstruksi, sinusitis, epistaksis.³

Pada penelitian ini, dilakukan evaluasi radiologik pre-operatif pada 69 kasus dengan tujuan untuk menentukan daerah perluasan tumor, serta risiko keganasan pada tumor tersebut. Sistem Krouse adalah sistem *staging* papiloma sinonasal yang paling lazim digunakan dalam praktik sehari-hari. Pada studi ini, ditemukan kasus stadium T3 sebanyak 43%. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan kasus T3 terbanyak, yaitu 44%, sebab sistem Krouse terbukti memiliki distribusi populasi yang lebih akurat dan lebih mencerminkan prognosis pasien.¹⁹ Dalam penelitian ini tatalaksana utama yang ditemukan adalah kasus dengan Bedah Endoskopik Sinus Fungsional (BESF) sebanyak 53%. Studi terdahulu melaporkan bahwa pada kasus papiloma sinonasal *staging* apapun, tatalaksana bedah endoskopik merupakan pilihan ahli bedah THT dengan teknik BESF memiliki angka rekurensi lebih rendah daripada pendekatan eksternal.²⁰

Hasil studi tipe histologik papiloma menunjukkan tipe *inverted* 90%, dan tipe onkositik 2,5%, dengan pola pertumbuhan epitel endofitik (*inverted*) dan eksofitik dapat ditemukan bersama-sama. Hal tersebut sesuai dengan beberapa penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa dari seluruh papiloma sinonasal ditemukan papiloma *inverted* 62-87%, sedangkan papiloma onkositik 6-13%.^{1,5} Penelitian lain melaporkan bahwa papiloma *inverted* memiliki komponen eksofitik dengan rasio yang bervariasi, lebih dari setengah subyek menunjukkan rasio lesi endofitik berbanding eksofitik adalah 2-4:1.²¹ Penelitian ini menemukan 50 kasus papiloma *inverted* sebanyak 68% dengan komponen eksofitik sebanyak <25% (rasio 3:1). Hasil penelitian tersebut sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan adanya kasus-kasus dengan diagnosis campuran eksofitik dan *inverted*, sebagai papiloma *inverted*, yang berisiko mengalami perubahan keganasan.¹¹

Hasil studi ini menunjukkan papiloma *inverted* 10 kasus (12,5%) mengalami transfor-

masi keganasan menjadi karsinoma sel skuamosa. Studi terdahulu melaporkan bahwa papiloma sinonasal terutama papiloma *inverted* memiliki ciri khas yang membedakan dari tipe histologik yang lain, yaitu kecenderungan mengalami rekurensi dan kemampuan merusak jaringan tulang yang berhubungan dengan transformasi keganasan.²² Studi terdahulu lainnya melaporkan bahwa transformasi keganasan papiloma sinonasal dalam metaanalisis sebesar 9% (IK95%, 7-11%).¹⁴ Juga studi lain melaporkan bahwa papiloma sinonasal dapat mengalami transformasi keganasan menjadi karsinoma mukoepidermoid atau karsinoma tidak berdiferensiasi sinonasal.³ Hasil studi menunjukkan kasus transformasi keganasan sinkronus dan metakronus masing-masing 5 kasus. Studi sebelumnya melaporkan bahwa transformasi keganasan secara sinkronus lebih sering terjadi daripada metakronus.¹¹ Sedang literatur lain melaporkan bahwa pada kasus metakronus ditemukan periode transformasi keganasan selama 25-91 bulan pasca diagnosis papiloma sinonasal, yang berkaitan dengan prognosis pasien yang buruk.²³ Studi ini menemukan bahwa 17 kasus (21,3%) mengalami rekurensi, dengan 16 kasus merupakan tipe papiloma *inverted*. Literatur terdahulu melaporkan bahwa faktor-faktor yang menyebabkan rekurensi adalah keterlibatan sinus frontal, reseksi dengan batas sayatan yang mengandung massa tumor, dan gambaran displasia yang dibuktikan secara histopatologik.²⁴

Pada studi ini dilakukan pengamatan histologik seperti tipe histopatologik, derajat histologik/remodelisasi epitel, derajat displasia, keratinisasi, berdasarkan gambaran histopatologik papiloma *inverted* dibagi menjadi beberapa derajat berdasarkan gambaran perubahan/remodelisasi epitel. Hasil ini sesuai dengan studi terdahulu yang melaporkan bahwa papiloma *inverted* sinonasal derajat I-II menunjukkan gambaran tanpa displasia epitel, sedangkan derajat III-IV menunjukkan gambaran displasia hingga karsinoma invasif.¹² Pada penelitian ini, remodelisasi epitel derajat II ditemukan pada 39 kasus (75%). Penelitian terdahulu menemukan bahwa papiloma *inverted* tanpa displasia menunjukkan gambaran remodelisasi epitel derajat II sebanyak 69%. Hasil tersebut sesuai dengan studi terdahulu yang melaporkan bahwa papiloma *inverted* sinonasal dengan remodeli-

sasi epitel derajat II memiliki risiko 5,8 kali mengalami rekurensi.¹³ Hasil penelitian ini menemukan keratinisasi permukaan fokal pada 14 kasus (17,5%). Literatur sebelumnya melaporkan adanya hiperkeratosis ringan dan berat pada 19 kasus (49%), serta adanya hiperkeratosis yang berisiko meningkatkan rekurensi dan perubahan menjadi ganas.¹⁸

Pada penelitian ini ditemukan 33 kasus (41%) yang memiliki gambaran trabekula tulang. Hasil penelitian ini sesuai dengan studi sebelumnya yang membuktikan adanya perubahan pada tulang di sekitar lokasi asal tumor, sehingga untuk mencapai batas sayatan yang benar-benar bebas tumor diperlukan adanya eksisi tumor beserta tulang yang terlibat, karena secara mikroskopik terbukti bahwa residu tumor tersembunyi di antara celah-celah tulang.²⁵ Penelitian lainnya menunjukkan bahwa secara histopatologi dapat ditemukan proliferasi osteoblast, edema periosteum, dan penebalan periosteum akibat pertumbuhan tumor.²⁶

Pada penelitian ini ditemukan sebaran limfosit pada stroma yang bersifat keras dan/atau pembentukan agregat limfoid sebanyak 43 kasus (53,8%). Sebaran sel buih pada stroma sebanyak 2 kasus (2,5%). Hasil tersebut sesuai dengan literatur terdahulu melaporkan bahwa proses peradangan kronik berkaitan erat dengan patogenesis papiloma sinonasal dan transformasi keganasan pada papiloma sinonasal, meskipun secara mekanistik belum dipahami. Studi sebelumnya menyatakan bahwa sel-sel radang yang terlibat dalam papiloma sinonasal adalah netrofil, makrofag, dan limfosit T (CD8 dan sel T regulator).¹³ Studi lainnya melaporkan bahwa pada seluruh kasus ditemukan sebaran sel radang baik di stroma maupun intraepitelial dengan derajat yang bervariasi. Peradangan yang berperan dalam patogenesis papiloma diduga terjadi akibat pelepasan radikal bebas dan enzim proteolitik, sehingga memicu kerusakan jaringan dan mencetuskan remodelisasi epitel. Selain itu, inflamasi berperan dalam membentuk lingkungan yang sesuai bagi replikasi virus atau untuk ekspresi gen pertumbuhan virus yang akan memicu pertumbuhan jaringan yang abnormal,^{13,27} dengan salah satu molekul yang berperan dalam inflamasi yaitu COX-2 yang akan meningkat pada papiloma *inverted* dan berbanding lurus dengan derajat displasia epitel.²⁸

Hasil penelitian menunjukkan polip hidung bersama-sama dengan papiloma *inverted* 16 kasus (20%). Hasil penelitian ini sesuai dengan studi terdahulu yang melaporkan prevalensi papiloma *inverted* disertai polip hidung sebesar 22%.²⁹ Studi lainnya menduga bahwa polip hidung merupakan lesi prekursor papiloma sinonasal; namun merupakan neoplasma monoklonal yang berbeda dari polip hidung. Adanya polip hidung bersama-sama dengan papiloma sinonasal diduga akibat obstruksi saluran napas akibat pertumbuhan papiloma sinonasal.³⁰

Hasil penelitian menunjukkan gambaran displasia ringan-sedang 7 kasus (8,8%) dan displasia keras 15 kasus (18,8%). Hasil ini sesuai dengan studi terdahulu yang melaporkan bahwa proses transformasi keganasan papiloma sinonasal dibedakan menjadi berkeratin atau tidak berkeratin. Pada kasus keratinisasi tampak ortokeratosis tebal, atipia inti yang nyata, dan perubahan arsitektur epitel menjadi lebih kompleks, dan gangguan intraepitel dan gangguan maturasi epitel; sedangkan pada kasus keratin dengan transformasi keganasan menunjukkan gambaran spektrum displasia sampai karsinoma. Pada transformasi tanpa keratinisasi menunjukkan perubahan sitologi tidak sejelas pada jenis keratinisasi, dan sering disertai penurunan sebaran netrofil intraepitel dan peningkatan mitosis.¹⁰ Hasil studi menunjukkan gambaran displasia yang disertai keratinisasi abnormal sebanyak 5 kasus (6,3%). Hasil ini sesuai dengan studi terdahulu yang melaporkan terjadinya transformasi keganasan secara molekular dengan adanya peranan mutasi *EGFR* dalam proses transformasi keganasan papiloma *inverted*.³¹

KESIMPULAN

Papiloma sinonasal merupakan tumor sinonasal yang jarang dijumpai, memiliki perilaku jinak. Tipe *inverted* memiliki sifat agresif lokal, mengalami rekurensi, displasia dan transformasi keganasan. Karakteristik papiloma sinonasal ditemukan pada laki-laki rerata usia 50 tahun dengan keluhan utama hidung tersumbat pada stadium T3. Tatalaksana utama dilakukan BESF.

DAFTAR PUSTAKA

1. Barnes L. Schneiderian Papillomas and Nonsalivary Glandular Neoplasms of the

- Head and Neck. *Mod Pathol.* 2002; 15: 279-97.
2. Hunt JL, Bell D, Sarioglu S. Sinonasal Papillomas. In: El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editors. *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
3. Nudell J, Chiosea S, Thompson LDR. Carcinoma Ex-Schneiderian Papilloma (Malignant Transformation): A Clinicopathologic and Immunophenotypic Study of 20 Cases Combined with A Comprehensive Review of The Literature. *Head Neck Pathol.* 2014; 8: 269-86.
4. Kim DY, Hong SL, Lee CH, Jin HR, Kang JM, Lee BJ, *et al.* Inverted Papilloma of The Nasal Cavity and Paranasal Sinuses: A Korean Multicenter Study. *Laryngoscope.* 2012; 122: 487-94.
5. Vorasubin N, Vira D, Suh JD, Bhuta S, Wang MB. Schneiderian papillomas: comparative review of exophytic, oncocytic, and inverted types. *Am J Rhinol Allergy.* 2013; 27: 287-92.
6. Lawson W, Schlecht NF, Brandwein-Gensler M. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of Schneiderian inverted papillomas: an analytic overview of the evidence. *Head Neck Pathol.* 2008;2:49-59.
7. Rooper LM, Bishop JA, Westra WH. Transcriptionally Active High-Risk Human Papillomavirus is Not a Common Etiologic Agent in the Malignant Transformation of Inverted Schneiderian Papillomas. *Head Neck Pathol.* 2017; 11: 346-53.
8. Errico A, Zajacova J, Cacciatore A, Baratti A, Zanelli R, Alfonzo S, *et al.* Occupational Risk Factors for Sinonasal Inverted Papilloma: A Case-Control Study. *Occup Environ Med.* 2013; 70:703.
9. Udager AM, Rolland DCM, McHugh JB, Betz BL, Murga-Zamalloa C, Carey TE, *et al.* High-Frequency Targetable EGFR Mutations in Sinonasal Squamous Cell Carcinomas Arising from Inverted Sinonasal Papilloma. *Cancer Res.* 2015; 75:2600.
10. Weindorf SC, Brown NA, McHugh JB, Udager AM. Sinonasal Papillomas and Carcinomas: A Contemporary Update with Review of an Emerging Molecular Classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2019; 143: 1304-16.
11. Bishop JA. OSPs and ESPs and ISPs, Oh My! An Update on Sinonasal (Schneiderian) Papillomas. *Head Neck Pathol.* 2017; 11: 269-77.
12. Roh HJ, Procop GW, Batra PS, Citardi MJ, Lanza DC. Inflammation and The Pathogenesis of Inverted Papilloma. *Am J Rhinol.* 2004; 18: 65-74.
13. Zhao L, Li CW, Jin P, Ng CL, Lin ZB, Li YY, *et al.* Histopathological Features of Sinonasal Inverted Papillomas in Chinese Patients. *Laryngoscope.* 2016;126:E141-E7.
14. Re M, Gioacchini FM, Bajraktari A, Tomasetti M, Kaleci S, Rubini C, *et al.* Malignant Transformation of Sinonasal Inverted Papilloma and Related Genetic Alterations: A Systematic Review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274: 2991-3000.
15. Lisan Q, Laccourreye O, Bonfils P. Sinonasal Inverted Papilloma: From Diagnosis to Treatment. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016; 133: 337-41.
16. Mak W, Webb D, Al-Salihi S, Dadgostar A, Javer A. Sinonasal Inverted Papilloma Recurrence Rates and Evaluation of Current Staging Systems. *Rhinol.* 2018; 56: 407-14.
17. Krouse JH. Development of a Staging System for Inverted Papilloma. *Laryngoscope.* 2000; 110: 965-8.
18. Lawson W, Patel ZM. The Evolution of Management for Inverted Papilloma: An Analysis of 200 Cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009; 140: 330-5.
19. Gras-Cabrerizo JR, Montserrat-Gili JR, Massegur-Solench H, León-Vintró X, De Juan J, Fabra-Llopis JM. Management of Sinonasal Inverted Papillomas and Comparison of Classification Staging Systems. *Am J Rhinol Allergy.* 2010; 24: 66-9.
20. Goudakos JK, Bliaskas S, Nikolaou A, Vlachtsis K, Karkos P, Markou KD. Endoscopic Resection of Sinonasal Inverted Papilloma: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2018; 32: 167-74.
21. Katori H, Nozawa A, Tsukuda M. Histopathological parameters of recurrence and malignant transformation in sinonasal inverted papilloma. *Acta Otolaryngol.* 2006; 126: 214-8.
22. von Buchwald C, Bradley PJ. Risks of malignancy in inverted papilloma of the nose

- and paranasal sinuses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 15: 95-8.
23. Liang Q-Z, Li D-Z, Wang X-L, Huang H, Xu Z-G, Wu Y-H. Survival Outcome of Squamous Cell Carcinoma Arising from Sinonasal Inverted Papilloma. *Chin Med J (Engl).* 2015; 128: 2457-61.
 24. Lee JJ, Roland LT, Licata JJ, Orlowski HLP, Jiramongkolchai P, Piccirillo JF, *et al.* Morphologic, Intraoperative, and Histologic Risk Factors for Sinonasal Inverted Papilloma Recurrence. *Laryngoscope.* 2019; 130: 590-6
 25. Chiu AG, Jackman AH, Antunes MB, Feldman MD, Palmer JN. Radiographic and histologic analysis of the bone underlying inverted papillomas. *Laryngoscope.* 2006; 116: 1617-20.
 26. Liang N, Huang Z, Liu H, Xian J, Huang Q, Zhou B. Bone involvement: Histopathological evidence for endoscopic management of sinonasal inverted papilloma. *Laryngoscope.* 2017; 127: 2703-8.
 27. Orlandi RR, Rubin A, Terrell JE, Anzai Y, Bugdaj M, Lanza DC. Sinus Inflammation Associated with Contralateral Inverted Papilloma. *Am J Rhinol.* 2002; 16: 91-5.
 28. Yoon BN, Chon KM, Hong SL, Lee JH, Kim JY, Cho KS, *et al.* Inflammation and Apoptosis in Malignant Transformation of Sinonasal Inverted Papilloma: The Role of The Bridge molecules, Cyclooxygenase-2, and Nuclear Factor κ B. *Am J Otolaryngol.* 2013; 34:22-30.
 29. Yoon JH, Kim CH, Choi EC. Treatment outcomes of primary and recurrent inverted papilloma: an analysis of 96 cases. *J Laryngol Otol.* 2002; 116: 699-702.
 30. Califano J, Koch W, Sidransky D, Westra WH. Inverted Sinonasal Papilloma: A Molecular Genetic Appraisal of Its Putative Status as A Precursor to Squamous Cell Carcinoma. *Am J Pathol.* 2000; 156: 333-7.
 31. Udager AM, McHugh JB, Goudsmit CM, Weigelin HC, Lim MS, Elenitoba-Johnson KSJ, *et al.* Human Papillomavirus (HPV) and Somatic EGFR Mutations are Essential, Mutually Exclusive Oncogenic Mechanisms for Inverted Sinonasal Papillomas and Associated Sinonasal Squamous Cell Carcinomas. *Ann Oncol.* 2017; 29: 466-71.