

PENILAIAN REKURENSI ANGIOFIBROMA NASOFARING BELIA BERDASARKAN KARAKTERISTIK TUMOR

Nimim Putri Zahara

Abstrak

Angiofibroma nasofaring belia (ANB) adalah tumor pembuluh darah yang secara histologis jinak tetapi klinis ganas, merupakan tumor yang jarang dan mempunyai predileksi pada laki-laki usia dewasa muda. Tumor berlokasi di dinding lateral posterior hidung, mempunyai gejala klinik yang tidak khas berupa sumbatan hidung dan epistaksis berulang. Hingga saat ini etiologi dan patofisiologi dari ANB masih belum dapat ditentukan secara pasti. Adanya faktor angiogenesis dan *growth factor* pada sediaan patologi anatomi mengarahkan para peneliti untuk lebih fokus pada *microenvironment* dari ANB. Karakteristik dari ANB adalah jaringan penyusunnya yang terdiri dari stromal dan pembuluh darah dengan kepadatan tertentu. Terapi utama ANB adalah pembedahan, dengan angka kekambuhan yang masih relatif tinggi.

Kata kunci: angiofibroma nasofaring belia, *microenvironment*, kepadatan pembuluh darah, tingkat kekambuhan

Abstract

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA) is a histologically benign tumors of blood vessels but clinically malignant on young man patient. The tumor arise from lateral wall posterior nasal with common symptom like nasal obstruction and recurrent epistaxis. Up till date the aetiology and pathophysiology of the tumor remain unclear. Angiogenesis and growth factor found in paraffin block focused the researcher to analyse the microenvironment of the tumor. One characteristic of the tumor was consist of stromal and vessel with various density. Surgery is the main therapy, even the recurrence rate is still high.

Keywords: *juvenile nasopharyngeal angiofibroma, microenvironment, vessel density, recurrence rate*

PENDAHULUAN

Massa hidung pertama kali dideskripsikan oleh Hippocrates yang mungkin juga angiofibroma nasofaring termasuk didalamnya. Pada tahun 1847, Chelius mendeskripsikan adanya massa fibrosa di hidung pada pasien laki-laki dewasa muda. Pada tahun 1906, Chaveau menyatakan bahwa tumor ini berasal dari nasofaring sehingga dikenal dengan angiofibroma nasofaring belia.

Secara makroskopik tumor pembuluh darah mempunyai penampakan yang hampir sama, yaitu tumor tampak

berwarna mulai dari pucat hingga berwarna merah hingga keunguan dan sangat mudah terjadi perdarahan bila trauma. Terkadang angiofibroma dapat dilapisi dengan jaringan nekrotik putih, sehingga sangat sulit untuk membedakannya dengan tumor lain seperti papiloma inverted.^{1,2}

Friedberg's pada tahun 1940 menganalisis pemeriksaan histologi dari tumor ini dan menjelaskan bahwa tumor ini terdiri dari jaringan ikat dan terdapat komponen

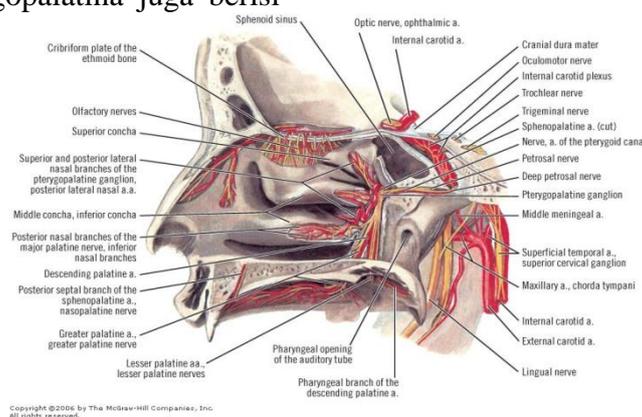
pembuluh darah sehingga dikenal dengan angiofibroma nasofaring belia.¹

ANATOMI

Fossa pterigopalatina adalah lekukan medial fissura pterigomaksilaris yang terletak tepat di bawah puncak orbita antara prosesus pterigoideus dan posterior maksila. Batas medialnya adalah pelat tegak lurus dari tulang palatina. Hal ini penting karena menghubungkan beberapa ruangan dan dapat memfasilitasi penyebaran patologi diantara mereka. Fossa pterigopalatina berhubungan ke superior dengan orbita melalui bagian posterior dari fissura orbitalis inferior. Foramen rotundum terbuka ke dalamnya, disisi superior, menghubungkannya dengan fossa kranialis media. Disisi lateral, fossa pterigopalatina berhubungan secara bebas dengan fossa infratemporalis. Disisi medial fossa pterigopalatina berhubungan dengan rongga hidung melalui foramen sphenopalatina pada pelat tegak lurus dari tulang palatina, dan dengan rongga mulut melalui kanalis palatina mayor, yang berjalan disisi inferior antara tulang palatina dan maksila. Fossa pterigopalatina berisi cabang maksilaris dari saraf kranialis kelima, yang berjalan melalui foramen rotundum dan ke dalam orbita melalui fisura orbitalis inferior. Fossa pterigopalatina juga berisi

segmen pterigopalatina dari arteri maksilaris, yang membuat loop karakteristik dan memberikan dari cabang ke fossa kranialis media dan infratemporalis, ke rongga hidung, palatum dan faring.³

Arteri karotis eksterna biasanya muncul pada setinggi vertebra servikalis ke tiga (VC-3) dari percabangan arteri karotis interna. Cabang-cabang utama arteri karotis eksterna adalah arteri tiroidea superior, arteri lingualis, arteri fasialis, arteri faringealis asenden, arteri oksipitalis, arteri aurikularis posterior, arteri maksilaris interna dan arteri temporalis superfisialis. Tiga cabang pertama muncul dari aspek anteromedial dari segmen proksimal arteri. Dua atau tiga arteri di atasnya, arteri faringealis asenden dan arteri oksipitalis, timbul dari aspek posterolateral karotis eksterna. Pada sekitar 15% kasus, arteri tiroidea superior timbul dari karotis interna. Arteri aurikularis posterior adalah cabang kecil yang muncul dekat sebelum cabang terminal utama, arteri temporalis superfisialis dan arteri maksilaris interna. Arteri maksilaris interna besar memberikan cabang pentingnya ke arteri meningeal media serta mensuplai fossa hidung, palatum, mandibula dan daerah infraorbita.⁴



Gambar 1. Anatomi dan topografi regio nasofaring

EPIDEMIOLOGI

Angiofibroma nasofaring belia (ANB) merupakan tumor dengan kekerapan

berkisar 0,05% dari semua tumor kepala dan leher, dengan frekuensi satu diantara 5.000-60.000 pasien THT di Amerika

Serikat. Meskipun jarang, ANB mengenai secara eksklusif pada laki-laki. Usia saat terkena umumnya pada dekade kedua, antara 7-19 tahun, dan jarang terjadi pada usia lebih dari 25 tahun.³ Data kunjungan pasien Rawat Jalan THT RSCM 3 tahun terakhir (2012-2014) didapatkan pasien baru ANB berjumlah 65 orang dengan usia termuda adalah 9 tahun dan 30 tahun usia tertua.

ETIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI

Penyebab ANB belum diketahui secara jelas, namun diduga berhubungan dengan hormon seks. Pengamatan yang menunjukkan tumor secara khas muncul pada remaja laki-laki, dan bahwa lesi sering regresi setelah perkembangan lengkap karakteristik seks sekunder memberikan bukti pengaruh hormonal pada pertumbuhan tumor.¹ Beberapa literatur mengatakan adanya kemungkinan tumor tumbuh dibawah pengaruh sirkulasi dan fluktuasi hormon seksual selama masa pubertas. Pertumbuhan dari jaringan tumor berkaitan dengan over produksi dari estrogen dan kurangnya produksi dari hormon androgen. Akumulasi β -catenin yang merupakan koaktifator dari androgen reseptor pada nukleus, menjelaskan mengapa tumor ini banyak pada pasien dewasa muda, dan juga kadar hormon pada serum yang normal. Disamping itu adanya dietilstilbestrol yang menurunkan potensial pertumbuhan dari sel endotelial dan meningkatkan stimulasi dari jaringan fibrosa.⁵

Faktor angiogenesis dan hormonal memang telah banyak menjadi subjek penelitian pada ANB, walaupun data yang tersedia tidak cukup banyak dan kurang representatif serta mekanisme yang masih belum jelas.

Saylam dkk (2005) pada penelitiannya terhadap *estrogen reseptor* (ER), *progesteron reseptor* (PR), *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan

transforming growth factor β (TGF β) dengan pemeriksaan imunohistokimia terhadap sediaan patologi anatomi. Dari 27 sampel hanya 2 yang positif terhadap ER, 9 kasus positif terhadap PR, semua sampel mengandung PCNA, 24 kasus didapatkan VEGF, dan 14 dari 27 sampel positif TGF- β . Dari data ini didapatkan hasil bahwa estrogen dan progesteron tidak memainkan peranan penting dalam terjadinya angiogenesis pada ANB. PCNA, VEGF, dan TGF β dicurigai meningkatkan proses proliferasi dan angiogenesis.

Lenny dkk pada penelitiannya terhadap gambaran ekspresi reseptor estrogen β pada ANB di RSCM, didapatkan kesimpulan hasil pemeriksaan histokimia menunjukkan ekspresi ER- β pada semua kasus. Dimana pada penelitian ini hasil berdasarkan intensitas pewarnaan dan sel yang mengandung ER- β . Berdasarkan intensitas pewarnaan terhadap ER- β didapatkan 18,5% mempunyai pewarnaan yang kuat, 29,6% intensitas pewarnaan sedang dan 51,9% memiliki intensitas pewarnaan yang lemah. Jika dilihat dari sel yang mengandung ER- β didapatkan hasil 3,7% masuk dalam kelompok jumlah sel yang positif mengandung ER- β < 25%, tiga koma tujuh persen termasuk kelompok dengan jumlah sel 25-50% dan 92,6% termasuk kelompok dengan jumlah sel yang positif mengandung ER- β > 50%.⁷

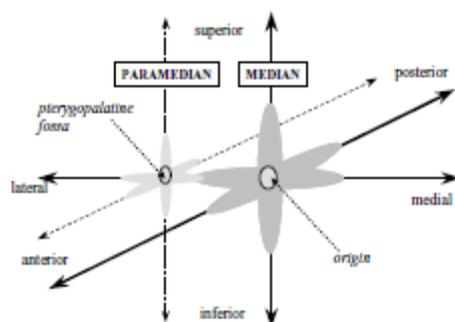
Schuon dkk (2006) menganalisa ekspresi dan distribusi subseluler pada beberapa faktor angiogenesis dan reseptor yang potensial berperan terhadap pertumbuhan tumor. Faktor angiogenesis antara lain *transforming growth factor β* (TGF β), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *vascular endothelial growth factor reseptor* (VEGF-R 1-2) serta *hypoxia inducible factor* (HIF-1 α) didapatkan data yang mendukung konsep bahwa pertumbuhan serta vaskularisasi pada ANB dipengaruhi oleh faktor yang dilepaskan fibroblas pada stroma.⁸

Zhang dkk, melalui penelitiannya terhadap komponen endotel dan stroma pada ANB yang dibandingkan dengan *orbital cavernous hemangioma* (OCH) didapatkan rerata densitas pembuluh darah pada ANB yang ditandai dengan adanya CD34 lebih padat bila dibandingkan dengan OCH. Hal ini mendukung adanya pendapat bahwa ANB mempunyai karakteristik biologis *angiogenic histogenetic tumor*.⁹

DIAGNOSIS

Gambaran klinis tergantung dari letak tumor dan perluasannya serta saat tumor terdiagnosis. Pola dari penyebaran tumor secara submukosa dan jaringan lunak disekitar lesi lemah. Tumor dapat menyebar ke anterior ke dalam kavum nasi, ke arah superior menuju sinus sphenoid dan sella, ke arah lateral melalui foramen sphenopalatina menuju fosa pterygomaksila, fosa infratemporal dan fisura infaorbita. Tumor dapat menyebar ke intrakranial melalui sella atau melalui foramen lacerum menuju ke fossa kranii media.

Sennes dkk (2001) pada penelitiannya mengenai pola dari invasi ANB, situs yang mendapatkan invasi tersering adalah menuju daerah superior dan lateral, dan situs yang didapatkan pada setiap kasus adalah foramen sphenopalatina yang selalu terinvasi. Ekspansi menuju fossa pterigopalatina akan meningkatkan morbiditas. Tetapi pola invasi ini tidak mempunyai hubungan yang bermakna terhadap usia saat pasien terdiagnosis.¹⁰ Dari daerah asalnya yaitu foramen sphenopalatina, tumor meluas ke berbagai arah. Beberapa tumor cenderung meluas ke arah lateral, dan beberapa lagi ke posterior, medial, anterior bahkan ke arah superior. Penjelasan mengenai hal ini masih belum ada. Beberapa kontroversial yang menjadi karakteristik ANB antara lain kecenderungan untuk tumbuh menembus daerah dengan resistensi yang tinggi diantara tulang, tidak hanya sebagai lesi yang mendesak, seperti pada fossa pterigopalatina melalui fisura pterigomaksila yang sempit. Invasi ke intrakranial melalui rute parasellar (lateral sphenoid) lebih sering daripada invasi melalui sphenoid secara langsung.¹⁰



Gambar 2 Representasi skematik dari arah pertumbuhan tumor dilihat dari 2 titik, ekspansi medial dan paramedian ekspansi¹⁰

Pasien mayoritas datang dengan keluhan hidung tersumbat dan epistaksis spontan yang masif. Pasien dengan massa yang besar dapat juga disertai dengan proptosis, gangguan pendengaran konduktif, bengkak pada pipi, dan bahkan defisit pada nervus kranialis III-VI. Pemeriksaan klinis harus

dengan menggunakan endoskopi untuk melihat regio nasal sampai nasofaring. Penampakan dari tumor menggambarkan vaskularisasi dari tumor itu sendiri, dapat berwarna pucat jika tumor didominasi oleh jaringan fibrosa, atau merah tua jika didominasi oleh jaringan vaskular. Pada

pemeriksaan nasoendoskopi biasanya didapatkan massa polipoid atau massa submukosa yang memenuhi nasofaring dan menyebabkan sumbatan pada nares posterior. Tumor yang lebih besar lagi dapat menyebabkan pendorongan pada palatum molle yang menyebabkan pembengkakan pada antrum maksila dan meluas hingga fossa infratemporal.¹

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan antara lain dengan *Computed Tomography (CT) Scan* dengan resolusi tinggi dan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*. Diagnosis ditegakkan berdasarkan lokasi dari tumor dan pola penyebarannya yang dapat dilihat dengan jelas menggunakan kontras pada pemeriksaan *CT Scan*. Pada ANB biasanya tumor berasal dari regio foramen sphenopalatina, maka biasanya didapatkan pembesaran foramen ini pada hasil *CT Scan*. *MRI* dengan kontras dapat membedakan antara tumor dengan jaringan sekitar dan sangat sensitif untuk mengidentifikasi adanya penyebaran tumor ke intrakranial, begitu juga dengan *CT Scan*.^{2, 11}

Arteriografi mempunyai nilai diagnostik dan terapeutik, dengan melakukan embolisasi *feeding vessel* tumor. Keduanya dapat dilakukan secara terpisah atau bersama. Pola retikuler yang khas biasanya terlihat pada awal fase arteri, dengan *blush* homogen padat yang menetap sampai fase vena. Adanya awal *draining vein* jarang terjadi.¹²

Identifikasi suplai darah preoperatif merupakan hal yang penting untuk menentukan strategi pembedahan yang

tepat. Meskipun *magnetic resonance angiography (MRA)* dapat membantu dalam penilaian vaskular, gambaran lengkap dari semua pembuluh darah memerlukan angiografi. *Feeding vessel* ANB berasal sistem karotis eksternal terutama dari cabang arteri maksilaris interna distal, umumnya cabang sphenopalatina, palatina desenden, dan alveolar posterior superior. Terkadang arteri faringealis asenden ikut mensuplai tumor.^{13, 14}

Arteriografi sebelum pembedahan diindikasikan untuk mengetahui jumlah vaskularisasi dan asal *feeding vessel*. Dalam menentukan batas tumor, penilaian perluasan intrakranial sangat penting karena operasi dapat menyebabkan bahaya lain. Gambaran angiografi merupakan ciri khas, dan diagnosis preoperatif biasanya memungkinkan dikerjakan sebelum biopsi.⁴

Biopsi massa bukan merupakan suatu kontraindikasi tetapi merupakan tindakan yang memerlukan persiapan khusus karena adanya resiko perdarahan disamping karena diagnosis yang akurat sudah dapat ditegakkan dengan menggunakan modalitas radiologi. Saat ini peranan angiografi sebelum embolisasi untuk mengurangi pasokan darah pada tumor sangat penting.¹⁴

Penentuan stadium pada tumor berdasarkan hasil *CT Scan*. terdapat 4 sistem pengklasifikasian yaitu berdasarkan Session, Fisch, Chandler dan Redkowski yang dapat dilihat pada tabel dibawah.

Session	Fisch	Chandler	Redkowski
IA: terbatas pada kavum nasi dan atau nasofaring 1B: Mengenai \geq sinus	I: terbatas pada kavum nasi, nasofaring, tanpa destruksi tulang	I: terbatas pada nasofaring	IA: terbatas pada kavum nasi dan atau nasofaring 1B: Mengenai \geq sinus
IIA: minimal pada Fossa	II: fossa pterygomaksila, sinus	II: mengenai kavum nasi, dan sinus	IIA: minimal pada Fossa

Pterygomaksila IIB: mengenai seluruh fossa pterygomaksila dan atau mengerosi tulang orbita IIC: mengenai fossa infratemporal dengan atau tanpa keterlibatan pipi	paranasal dan disertai destruksi tulang	sphenoid	Pterygomaksila IIB: mengenai seluruh fossa pterygomaksila dan atau mengerosi tulang orbita IIC: posterior sampai <i>pterygoid plate</i>
III: perluasan intrakranial	III:fossa infratemporal, dengan atau regio parasellar yang masih berada di lateral dari sinus kavernosus	III: mengenai antrum, sinus ethmoid, fossa pterygomaksila, fossa infratemporal dan atau pipi.	IIIA: mengerosi basis kranii (intrakranial minimal) IIIB: mengerosi basis kranii, perluasan intrakranial sampai sinus kavernosus.
	IV: sinus kavernosus, kiasma optikum dengan atau tanpa disertai fossa pituitari	IV: perluasan intrakranial	

Tabel 1. Klasifikasi Angiofibroma nasofaring¹⁵

Setiap sistem pengklasifikasian diatas berdasarkan penyebaran tumor dan semakin tinggi tingkatan, semakin luas lesi yang ditimbulkan. Pengklasifikasian ini berguna dalam rencana penatalaksanaan dan hasil yang dilaporkan, sehingga

sebenarnya pengklasifikasian yang bersifat universal sangat dibutuhkan.

Zixiang dkk pada 2013 dalam penelitiannya membuat sistem klasifikasi yang lebih mudah untuk ANB disesuaikan dengan tatalaksananya sesuai tabel dibawah ini.¹⁵

Type of stage	Fisch 1983	Chandler 1984	Session 1981	Redkowski 1996	Onerci 2006	Revised
I	Limited to nasopharynx and nasal cavity	Tumor confined to NV	IA Limited to nose and/or NV	Same as in session et al.	Nose, NV, sinus, or minimal ext to PMF	Localized in nasal cavity, nasopharynx, sinus, PMF. Minimal extension in ITF, orbit, or cranial fossa
			IB One or more sinuses	Same as in session et al.		
II	PMF, maxillary, ethmoidal, and	Tumor extension into nasal cavity or sphenoidal	II A Minimal extension into PMF, full PMF	Same as in session et al.	Maxillary sinus, full occupation of PMF,	Localized in ITF, cheek, deep or minimal ACF extension,

	sphenoidal sinuses	sinus	II B PMF with or without erosion of orbital bones	Same as in session et al.	extension to anterior cranial fossa and limited extension to ITF	minimal MCF extension. With or without cavernous sinus and ICA compression but dura mater intact
			II C ITF with or without cheek	Or posterior to pterygoid plate		
III	ITF, orbit and parasellar region remaining lateral to cavernous sinus	Antrum, ethmoidal sinus, PMF, ITF, orbit, and or cheek	III Intracranial extension	III A Erosion of skull base, minimal intracranial III B Extensive intracranial with or without cavernous sinus	Deep extension into cancellous bone at base of pterygoid or body and GWS, significant lateral extension to ITF or to pterygoid plates posteriorly or orbital region, cavernous sinus obliteration.	From PMF and superior orbital fissure extending into MCF as a large ground-shaped lobe.
IV	Cavernous sinus, optic chiasm, or pituitary fossa region	Intracranial tumor			Intracranial extension between pituitary gland and ICA, tumor localization lateral to ICA, middle fossa extension, and extensive intracranial extension.	

Tabel 2. Klasifikasi ANB¹⁵

DIAGNOSIS BANDING

Diagnosa dari angiofibroma nasofaring ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik dan pola penyebaran

tumor yang ditemukan pada pemeriksaan *CT Scan*, walaupun banyak terdapat jenis tumor lain yang terdapat di kavum nasi

yang juga memberikan gejala yang sama dan pada kelompok usia yang sama juga.

Polip angiomatosa adalah polip inflamatorik hidung yang mempunyai komponen vaskuler dan fibrosa. Secara histologi merupakan tumor jinak dan mirip dengan angiofibroma nasofaring. Polip tidak mempunyai predileksi jenis kelamin. Kemungkinan adanya polip angiomatosa harus selalu dipikirkan sebelum mempertimbangkan diagnosa angiofibroma, pada pasien dewasa dan perempuan. Gejala yang paling sering muncul adalah hidung tersumbat dan sering mimisan. Pembesaran lesi secara perlahan dapat menyebabkan erosi tulang, pendesakan struktur tulang di dekatnya, pipi bengkak dan eksoftalmus.¹⁷

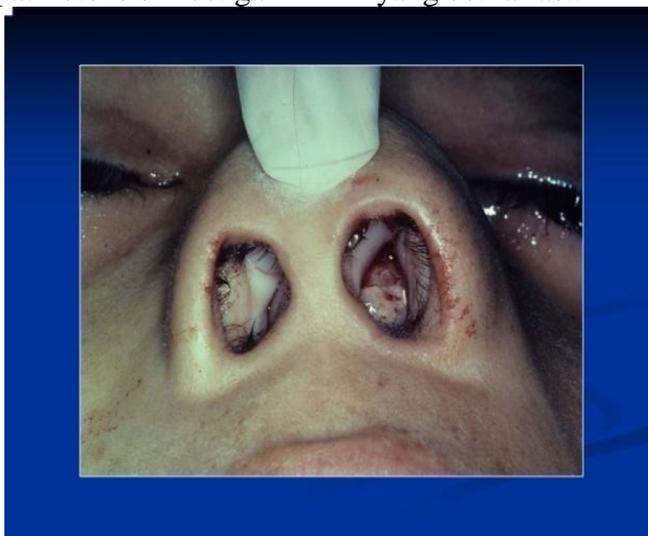
Polip angiomatosa terletak terutama di fossa nasalis dan bukan di nasofaring, tidak meluas ke fossa pterigopalatina, sinus sphenoidalis, maupun ke intra kranial. Pada angiografi polip angiomatosa mempunyai tampilan hipovaskuler atau avaskuler. Pada CT scan polip tidak menyangat atau hanya menyangat minimal. Polip dapat dieksisi dengan

mudah dan jarang terjadi kekambuhan. Angiografi dan embolisasi tidak diperlukan pada polip.¹⁷

Tumor yang meluas ke fossa pterigopalatina dapat menyebabkan pendorongan pada dinding posterior maksila seperti rabdomyosarcoma, hemangioma dan neurilemmomas harus dapat dibedakan dengan angiofibroma. Pada beberapa tumor dengan lesi vaskuler juga dapat terlihat pada MRI sehingga sulit untuk dibedakan dengan angiofibroma sehingga diperlukan pemeriksaan sitologi.¹⁷

GAMBARAN HISTOPATOLOGI

Secara makroskopik, gambaran angiofibroma sangat tergantung pada komponen penyusunnya, yaitu komponen pembuluh darah dan komponen jaringan fibrosa. Gambaran massa sangat bervariasi mulai dari putih pucat sampai merah dan terdapat lapisan pembuluh darah yang rapuh. Tumor jenis ini tidak berkapsul dan meluas melalui submukosa dan infiltrasi lokal. Pada spesimen yang besar, tumor biasanya berlobulasi dengan ketebalan yang bervariasi.¹



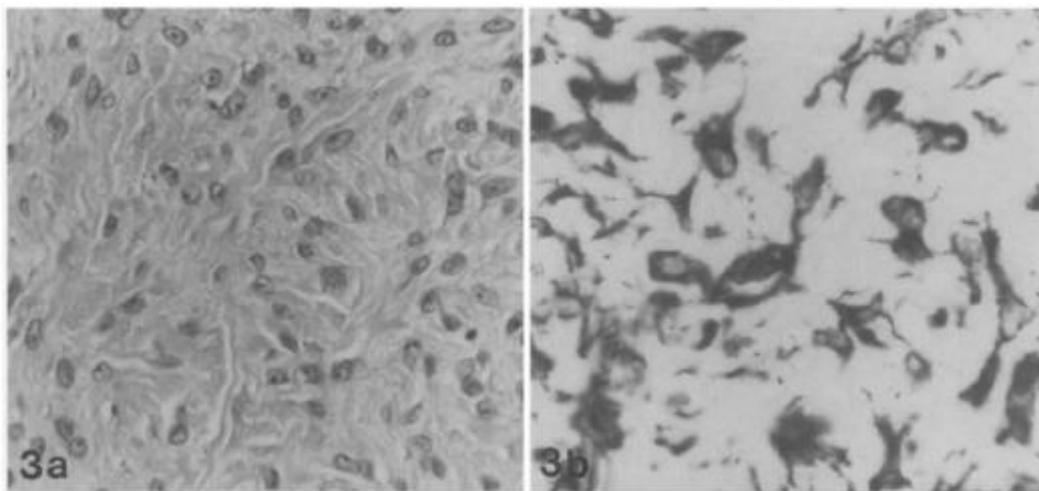
Gambar 3. Gambaran makroskopik dari Angiofibroma nasofaring

Gambaran mikroskopik dari tumor ini merupakan variasi dari angioma karena adanya komponen vaskuler diantara jaringan ikat padat. Dari mikroskop

elektron disimpulkan bahwa sel stroma dapat berasal dari fibroblas dan miofibroblas yang sering dapat dilihat pada kelainan fibroproliferatif.¹

Beham dkk (1997), menyatakan tipe dari stromal sel pada ANB adalah fibroblas dan bukan miofibroblas. Miofibroblas pada ANB didapatkan terlokalisasi pada

area fibrotik. Hal ini menunjukkan miofibroblas bukan merupakan sel tumor stromal yang utama pada ANB, melainkan terjadi karena adanya proses regresi.¹⁸



Gambar 4 Tipikal stroma fibroblas dengan vesikular nucleus (a) dan bentuk stelata dari stromal fibroblas (b)¹⁸

Struktur fibro dan vaskular dari tumor ANB telah menjadi fokus beberapa penelitian dalam 2 dekade terakhir. Wendler dkk (2007) dalam penelitiannya mengenai karakteristik sel inflamasi yang terdapat pada ANB disimpulkan sel mast dan sel T limfosit diidentifikasi sebagai sel dominan pada 30% sampel. Dengan

PENATALAKSANAAN

Terapi yang dapat dilakukan meliputi pembedahan, radiasi, krioterapi²⁰, elektrokoagulasi, terapi hormonal, embolisasi, dan injeksi agen sklerosing.²⁰ Pembedahan merupakan penatalaksanaan yang dianjurkan dan paling banyak diterima, tetapi terdapat risiko perdarahan yang besar akibat tingginya vaskularisasi tumor, seringkali lebih besar dari 2.000 ml. Saat ini banyak yang memberikan terapi embolisasi sebelum dilakukannya operasi dan pemberian radioterapi setelah operasi. Tetapi penelitian yang dilakukan oleh Fonseca dkk didapatkan bahwa masih dapat untuk dilakukan ekstirpasi tumor

penelitian ini dapat dikatakan ANB tidak hanya tersusun oleh komponen vaskuler dan stroma fibrosa saja, sel-sel inflamasi seperti sel mast dan sel limfosit juga harus dipertimbangkan keberadaannya pada tumor ini.¹⁹

sampai stadium Fisch III tanpa dilakukan embolisasi praoperasi mengingat para ahli Radiologi intervensi tidak selalu tersedia di semua sentra pelayanan kesehatan.²⁰

Pengobatan konservatif juga telah dicoba yaitu dengan memberikan estrogen analog yang terkenal pada tahun 1970-1980 sebagai terapi dari adanya stimulasi respon analog. Tetapi terapi ini sekarang sudah banyak ditinggalkan mengingat efek samping dari terapi ini yaitu penundaan waktu operasi, efek feminin sekunder, dan komplikasi kardiovaskular.²⁰

Goepfert pada tahun 1985 telah memberikan kemoterapi pada 5 pasien dengan 2 *regimen* yang berbeda. Regimen

yang pertama yaitu kombinasi dari doxorubicin dan dacarbazine, sedang regimen kedua adalah vincristin, dactinomycin dan cyclophosphamid. Kelima pasien mengalami regresi besar tumor. Berdasarkan penelitian inilah didapatkan teori bahwa kemoterapi diberikan pada tumor residu dimana tidak ada indikasi untuk operasi maupun radioterapi. Penggunaan terapi radiasi masih diperdebatkan karena adanya risiko transformasi sarkomatoid. Beberapa penulis merekomendasikan terapi radiasi sebagai terapi ajuvan pada *unresectable tumor*, terdapat residu tumor atau terdapat perluasan intrakranial yang luas.²¹

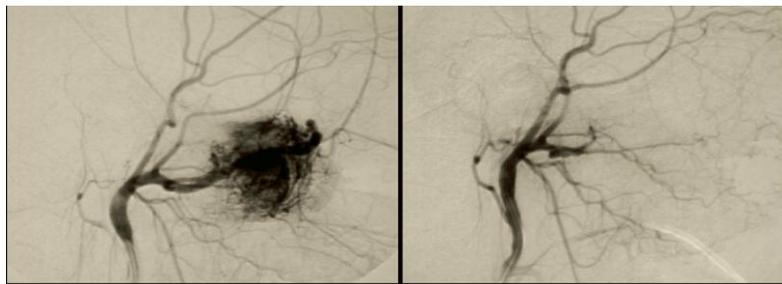
Labra dkk (2003) pada penelitiannya tentang pemberian flutamid sebelum operasi pada pasien ANB, disimpulkan bahwa penurunan ukuran tumor sebesar 11,1%. Pada pasien yang telah dioperasi, perdarahan intra operasi tidak didapatkan perbedaan yang bermakna jika dibandingkan dengan pasien yang tidak diberikan flutamid. Sehingga dari penelitian ini disimpulkan pemberian flutamid tidak mempengaruhi besar tumor dan kurang bermanfaat pada waktu operasi.²²

EMBOLISASI

Embolisasi preoperatif direkomendasikan sebagai prosedur standar untuk mengurangi kehilangan darah selama operasi, sehingga memungkinkan eksisi total, mengurangi komplikasi dan

meminimalkan residu tumor. Tujuannya adalah mengurangi suplai darah ke tumor, dan hal ini akan efisien jika agen emboli dapat masuk ke pembuluh darah di dalam tumor, yang paling baik dicapai dengan partikel berukuran kecil seperti polivinil alkohol. Pemilihan ukuran partikel merupakan keseimbangan antara keamanan dan efisiensi dan tergantung apakah posisi kateter dapat dicapai dengan injeksi langsung agen emboli ke dalam tumor. Partikel kecil akan masuk lebih dalam ke dalam tumor tetapi mempunyai risiko yang lebih tinggi untuk terjadi nekrosis kulit dan kelumpuhan saraf kranial. Bahan yang paling sering digunakan adalah polivinil alkohol atau *gelfoam*. Embolisasi dapat mengurangi 60-70% perdarahan intraoperatif. Pembedahan dilakukan 2-5 hari setelah embolisasi.²¹

Ujung kateter ditempatkan sedekat mungkin dengan lesi, biasanya di distal arteri karotis eksterna di setinggi bifurkasio ke arteri temporalis superficial dan maksilaris interna. Posisi kateter yang tepat sangat penting untuk mencegah refluks ke arteri karotis interna. Injeksi dengan kecepatan melebihi aliran arteri juga dapat mengakibatkan refluks ke trunkus arteri proksimal dan bisa terjadi embolisasi intrakranial. Komplikasi ringan seperti demam dan nyeri lokal dapat terjadi 12-24 jam setelah embolisasi dan diobati dengan steroid. Bradikardi sementara dapat terjadi selama injeksi arteri maksilaris. Hal ini dapat diatasi dengan injeksi atropin.²¹



Gambar 5. Angiogram menggambarkan angiofibroma sebelum dan sesudah embolisasi, suplai darah tumor dari arteri maxillaris interna²¹

Tyagi dkk (2007) dalam penelitiannya mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat rekurensi mendapatkan pada sampel dengan usia muda dan *feeding artery* berasal dari arteri karotis interna merupakan faktor yang berhubungan dengan karakteristik ANB yang agresif dan tingginya tingkat rekurensi. 5 dari 10 pasien yang di embolisasi dan menjadi sampel pada penelitian ini mengalami kekambuhan sehingga embolisasi pre-operasi tidak berhubungan secara bermakna terhadap angka kekambuhan dari ANB.²³

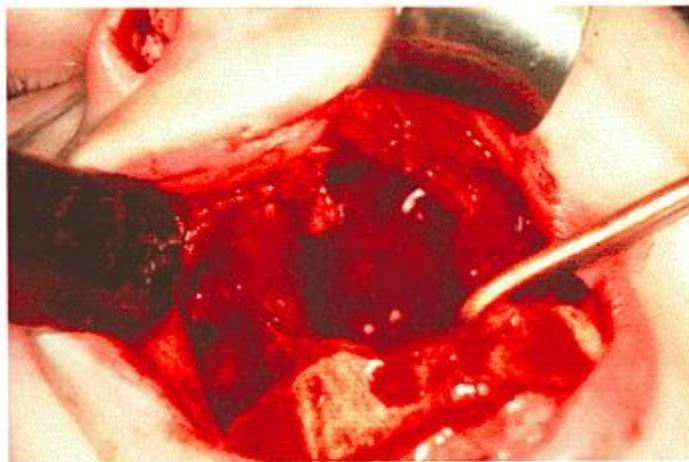
PEMBEDAHAN

Pengangkatan tumor tetap merupakan penatalaksanaan utama, dimana pendekatan dari insisi yang akan digunakan sangat ditentukan oleh stadium tumor berdasarkan hasil pemeriksaan radiologi. Pendekatan yang digunakan harus dapat memvisualisasi tumor secara keseluruhan untuk mempermudah proses operasi. Carroll dalam bukunya menulis

bahwa pendekatan untuk pengangkatan tumor ini dapat transfasial maupun transbasal. Dimana pendekatan secara transfasial lebih jauh lagi dapat dibagi menjadi transoral, transnasoethmoidal dan transmaksila. Sedangkan pendekatan transbasal dapat dibagi lagi menjadi anterior dan lateral.

Oliveira dkk (2012) menyatakan bahwa waktu operasi yang dibutuhkan pada pendekatan dengan endoskopik lebih sedikit dibandingkan dengan waktu yang dibutuhkan pada pendekatan terbuka dan kebutuhan transfusi intraoperatif yang lebih sedikit.²⁴ dan Llorente dkk (2011) menyatakan kesimpulan bahwa pendekatan endoskopik baik digunakan pada angiofibroma stadium awal (Fisch I dan II), sedang pembedahan terbuka baik digunakan pada stadium lanjut (Fisch III-IV).²⁵

Tumor yang berada pada kavum nasi dan meluas ke anterior dan inferior ke sinus maksila dapat dilakukan insisi midfasial *degloving*.



Gambar 6. Midfasial degloving²⁴

Insisi transoral ini diperkenalkan oleh Conley 1979 dimana letak insisi adalah pada sulkus ginggiovubukal dari tuberositas maksila ke tuberositas maksila

kontralateral dan diperluas hingga mencapai apertura piriformis dan dinding anterior maksila ditembus sehingga massa dapat terekspos maksimal.

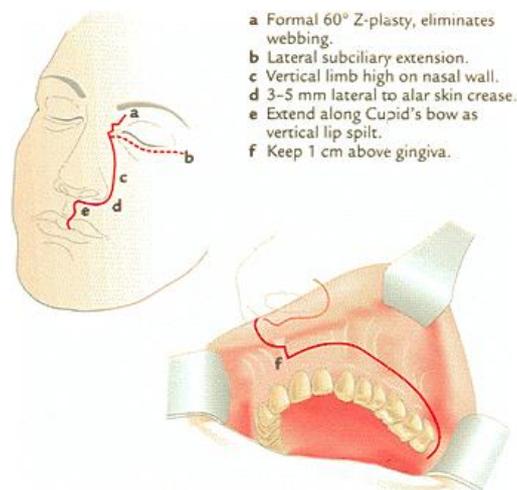
Tumor yang meluas dan melibatkan sinus ethmoid dan nasofaring dapat dilakukan pendekatan rinotomi lateral.



Gambar 7. Rinotomi lateral²⁴

Pendekatan yang dilakukan harus memperhitungkan kedudukan tulang pada piramid hidung sebagai sisi estetis jangka panjang. Tumor yang meluas dan melibatkan seluruh kavum nasi dan sinus maksila dengan erosi dari dinding posterior sinus, dapat dilakukan insisi Weber-Ferguson, dimana massa dapat terekspos secara maksimal dengan

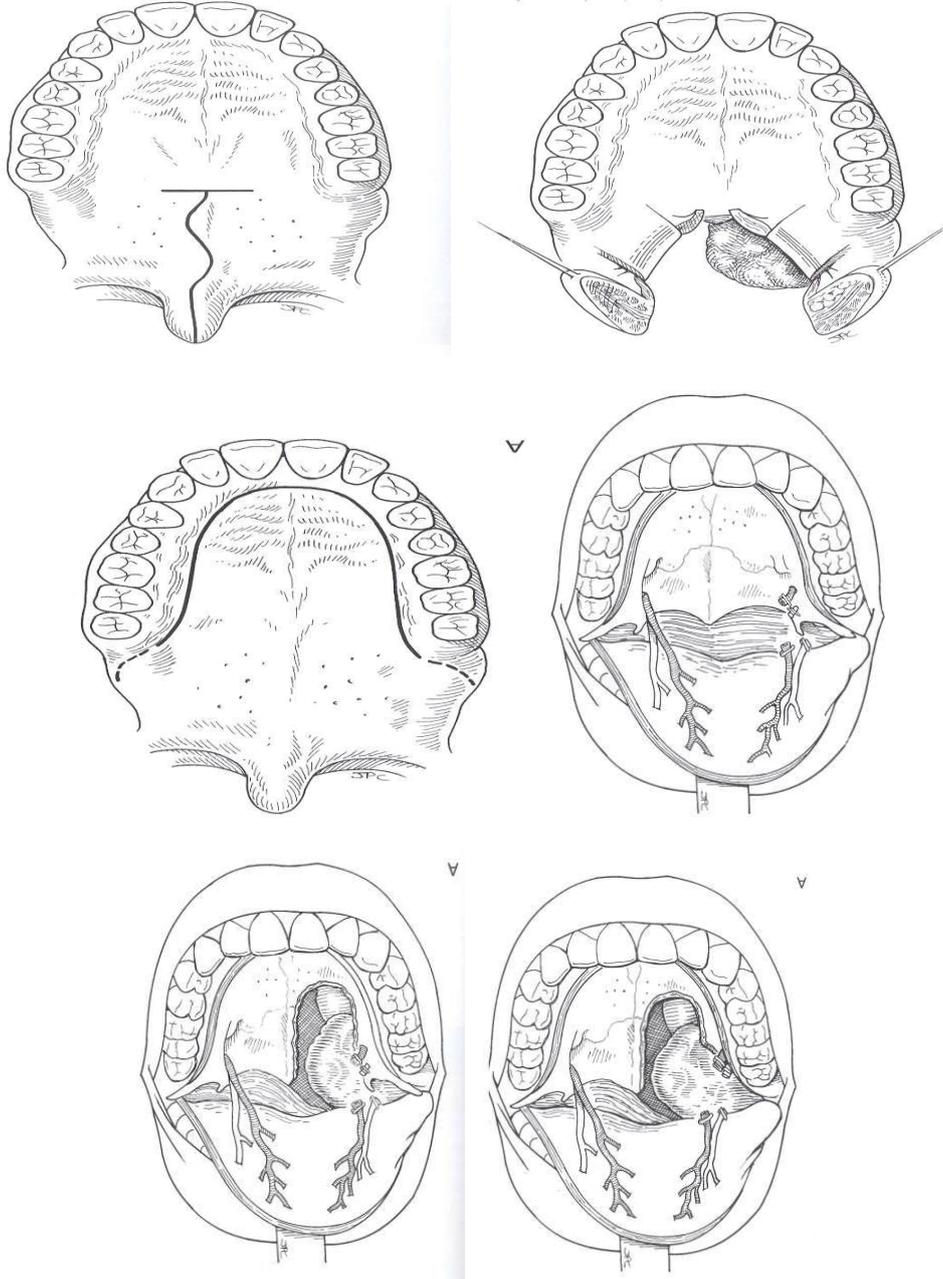
diangkatnya prosesus maksila, dinding nasoantral dibawah konka inferior, tulang lakrimal, lamina papirasea dan sel etmoid anterior sampai posterior sampai pada lempeng kribriiform, sedang bagian yang dipertahankan ialah sakus lakrimal dan dustusnya serta periosteum dari dinding medial orbita.



Gambar 8. Insisi Weber Ferguson

Pada pendekatan transpalatal, palatum molle diinsisi dan diretraksi. Kemudian palatum durum direseksi agar lapangan

operasi dapat terlihat lebih jelas. Tulang palatum juga direseksi sehingga aspek inferior dari pterigoid dapat terlihat.



Gambar 9. Pendekatan transpalatal

RADIOTERAPI

Pemberian radiasi eksternal pada ANB umumnya diberikan pada tumor yang besar yang diperkirakan tidak dapat direseksi, misalnya tumor yang telah mencapai intrakranial dan melibatkan sinus kavernosus dan kiasma optikus. Komplikasi jangka panjang dari pemberian radioterapi eksternal adalah adanya

retardasi pertumbuhan, panhipopituitari, nekrosis lobus temporal, katarak.^{21,26}

KEKAMBUHAN

ANB adalah tumor pembuluh darah dengan terapi utama adalah pembedahan dengan berbagai macam pendekatan. Disamping pendekatan pembedahan,

angka kekambuhan juga penting untuk dilaporkan.

Sun dkk (2010) menyimpulkan adanya beberapa faktor yang berperan penting dalam terjadinya angka kekambuhan diantaranya usia pasien saat terdeteksi ANB, stadium tumor, dan besar tumor. Dimana pada faktor usia terdapat perbandingan terbalik, semakin tua usia saat terdeteksi resiko adanya kekambuhan akan semakin menurun. Angka kekambuhan akan semakin tinggi pada pasien dengan stadium tumor lanjut, begitu juga dengan besar tumor.²⁷

Herman dkk (1999) dalam penelitiannya yang bertujuan untuk menilai beberapa faktor prognostik yang dilihat dari ekspansi tumor, faktor anatomi dan pendekatan pembedahan menyatakan angka kekambuhan berhubungan dengan keterlibatan fosa infratemporal, sinus sfenoid, dasar dari pterigoid dan clivus, bagian medial dari sinus cavernosus, foramen lacerum dan fossa kranii anterior, mengingat sulitnya untuk dilakukan reseksi yang bersih didaerah tersebut.²⁸

Hal yang menjadi dilema adalah tumor sisa yang mempunyai 3 kemungkinan prognosis yaitu kambuh, involusi dan stabil. Keputusan untuk melakukan reseksi yang radikal untuk membersihkan tumor tentu akan meningkatkan morbiditas. Hal ini didukung oleh penelitian dari Howard dkk (2001) yang membandingkan 2 kelompok dimana kelompok pertama dilakukan pembedahan dengan *midfacial degloving* tanpa eksplorasi ke daerah pterigoid dan basis sfenoid, dan kelompok kedua dilakukan pembedahan *midfacial degloving* disertai eksplorasi ke daerah pterigoid dan basis sfenoid. Kelompok pertama didapatkan 8 dari 20 kasus mengalami kekambuhan yang multipel, sedang pada kelompok kedua tidak didapatkan kekambuhan pada follow up 6 bulan sampai 3 tahun.²⁹

Carrillo dkk (2008) dalam penelitiannya tentang faktor klinis yang berhubungan dengan kekambuhan mendapatkan ekstensi tumor dan ukuran tumor dapat dijadikan sebagai dasar pengklasifikasian untuk menentukan faktor prognostik. Dari 54 pasien yang menjadi sampel didapatkan 2 dari 15 pasien dengan ekstensi ke anterior fossa infratemporal, 8 dari 18 pasien dengan ekstensi ke posterior fossa infratemporal, dan 8 dari 12 pasien dengan ekstensi ke intracranial mengalami kekambuhan. Tumor dengan ukuran lebih dari 6 cm dan ekstensi ke fisura pterigomaksila memiliki tingkat kekambuhan yang tinggi dan *disease-free survival* yang pendek.³⁰

Tumor berkembang dalam lingkungan mikro yang kompleks dan dinamis. Dikelilingi atau diinfiltrasi oleh sel tumor, sel stroma, sel endotel, sel induk dan limfosit yang berinteraksi menciptakan lingkungan mikro tersebut. Salah satunya adanya agen proinflamasi interleukin 17 yang merupakan sitokin yang dilepaskan oleh sel Th 17. Th 17 mempunyai peran potensial sebagai agen proinflamasi pada keadaan infeksi, pertumbuhan tumor dan gangguan autoimun.³¹

ANB merupakan tumor yang tersusun atas komponen stroma dan proliferasi pembuluh darah ireguler. Dimana stroma penyusunnya adalah fibroblas dalam matriks kolagen padat, disertai infiltrasi dari beberapa jenis sel inflamasi diantaranya sel mast dan limfosit T dengan Th17 salah satunya yang mengekspresikan interleukin 17 (IL-17). IL-17 adalah sitokin proinflamasi dan berperan pada proses inflamasi dan pada penyakit autoimun. Di pembuluh darah, sel yang memproduksi IL-17 dapat diidentifikasi di perisit dan pada sel otot halus ireguler, tetapi pada sel endotel vaskuler yang matur tidak didapatkan reaktifitas IL-17. Ekspresi dari IL-17 pada sel stroma berpusat pada area yang berdiferensiasi kurang dan pada *plump* sel yang tersusun

atas nukleus hipokromatik sentral dan nukleolus tunggal.

Sun dkk (2014) dalam penelitiannya terhadap peran IL-17 terhadap angka kekambuhan ANB mendapatkan hasil dimana tingkat infiltrasi IL-17 yang tinggi pada tumor merupakan faktor prognostik yang jelek.³² Menyimpulkan banyaknya jumlah sel yang memproduksi IL 17, tidak berhubungan dengan usia. Infiltrasi ekstensif dari sel yang memproduksi IL17 pada tumor berhubungan secara signifikan dengan tingkat kekambuhan.

KESIMPULAN

ANB adalah tumor pembuluh darah yang secara histologis jinak tetapi klinis ganas, merupakan tumor yang jarang dan mempunyai predileksi pada laki-laki usia dewasa muda. Tumor berlokasi di dinding

lateral posterior hidung, mempunyai gejala klinik yang tidak khas berupa sumbatan hidung, epistaksis berulang, anosmia hingga komplikasi orbita. Hingga saat ini etiologi dan patofisiologi dari ANB masih belum dapat ditentukan secara pasti. Adanya faktor angiogenesis dan *growth factor* pada sediaan patologi anatomi mengarahkan para peneliti untuk lebih fokus pada *microenvironment* dari ANB. Karakteristik dari ANB adalah jaringan penyusunnya yang terdiri dari stromal dan pembuluh darah dengan perbandingan tertentu disertai dengan adanya *microenvironment* yang dinamis. Terapi utama ANB adalah pembedahan, walaupun angka kekambuhan masih didapatkan karena adanya banyak faktor yang mempengaruhi diantaranya stadium tumor, riwayat operasi, teknik pendekatan pembedahan, perdarahan intraoperasi, usia, besar tumor, *disease free survival*, dan *feeding vessel*.

Daftar Pustaka

1. Camila MAC, Irving P, Patrick JG. Head and Neck Oncology. London: 2003; Martin Dunitz.
2. Nobuko I, Kenji H, Takashi N, Takahiro T. Hemangioma of the nasal cavity:A clinicopathologic study. *Auris, Nasus, Larynx* 29; 2002: 335-9
3. Ryan S, McNicholas M, Eustace S. Anatomy for Diagnostic Imaging. 2nd ed. Elsevier;2004
4. Sutton D, Gregson RHS. Arteriography and Interventional Angiography. In: Sutton D.Textbook of Radiology and Imaging. 7th ed. Churchill Livingstone. 2008 : 1544-83
5. Moneag AG, Tretiakova M, Rivhardson M. Steroid hormone reseptor expression in Nasopharyngeal Angiofibromas. *Am J Clin Pathol.* 2006; 125: 832-7.
6. Saylam G, Yucel OT, Sungur A, Onerci. Proliferation, Angigenesis and Hormonal Markers in Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2006; 70: 227-34.
7. Anggeani L, Adham M, Musa Z, Lisnawati, Bardosono S. Gambaran Ekspresi Reseptor Estrogen β pada Angiofibroma Nasofaring Belia dengan Menggunakan Pemeriksaan Histokimia. *Otorhinolaryngologica Indonesiana.* Vol 41, No 1 (2011): Januari-Juni 2011
8. Schuon R, Brieger J, Heinrich YR, Szyfter W, Mann WJ. Immunohistochemical Analysis of Growth Mechanisms in Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma.

- Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008; 264: 389-94
9. Zhang M, Sun X, Yu H, Hu L, Wang D. Biological Distinctions Between Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma and Vascular Malformation: An Immunohistochemical Study. *Acta Histochemica*. 2011; 113: 626-30
 10. Sennes LU, Butugan O, Sanchez TG, Bento RF, Tsuji DH. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: The Routes of Invasion. *Rhinology*; 2003 (41): 235-40
 11. Gomaa MA, Hammad MS, Abdelmoghny A, Elsherif A, Tawfik MH. Magnetic Resonance Imaging Versus Computed Tomography and Different Imaging Modalities in Evaluation of Sinonasal Neoplasms Diagnosed by Histopathology. *Clinical Medicine Insight: Ear, Nose, Throat*. 2013; 6: 9-15
 12. Ballah D, Rabinowitz D, Vossough A, Rickert S, Dunham B, Kazahaya K, Cahill AM. Preoperative Angiography and External Carotid Artery Embolization of Juvenile Nasopharyngeal Angiofibromas in Tertiary Referral Paediatric Centre. *Clinical Radiology*. 2013; 68: 1097-106
 13. Garca MF, Yuca SA, Yuca K. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. *Eur J Gen Med*. 2010;7(4): 419-25
 14. Gemmete JJ, Ansari SA, McHugh J, Gandhi D. Embolization of Vascular Tumors of the Head and Neck. *Neuroimag Clin N AM*. 2009; 19: 181-98
 15. Naz N, Ahmed Z, Shaikh SM, Marfani MS. Juvenile nasopharyngeal Angiofibroma Role of Imaging in Diagnosis, Staging and Recurrence. *Pakistan Journal of Surgery*. 2009; 25 (3): 185-9
 16. Yi Z, Fang Z, Lin G, Lin C, Xiao W, LI Z et al. Nasopharyngeal Angiofibroma: A Concise Classification System and Appropriate Treatment Options. *American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery*. 2013; 34: 133-41
 17. Verma N, Kumar N, Azad R, Sharma N. Angioamntous Polyp : A Condition Difficult to Diagnose. *Otorhinolaryngology Clinics: An International Journal*. 2011; 3(2): 93-7
 18. Beham A, Kainz J, Stammberger H, Aubock L, Beham C, Schmid. Immunohistochemical and Electron Microscopical Characterization of Stromal Cells in Nasopharyngeal Angiofibroma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997;254:196-9
 19. Wendler O, Schaefer R, Schick B. Mast Cells and T-lymphocytes in Juvenile Angiofibroma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264: 769-75
 20. Panda NK, Gupta G, Sharma S, Gupta A. Nasopharyngeal angiofibroma-changing trends in the Management. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 64(3):233-9
 21. Nicolai P, Schreiber A, Villaret AB. Juvenile Angiofibroma: Evolution of Management. *International Journal of Pediatrics*. 2012: 1-11
 22. Labra A, Chavolla-Maqana R, Lopez-Ugalde A, Alanis-Calderon J, Huerta-Delgado A. Flutamide as

- a Preoperative Treatment in Juvenile Angiofibroma (JA) with intracranial invasion: Report of 7 Cases. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2004;130 (4):466-9
23. Tyagi I, Syal R, Goyal A. Recurrent and Residual Juvenile Angiofibroma. *The Journal of Laryngology and Otology*. 2007;121: 460-7
 24. Oliveira JAA, Tavares MG, Aguiar CV, Azevedo J, Sousa J, Almeida P et al. Comparison between endoscopic and open surgery in 37 patients with nasopharyngeal angiofibroma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78 (1); 75-80.
 25. Llorente JL, Lopez F, Suarez V, Costales M, Suarez C. Evolution in the treatment of Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Acta Otorinolaringol Esp*. 2011;62(4): 279-86.
 26. Chakraborty S, Ghoshal S, Patil VM, Oinam AS, Sharma SC. Conformal Radiotherapy in The Treatment of Advanced Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma with Intracranial Extension: an Institutional Experience. *Int. J. Radiation Biol. Phys*. 2011;80 (5):1398-404
 27. Sun X, Wang D, Yu H, Wang F, Wang W, Jiang JJ. Analysis of Risk Factors Associated with Recurrence of Nasopharyngeal Angiofibroma. *Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2010;39(1):56-61
 28. Herman P, Lot G, Chapot R, Salvan D, Huy PTB. Long-Term Follow Up of Juvenile Nasopharyngeal Angiofibromas: Analysis of Recurrences. *The Laryngoscope*. 1999;109:140-7
 29. Howard DJ, Lloyd G, Lund V. Recurrence and Its Avoidance in Juvenile Angiofibroma. *The Laryngoscope*. 2001;111:1509-11
 30. Carillo JF, Maldonado F, Albores O, Ramirez-Ortega MC, Onate-Ocana LF. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: Clinical Factors Associated with Recurrence, and Proposal of a Staging System. *Journal of Surgical Oncology*. 2008;98:75-80
 31. Qi W, Huang X, Wang J. Correlation between TH17 Cells and Tumor Microenvironment. *Cellular Immunology*. 2013;285:18-22
 32. Sun X, Guo L, Wang H, Yu H, Wang J, Meng X, et al. The Presence of Tumor-Infiltrating IL-17-Producing Cells in Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma Tumor Microenvironment is a Poor Prognostic Factor. *American Journal of Otolaryngology-Head and Neck Medicine and Surgery*. 2014;35:582-88