

Laporan Penelitian**Gambaran ekspresi reseptor estrogen β pada angiofibroma nasofaring belia dengan menggunakan pemeriksaan imunohistokimia****Lenny Anggreani, Marlinda Adham, Zani Musa*, Lisnawati**, Saptawati Bardosono*****

*Departemen Ilmu Penyakit Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

**Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

***Medical Research Unit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Jakarta - Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang: Angiofibroma nasofaring belia (ANB) adalah suatu tumor fibrovaskular jinak, berasal dari area superoposterior foramen sfenopalatina dan diduga berhubungan erat dengan faktor hormonal. **Tujuan:** Melihat gambaran ekspresi ER- β pada penderita ANB di RS. Cipto Mangunkusumo. **Metode:** Penelitian deskriptif untuk melihat gambaran ekspresi reseptor estrogen β (ER- β) pada 27 kasus angiofibroma nasofaring belia (ANB) yang berobat dari tahun 2001 hingga 2008 di Divisi Onkologi Departemen Telinga Hidung Tenggorok RS. Cipto Mangunkusumo. **Hasil:** Didapati ekspresi ER- β pada ANB sebesar 100%. Berdasarkan intensitas pewarnaan terhadap ER- β didapatkan 18,5% mempunyai intensitas pewarnaan yang kuat, 29,6% intensitas pewarnaannya sedang dan 51,9% memiliki intensitas pewarnaan yang lemah. Tiga koma tujuh persen termasuk kelompok dengan jumlah sel yang positif mengandung ER- β kurang dari 25%, 3,7% termasuk kelompok dengan jumlah sel 25-50%, dan 92,6% termasuk kelompok dengan jumlah sel yang positif mengandung ER- β >50%. **Kesimpulan:** Hasil pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan ekspresi ER- β pada semua kasus (100%).

Kata kunci: angiofibroma nasofaring belia (ANB), tumor fibrovaskuler, ekspresi ER- β

ABSTRACT

Background: Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA) is a rare benign hormonal related fibrovascular tumor which originates from superoposterior area of sphenopalatine foramen. **Purpose:** To determine ER- β expression of JNA patient at Cipto Mangunkusumo Hospital. **Method:** Descriptive study to determine β -estrogen receptor (ER- β) on 27 JNA patients who had been treated at Oncology Division ENT Department Cipto Mangunkusumo Hospital between 2001-2008 was conducted. **Results:** ER- β expression of JNA in this study is 100%. Based on ER- β staining intensity, 18.5% gave strong intensity, 29.6% with moderate intensity, and 51.9% with weak intensity. According to positive ER- β cellular, it consist of three groups: less than 25% positive, 25-50% positive, and more than 50% positive, and the result is 3.7%, 3.7%, and 92.6% respectively. **Conclusion:** Immunohistochemical examination revealed 100% ER- β expression.

Keywords: Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA), ER- β expression

Alamat korespondensi: Lenny Anggreani, Departemen Ilmu Penyakit Telinga Hidung Tenggorok FKUI, Jakarta. E-mail: lennyanggraeni@gmail.com

PENDAHULUAN

Angiofibroma nasofaring belia (ANB) adalah suatu tumor fibrovaskular jinak yang jarang, yang berasal dari area superoposterior foramen sfenopalatina. Tumor tumbuh lambat, akan tetapi bersifat invasif lokal yang dapat meluas dan menyebabkan erosi tulang. Perluasan dari tempat asalnya dapat mencapai rongga hidung, nasofaring, sinus paranasal, fosa pterigopalatina, fosa pterigomaksila, orbita dan fosa kranii media.¹⁻⁴

Pembedahan masih merupakan terapi utama yang efektif untuk ANB, namun tindakan tersebut dapat menyebabkan berbagai kesulitan dan komplikasi. Hingga saat ini penatalaksanaan ANB khususnya kasus-kasus yang meluas ke intrakranial masih menjadi tantangan bagi para ahli THT. Berbagai terapi pilihan dianjurkan untuk mengurangi ukuran tumor dan mengatasi perdarahan, antara lain pemberian terapi radiasi dan terapi hormonal.^{1,5,6}

Predileksinya pada anak laki-laki yang beranjak dewasa memberikan kesan bahwa tumor ini dipengaruhi oleh faktor hormonal. Pada tahun 1960-1970-an, pemberian estrogen selama beberapa lama sebelum operasi telah direkomendasikan dengan tujuan untuk mengecilkan ukuran tumor dan mengurangi perdarahan intraoperatif, meskipun mekanisme kerjanya masih belum diketahui dengan jelas.^{1,7,8} Pemeriksaan untuk mengetahui keberadaan reseptor estrogen yang dilakukan pada tahun 1970-an menggunakan metode *ligand-binding*, *radioligand binding* atau *fluorescent hormone binding*, dan baru pada tahun 1980-an pemeriksaan reseptor estrogen dilakukan berdasarkan analisis imunohistokimia. Penelitian terbaru mengenai keberadaan reseptor estrogen pada jaringan tumor ANB, baik reseptor estrogen α (ER- α) dan reseptor estrogen β (ER- β), sebanyak 13 kasus dilaporkan oleh Montag et al.¹ pada tahun 2006 dengan menggunakan antibodi monoklonal untuk pemeriksaan ER- α dan antibodi poliklonal untuk pemeriksaan ER- β . Hasil yang diperoleh adalah terdapat ekspresi ER- β pada semua kasus dan

tidak didapatkan adanya ekspresi ER- α pada semua kasus.

Antibodi poliklonal bersifat lebih sensitif, yaitu dapat berikatan dengan banyak *epitope* yang berbeda yang memiliki kemiripan, sehingga hasilnya menjadi tidak spesifik, sedangkan antibodi monoklonal bersifat lebih spesifik, yaitu mampu mengenali dan hanya berikatan dengan *epitope* yang spesifik, walaupun ada *epitope-epitope* yang lain.^{9,10}

Mengingat belum adanya data mengenai keberadaan ER- β pada jaringan tumor ANB di Indonesia, maka penulis melakukan penelitian dengan menggunakan antibodi monoklonal agar hasil yang didapat lebih spesifik dan mengurangi angka kejadian positif palsu. Keberadaan ER- β pada ANB diharapkan dapat menjadi dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai pemberian terapi hormonal yang berbasis bukti, terutama pada kasus-kasus yang meluas ke intrakranial dan tidak bisa dilakukan operasi, sehingga dapat meningkatkan penatalaksanaan ANB.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan rancangan studi potong lintang (*cross sectional*) untuk melihat gambaran ekspresi reseptor estrogen β (ER- β) pada 27 kasus ANB yang berobat di Divisi Onkologi Departemen THT RSCM. Kriteria penerimaan sampel adalah pasien laki-laki dan telah didiagnosis menderita ANB berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, nasoendoskopi, tomografi komputer serta telah dilakukan operasi antara tahun 2001 hingga 2008; memiliki rekam medik lengkap, serta blok parafin tersimpan di Departemen Patologi Anatomi RSCM. Blok parafin yang ada dan kondisinya masih baik dilakukan pemeriksaan ER- β dengan menggunakan metode imunohistokimia.

Penilaian secara imunohistokimia adalah dengan menilai tingkat imunoreaktivitas *mouse monoclonal antibody* terhadap ER- β , dengan melihat intensitas pewarnaan dan menghitung jumlah sel yang positif mengandung ER- β , menggunakan mikroskop Olympus BX-51

dengan pembesaran 40x pada 1000 sel yang tersebar pada 10 lapang pandang yang berbeda, kemudian dibandingkan dengan kontrol positifnya berupa preparat jaringan payudara yang juga telah dilakukan pemeriksaan imunohistokimia terhadap reseptor ER- β . Penilaian kadar ER- β yang bersifat semikuantitatif dinyatakan dengan:

- 1) Intensitas pewarnaan ER- β yang dinyatakan:
 - 0 atau (-), jika tidak ada reaksi
 - 1 (+) atau intensitas lemah, jika sangat lemah dibandingkan kontrol positif
 - 2 (+) atau intensitas sedang, jika lebih lemah dibandingkan kontrol positif
 - 3 (+) atau intensitas kuat, jika sama atau lebih kuat dibandingkan kontrol positif
- 2) Jumlah sel tumor yang positif mengandung ER- β dinyatakan:
 - 0 (-) jika tidak ada sel tumor yang positif mengandung ER- β .
 - 1 (+) jika sel tumor dengan ER- β positif < 25%.
 - 2 (+) jika sel tumor dengan ER- β positif 25%–50%.
 - 3 (+) jika sel tumor dengan ER- β positif >50%.

HASIL

Sejak bulan Februari 2001 sampai bulan Oktober 2008, tercatat 56 kasus ANB yang datang berobat dan telah dilakukan operasi di Divisi Onkologi THT RSCM Jakarta. Dari 56 kasus tersebut terdapat 35 kasus yang memiliki rekam medik lengkap. Dari 35 kasus tersebut, sebanyak 5 kasus blok parafinnya tidak ditemukan, sedangkan 3 kasus lainnya setelah dilakukan pewarnaan imunohistokimia tidak representatif untuk dilakukan penilaian keberadaan ER- β . Dengan demikian jumlah sampel pada penelitian ini adalah sebanyak 27 kasus.

Pada penelitian ini, 27 kasus semua laki-laki, dengan usia termuda adalah 9 tahun dan tertua 23 tahun. Usia rata-rata adalah 15,7 tahun \pm 3,23, dengan kelompok usia terbanyak antara 14–17 tahun (59,2%). Keluhan epistaksis dan hidung tersumbat terdapat pada semua kasus. Distribusi

keluhan selengkapnya tercantum pada tabel 1. Kelompok kasus dengan lama keluhan antara 6–12 bulan merupakan kelompok yang paling banyak, yaitu sebesar 44,4%.

Tabel 1. Sebaran berdasarkan anamnesis

Variabel	n	(%)
JENIS KELUHAN		
Mimisan	27	100
Hidung tersumbat	27	100
Sering pilek	9	33,3
Gangguan penciuman	2	7,4
Gangguan pendengaran	6	22,2
Benjolan di hidung	1	3,7
Pembengkakan di pipi	2	7,4
Penonjolan bola mata	2	7,4
Suara sengau	4	14,8
Benjolan di langit-langit	1	3,7
Sakit kepala	8	29,6
LAMA KELUHAN		
< 6 bulan	8	29,6
6-12 bulan	12	44,4
>12 bulan	7	26

Pada pemeriksaan fisik hidung, baik secara rinoskopi anterior maupun dengan nasoendoskopi didapatkan massa yang memenuhi rongga hidung pada semua kasus. Pada pemeriksaan orofaring didapatkan pendorongan palatum pada 9 kasus (33,3%).

Tabel 2. Sebaran berdasarkan pemeriksaan THT

Variabel	N	(%)
RINOSKOPI ANTERIOR		
Ada massa di rongga hidung	27	100
Tidak ada massa di rongga hidung	-	-
NASOENDOSKOPI		
Massa terbatas di nasofaring	-	-
Massa meluas sampai ke rongga hidung	27	100
OROFARING		
Tampak pendorongan pada palatum	9	33,3
Tidak ada pendorongan palatum	18	66,7

Dari hasil pemeriksaan penunjang tomografi komputer (TK), berdasarkan klasifikasi Chandler didapatkan massa yang telah meluas ke satu atau lebih dari berikut: antrum, sinus etmoid, fosa pterigomaksila atau infratemporal, orbita dan/atau pipi pada 21 kasus penelitian (77,8%).

Tabel 3. Sebaran berdasarkan pemeriksaan penunjang

Variabel Tomografi Komputer	n	(%)
Hasil pemeriksaan <i>CT scan</i> (Klasifikasi Chandler)		
• Massa terbatas di nasofaring	-	-
• Meluas ke rongga hidung dan/atau sinus sfenoid	1	3,7
• Meluas ke satu/lebih dari berikut: antrum, sinus etmoid, fosa pterigomaksila atau infratemporal, orbita dan/atau pipi	21	77,8
• Perluasan intrakranial	5	18,5

Pada penelitian ini semua kasus telah dilakukan tindakan pembedahan (100%). Dari 27 kasus, sebanyak 26 kasus tindakan pembedahan dilakukan dengan pendekatan transpalatal. Hanya satu kasus yang dilakukan dengan teknik peningkapan (*degloving*). Sebelum dilakukan operasi pengangkatan tumor, pada 24 kasus dilakukan ligasi arteri karotis eksterna. Sedangkan pada dua kasus dilakukan embolisasi terlebih dahulu dan hanya pada satu kasus saja yang tidak dilakukan tindakan apapun sebelum operasi, baik ligasi arteri maupun embolisasi.

Hasil pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan terdapat ekspresi ER- β pada semua kasus (100%). Berdasarkan intensitas pewarnaan ER- β yang terdapat pada jaringan tumor, sebanyak 5 kasus (18,5%) menunjukkan intensitas pewarnaan yang kuat dengan nilai tengah jumlah sel yang intensitas pewarnaannya kuat adalah 10,3% serta nilai maksimum dan minimumnya adalah 84,4% dan 0,5%. Pada 8

kasus (29,6%) menunjukkan intensitas pewarnaan yang sedang dengan rata-rata jumlah sel yang intensitas pewarnaannya sedang adalah $26,1\% \pm 18,7$. Sisanya sebanyak 14 kasus (51,9%) menunjukkan intensitas pewarnaan yang lemah dengan rata-rata jumlah sel yang intensitas pewarnaannya lemah adalah $40,1\% \pm 24,4$.

Pada penelitian ini berdasarkan jumlah sel yang positif mengandung ER- β , kelompok yang jumlah selnya $>50\%$ terdapat pada 25 kasus (92,6%). Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa nilai tengah jumlah sel yang positif mengandung ER- β adalah 92%, serta nilai maksimum dan minimumnya adalah 99,5% dan 19,3%.

Tabel 4. Sebaran berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia terhadap ER- β

Variabel	n	(%)
Reseptor ER- β		
Positif	27	100
Negatif	-	-
Intensitas ER- β		
Kuat	5	18,5
Sedang	8	29,6
Lemah	14	51,9
Jumlah sel ER- β		
$> 50\%$	25	92,6
25-50%	1	3,7
$< 25\%$	1	3,7

DISKUSI

Penelitian ini merupakan penelitian yang pertama kali dilakukan di Departemen THT, khususnya Divisi Onkologi THT FKUI, yang bekerja sama dengan Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM untuk mengetahui keberadaan ER- β pada ANB dengan metode imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal. Belum pernah ada laporan mengenai penelitian seperti ini di Indonesia.

Dalam kurun waktu bulan Februari 2001 sampai bulan Oktober 2008 terdapat 56 kasus ANB. Dari 56 kasus tersebut, hanya 27 kasus

yang memenuhi kriteria penerimaan dan cukup representatif untuk dilakukan penilaian mengenai keberadaan ER- β pada jaringan tumor ANB, sehingga bila dikembalikan pada perhitungan jumlah sampel, maka dengan jumlah sampel yang hanya 27 tersebut dan penetapan nilai p sebesar 0,5 akan menurunkan nilai tingkat ketepatan absolut yang dikehendaki, yaitu dari 0,1 menjadi 0,19.

Rentang usia 27 kasus dalam penelitian ini adalah 9–23 tahun dengan usia rata-rata 15,7 tahun. Hal ini tidak jauh berbeda dengan beberapa peneliti terdahulu.¹¹⁻¹⁴ Dalam penelitian ini semua kasusnya berjenis kelamin laki-laki. Berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya terhadap ANB, dilaporkan semua kasusnya berjenis kelamin laki-laki,^{2,6,11-17} dan pada kepustakaan dikatakan bahwa predileksi ANB adalah pada laki-laki.^{1,2,6,11-18}

Pada penelitian ini, keluhan mimisan dan hidung tersumbat merupakan gejala yang selalu ada pada semua kasus. Keluhan yang lain berupa sering pilek, sakit kepala, gangguan pendengaran, suara sengau, gangguan penghidu, deformitas wajah/pembengkakan pipi proptosis penonjolan bola mata, benjolan pada hidung dan benjolan pada langit-langit termasuk gejala yang jarang. Beberapa peneliti terdahulu mendapatkan data yang tak jauh berbeda.^{2,4,13,14} Berdasarkan kepustakaan dikatakan obstruksi hidung yang progresif dan epistaksis berulang yang masif merupakan keluhan yang paling sering ditemukan (80%).¹⁸ Keluhan lain yang biasa menyertai sesuai dengan perluasan penyakit dan lebih jarang ditemukan.^{4,16} Adanya obstruksi hidung akan memudahkan terjadinya penimbunan sekret sehingga timbul rinorea kronis yang diikuti oleh gangguan penghidu. Tertutupnya tuba Eustachius oleh massa tumor ini akan menimbulkan gangguan pendengaran atau otalgia. Keluhan sefalgalia hebat biasanya menunjukkan bahwa tumor sudah meluas ke intrakranial.¹⁸

Kurang khasnya keluhan yang timbul pada penderita ANB menyebabkan keterlambatan diagnosis.⁴ Pada penelitian ini, lamanya keluhan

timbul antara 6–12 bulan sebelum ditegakkan diagnosis merupakan kelompok yang paling banyak (44,4%). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya.^{2,4}

Dalam penelitian ini pada pemeriksaan secara rinoskopi anterior maupun dengan menggunakan alat nasoendoskopi tampak adanya massa, baik di rongga hidung maupun daerah nasofaring. Hasil pada penelitian ini menyerupai penelitian yang telah dilakukan sebelumnya bahwa secara klinis, tampak lesi dengan konsistensi kenyal, berwarna merah keunguan, dilapisi mukosa akan tetapi rapuh yang terdapat di daerah nasofaring dan dapat meluas sampai ke rongga hidung. Dengan nasoendoskopi dapat dilihat perluasan tumor ke rongga hidung, nasofaring dan ke sekitarnya tanpa melukai massa tumor tersebut.^{13,19}

Pada penelitian ini hasil dari pemeriksaan orofaring terhadap 9 kasus (33,3%), didapatkan pendorongan pada palatum. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa keadaan tersebut dapat disebabkan oleh sifat tumor yang invasif lokal, sehingga mengakibatkan deformitas wajah yang nyata dengan melibatkan organ palatum, bagian tengah wajah dan daerah faring.²⁰

Semua kasus dalam penelitian ini telah dilakukan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan tomografi komputer (TK). Perlakuan ini tidak jauh berbeda dengan penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya terhadap kasus-kasus ANB.^{2,4,11,21} Bales et al.¹³ melaporkan bahwa 5 orang pasien dalam penelitiannya sebelum tindakan operatif, telah dilakukan pemeriksaan TK dan MRI terlebih dahulu. Dalam kepustakaan dikatakan bahwa pemeriksaan TK berperan penting dalam membantu menegakkan diagnosis, untuk mengetahui secara tepat lokasi dan perluasan massa tumor serta destruksi tulang ke jaringan sekitarnya, untuk perencanaan operasi dan evaluasi pascapemberian terapi. TK dapat memperlihatkan gambaran deviasi septum, perluasan pada fisura orbita, pendorongan palatum durum serta erosi pada tulang pterigoid medial, sinus maksila dan dasar sfenoid.^{2,11,13,18}

Berdasarkan pemeriksaan TK dapat ditentukan stadium tumor ANB. Pada penelitian ini, penentuan stadium tumor ANB adalah berdasarkan klasifikasi Chandler (1984) yang dipakai di Divisi Onkologi THT FKUI/RSCM. Dalam penelitian ini didapati sebanyak 21 kasus termasuk dalam stadium III (77,8%), sisanya sebanyak 5 kasus termasuk stadium IV (18,5%) dan 1 kasus lainnya termasuk stadium II (3,7%). Pada penelitian ini tidak didapatkan penderita dengan stadium I. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang telah dilakukan di luar negeri. Radkowski *et al.*⁴ dalam penelitiannya mendapatkan sebanyak 17% termasuk ke dalam stadium IB, 22% termasuk stadium IIA atau IIB, 39% termasuk stadium IIC dan 22% termasuk ke dalam stadium III.

Pada penelitian ini semua kasus telah dilakukan tindakan pembedahan sebagai terapi utama ANB. Dari 27 kasus sebanyak 26 kasus dilakukan tindakan pembedahan dengan ancangan transpalatal dan hanya 1 kasus dilakukan tindakan pembedahan dengan teknik peningkapan (*degloving*). Sebelum dilakukan operasi pengangkatan tumor, pada 24 kasus dilakukan ligasi arteri karotis eksterna, sedangkan pada 2 kasus dilakukan embolisasi terlebih dahulu dan hanya pada 1 kasus saja yang tidak dilakukan ligasi arteri maupun embolisasi karena kesulitan menemukan arteri karotis eksterna saat operasi. Penelitian ini mirip dengan penelitian yang dilakukan oleh Scholtz *et al.*² sebanyak 7 dari 14 pasien, tindakan pembedahan dilakukan dengan bantuan endoskopi secara transnasal, akan tetapi 2 dari 7 pasien tersebut menggunakan ancangan transpalatal. Sisanya sebanyak 6 pasien memerlukan ancangan rinotomi lateral yang dikombinasi dengan pendekatan infratemporal dan hanya 1 pasien yang menggunakan teknik peningkapan midfasial (*midfacial degloving*). Sebelum dilakukan tindakan pembedahan tersebut pada 13 pasien dilakukan embolisasi terlebih dahulu dan hanya 1 pasien yang dilakukan ligasi pada arteri maksilaris. Dalam kepustakaan dikatakan bahwa pemilihan pendekatan operasi pada ANB umumnya berdasarkan lokasi dan besar

tumor, perluasan tumor ke jaringan sekitarnya, usia dan keadaan umum pasien, keberhasilan tindakan embolisasi sebelum pembedahan serta pengalaman ahli bedah.^{2,3} Pendekatan operasi pada ANB harus dapat memberikan paparan yang baik pada daerah rongga hidung, nasofaring, sinus paranasal, pterigoid, fosa infratemporal dan dasar tengkorak.⁴ Ancangan transpalatal dilakukan apabila tumor masih terbatas pada daerah nasofaring, rongga hidung dan sinus sfenoid.² Pembedahan yang menggunakan teknik peningkapan midfasial telah dilakukan sejak tahun 1986. Teknik ini memberikan keuntungan, yaitu selain memiliki paparan yang luas juga bekas sayatan tidak akan tampak.⁴ Pembedahan dengan pendekatan infratemporal biasanya dilakukan apabila tumor telah mengalami perluasan dari fosa pterigopalatina sampai ke nasofaring dan menyilang sampai ke fosa infratemporal, bagian temporal tulang sfenoid sampai ke fosa kranii media termasuk sinus kaverosus lateral.²

Dari kepustakaan juga dikatakan bahwa biasanya pada pasien ANB sebelum tindakan pembedahan dilakukan embolisasi atau ligasi arteri karotis eksterna terlebih dahulu dengan tujuan untuk mengurangi perdarahan yang banyak intraoperatif.¹⁸

Pada penelitian ini hasil pemeriksaan histopatologi pascaoperasi semua kasus menunjukkan gambaran angiofibroma nasofaring (100%). Berdasarkan kepustakaan dikatakan bahwa diagnosis pasti diperoleh melalui pemeriksaan patologi anatomi dengan cara melakukan biopsi pada massa tumor sebelum pemberian terapi. Akan tetapi, khusus pada tumor ANB diagnosis pasti diperoleh dengan pemeriksaan histopatologi pascabedah.²² Sesuai dengan sifat ANB yang sangat mudah berdarah dan sulit untuk dihentikan apabila terjadi perdarahan, maka biopsi merupakan kontraindikasi. Namun apabila terdapat keraguan terhadap pemeriksaan klinis, maka biopsi dapat dilakukan di atas meja operasi dengan persiapan operasi untuk pengangkatan tumor.^{17,18,23}

Dalam penelitian ini hasil pemeriksaan imunohistokimia terhadap ER- β , ternyata pada

semua kasus menunjukkan adanya ekspresi ER- β (100%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Montag et al.¹ terhadap 13 kasus ANB dengan metode imunohistokimia, yang melaporkan bahwa semua kasus menunjukkan ekspresi ER- β pada sediaan jaringan tumor. Hanya saja terdapat perbedaan dalam hal antibodi yang digunakan pada kedua penelitian tersebut di atas. Montag et al.¹ dalam penelitiannya menggunakan antibodi poliklonal, sedangkan dalam penelitian ini yang digunakan adalah antibodi monoklonal. Perbedaan antara kedua antibodi tersebut adalah pada sensitivitas dan spesifitas yang dimilikinya. Perbandingan sensitivitas dan spesifitas antara antibodi poliklonal dan monoklonal menunjukkan bahwa antibodi poliklonal lebih sensitif, karena dapat berikatan dengan banyak *epitope* yang berbeda yang memiliki kemiripan, sehingga hasilnya menjadi tidak spesifik. Sedangkan antibodi monoklonal bersifat lebih spesifik, karena hanya mampu mengenali dan berikatan dengan *epitope* yang spesifik sehingga diharapkan hasil yang diperoleh menjadi lebih spesifik dan mengurangi angka kejadian positif palsu.^{9,10} Pada penelitian kami, 3 kasus yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal terhadap ER- α , menunjukkan tidak terdapat ekspresi ER- α pada sediaan jaringan tumor ANB.

Pada penelitian ini sebagian besar kasus mempunyai intensitas pewarnaan yang lemah terhadap ER- β , terutama terlihat pada preparat yang berasal dari blok parafin tahun 2002 dan 2003. Diduga ada kemungkinan lama penyimpanan blok parafin dapat mempengaruhi intensitas pewarnaan. Berdasarkan intensitas pewarnaan terhadap ER- β , didapatkan pada 5 kasus (18,5%) mempunyai intensitas pewarnaan yang kuat terhadap ER- β , 8 kasus (29,6%) intensitas pewarnaannya termasuk sedang dan sisanya sebanyak 14 kasus (51,9%) memiliki intensitas pewarnaan yang lemah. Pada kepustakaan juga dikatakan dapat terjadi sedikit penurunan intensitas pewarnaan pada preparat yang berasal dari blok parafin yang telah disimpan untuk beberapa waktu lamanya.²⁴⁻²⁵

Dari hasil penelusuran literatur, tidak didapatkan penelitian baik di dalam maupun di luar negeri, yang menilai intensitas pewarnaan ER- β pada sediaan jaringan tumor ANB. Dengan demikian, penelitian ini menghasilkan data dasar berupa proporsi intensitas pewarnaan ER- β pada ANB berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia yang menggunakan antibodi monoklonal.

Pada tahun 2006 penelitian terhadap ekspresi ER- β dengan menggunakan antibodi monoklonal pernah dilaporkan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia. Penelitian tersebut dilakukan dengan metode imunohistokimia untuk mengetahui keberadaan ER- β pada mukosa mulut wanita dengan stomatitis aftosa rekuren (SAR) tipe minor. Hasil yang diperoleh adalah dari 26 lesi SAR Minor memberikan ekspresi ER- β positif lemah (1+) pada 6 lesi (23,1%), sedangkan sisanya sebanyak 20 lesi (76,9%) menunjukkan hasil negatif. Dalam penelitian tersebut bahan untuk pemeriksaan ER- β diperoleh dari usapan dengan tekanan (*scrap*) pada mukosa mulut sehingga sel yang didapat tidak sebanyak apabila dilakukan biopsi sehingga dapat terjadi kesulitan saat melakukan evaluasi hasil.²⁶

Pada penelitian ini berdasarkan jumlah sel yang positif mengandung ER- β sebanyak 25 kasus termasuk ke dalam kelompok dengan jumlah sel >50% (3+) pada jaringan tumor ANB. Sisanya pada sebanyak 1 kasus termasuk ke dalam kelompok dengan jumlah sel antara 25–50% (2+) dan 1 kasus jumlah selnya <25% (1+). Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Montag et al.¹ pada 13 kasus ANB, sebanyak 10 kasus memiliki jumlah sel >50% (3+), sedangkan 2 kasus lainnya dengan jumlah sel antara 25–50% (2+) dan sisanya 1 kasus mempunyai jumlah sel <25% (1+).¹ Temuan pada kedua penelitian tersebut di atas membuktikan bahwa memang terdapat ekspresi ER- β pada jaringan tumor ANB.

Deyrup et al.²⁷ dalam penelitiannya pada 53 kasus tumor pembuluh darah, baik jinak maupun ganas terhadap ER- β yang dianalisis menggunakan antibodi poliklonal juga melaporkan bahwa

terdapat ekspresi ER- β pada sebagian besar kasus (93%) dan termasuk ke dalam kelompok 2+ sampai 3+. Deyrup et al.²⁸ dalam penelitiannya yang lain pada 40 kasus fibromatosis ekstraabdomen terhadap ER- β menggunakan antibodi poliklonal, juga melaporkan semua kasus menunjukkan adanya ekspresi ER- β . Sebanyak 33 kasus (83%) menunjukkan ekspresi ER- β >50% (3+), pada 5 kasus (12%) menunjukkan ekspresi ER- β 11–50% (2+) dan 2 kasus (5%) menunjukkan ekspresi ER- β <10% (1+).

Dari kepustakaan dikatakan bahwa ER- β mempunyai fungsi sebagai antiproliferasi, sehingga dapat mengurangi pertumbuhan yang terjadi pada tumor, walaupun sampai saat ini mekanisme kerjanya masih belum jelas.²⁹ Pada kepustakaan dikatakan juga bahwa tidak adanya ekspresi ER- β atau berkurangnya rasio ER- β :ER- α secara bermakna berhubungan dengan keadaan keganasan pada kelenjar payudara, ovarium dan prostat.³¹ Sementara itu, pada kasus *angiosarcoma* (22 kasus), *Kaposi sarcoma* (3 kasus), *epithelioid hemangioendothelioma* (1 kasus), *spindle-cell hemangioma* (2 kasus), *infantile hemangioendothelioma* (4 kasus), *hemangioma* (13 kasus), *lymphangioma* (7 kasus) dan *papillary endothelial hyperplasia* (1 kasus) serta kasus fibromatosis ekstraabdomen (40 kasus) diduga terdapat peningkatan ekspresi ER- β .²⁷⁻³²

Dari penelitian yang telah kami lakukan didapati semua penderita ANB adalah laki-laki dewasa muda dan ekspresi ER- β pada ANB dalam penelitian ini sebesar 100%, dan pada 3 kasus yang dilakukan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal terhadap ER- α , menunjukkan tidak terdapat ekspresi ER- α pada sediaan jaringan tumor ANB. Dalam hal ini diduga telah terjadi juga peningkatan ekspresi ER- β pada tumor ANB yang disertai dengan perubahan perilaku pada ER- β tersebut, sehingga fungsi ER- β yang seharusnya meningkatkan proses apoptosis untuk mengurangi pertumbuhan tumor tidak dapat dilakukan sebagaimana mestinya. Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai peran ER- β pada ANB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Montag AG, Treatiakova M, Richardson M. Steroid hormone receptor expression in nasopharyngeal angiofibroma. *Am J Clin Pathol* 2006; 125:832-7.
2. Scholtz AW, Apperonth E, Kammen-Jolly K, Scholtz LU, Thumfart WF. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: management and therapy. *Laryngoscope* 2001; 111:681-7.
3. Carrau RL, Synderman CH, Kassam AB, Jungreis CA. Endoscopic and endoscopic-assisted surgery for juvenile angiofibroma. *Laryngoscope* 2001; 111:483-7.
4. Radkowski D, McGill T, Healy GB, Ohlms L, Jones DT. Angiofibroma changes in staging and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:122-9.
5. Soemantri KJ, Prijanto S, Kentjono WA, Soedijono. Pemberian honvan prabedah pada angiofibroma nasofaring juvenil dengan ekstensi luas. *ORLI* 1985; 16:69-72.
6. Mair EA, Battiata A, Casler JD. Endoscopic laser-assisted excision of juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:454-9.
7. Johns ME, MacLeod RM, Cantrell RW, Charlottesville. Estrogen receptors in nasopharyngeal angiofibromas. *Laryngoscope* 1980; 90:628-34.
8. Coutinho-Camillo CM, Brentani MM, Nagai MA. Genetic alterations in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Head & Neck* 2008; 30:390-400.
9. Taylor CR, Shi S-R, Barr NJ, Wu N. Techniques of immunohistochemistry: principles, pitfalls and standardization. In: Dabbs DJ, editor. *Diagnostic immunohistochemistry*. Second edition. Elsevier: Churchill Livingstone; 2006. p.1-42.
10. Lipman NS, Jackson LR, Trudel LJ, Weis-Garcia F. Monoclonal versus polyclonal antibodies: distinguishing characteristics, applications, and information resources. *ILAR J* 2005; 46(3):258-68.
11. Lloyd G, Howard D, Lund VJ, Savy L. Radiology in focus. Imaging for juvenile angiofibroma. *J Laryngol Otol* 2000; 114:727-30.
12. Lee JT, Chen P, Safa A, Juillard G, Calcatera TC. The role of radiation in the treatment of advanced juvenile angiofibroma. *Laryngoscope* 2002; 112:1213-20.
13. Bales C, Kotapka M, Loevner LA, Al-Rawi M, Weinstein G, Hurst R, et al. Craniofacial resection of advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:1071-8.
14. Dharmabakti US. Angiofibroma nasofaring di bagian THT FKUI/RSCM Jakarta. Evaluasi klinik penatalaksanaan dalam periode 1983-1988. *ORLI* 1990; 21:117-30.

15. Nicolai P, Berlucchi M, Tomenzoli D, Cappiello J, Trimarchi M, Maroldi R, et al. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: when and how. *Laryngoscope* 2003; 113:775-82.
16. Thompson LDR, Franburg-Smith JC. Nasopharyngeal angiofibroma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *Pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press; 2005. p.102-3.
17. Rajesh CM, Sajid SQ, Shaikat G, Sameer G. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: a single institution study. *Indian J Cancer* 2005; 42(1):35-9.
18. Roezin A, Dharmabakti US, Musa Z. Angiofibroma nasofaring belia. Dalam: Iskandar N, Soepardi EA, eds. *Buku ajar ilmu kesehatan telinga hidung tenggorok kepala leher edisi ke-6*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007. h.188-90.
19. Ballenger JJ. Disease of the nasopharynx. In: Ballenger JJ, Snow JB, eds. *Otolaryngology head and neck surgery*. 15th ed. Baltimore: William & Wilkins; 1996. p.245-8.
20. Cotton RT, Ballard ET, Going JA, Myer III CM, Towbin RB, Wong KY. Tumors of the head and neck in children. In: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, eds. *Comprehensive management of head and neck tumors*. Vol 2. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p.1811-6.
21. Roger G, Tran Ba Huy P, Froelich P, Van Den Abbeele T, Klossek JM, Serrano E, et al. Exclusively endoscopic removal of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:928-35.
22. S Anida, M Masrin, Rifki N. Angiofibroma nasofaring. Dalam: Soepardi EA, Hadjat F, Iskandar N, eds. *Penatalaksanaan penyakit dan kelainan telinga hidung tenggorok*. Edisi ke-2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2000. h.191-5.
23. Roezin A. Angiofibroma nasofaring. Dalam: *Satelit simposium penanganan mutakhir kasus telinga hidung tenggorok*. Jakarta: PKB Bagian THT FKUI/RSCM; 2003. h.85-9.
24. Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Hewitt SM, Lissowska J, Sakoda LC, Sherman ME. Loss of antigenicity in ttored sections of breast cancer tissue microarrays. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(4):667-72.
25. Bertheau P, Cazals-Hatem D, Meignin V, Roquancourt A de, Verola O, Lesourd A, et al. Variability of immunohistochemical reactivity on stored paraffin slides. *J Clin Pathol* 1998; 51:370-4.
26. Utami S. Perilaku estrogen dan progesteron darah dan ekspresi reseptor estrogen beta mukosa mulut wanita dengan stomatitis aftosa rekuren minor. Suatu studi patogenesis. Disertasi. Jakarta: Universitas Indonesia; 2006.
27. Deyrup AT, Tretiakova M, Khramtsov, Montag AG. Estrogen receptor β expression in vascular neoplasia: an analysis of 53 benign and malignant cases. *Modern Pathol* 2004; 17:1372-7.
28. Deyrup AT, Tretiakova M, Montag AG. Estrogen receptor- β expression in extraabdominal fibromatoses. An analysis of 40 cases. *Cancer* 2006; 106:208-13.
29. Hartman J, Lindberg K, Morani A, Inzunza J, Strom A, Gustafsson J-A. Estrogen receptor β inhibits angiogenesis and growth of T47D breast cancer xenograft. *Cancer Res* 2006; 66(23):11207-13.
30. Palmieri C, Cheng GJ, Zelada-Hedman M, Warri A, Weihua Z, Van Noorden S, et al. Estrogen receptor beta in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2002; 9:1-13.
31. Shaaban AM, O'Neil PA, Davies MPA, Sibson R, West CR, Smith PH, et al. Declining estrogen receptor- β expression defines malignant progression of human breast neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:1502-12.
32. Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA. Review estrogen receptor β : an overview and update. *NRS* 2008; 6:1-10.