

LAPORAN KASUS

Diagnosis dan Tatalaksana Limfoma Non Hodgkin Tipe Sel B Sinonasal

Tri Aryati Octavia, Dolly Irfandy¹, Bestari Jaka Budiman¹, Pamela Mayorita²

1. Subbagian Rhinologi Bagian THT-KL FK Universitas Andalas/RSUP dr. M Djamil, Padang; 2. Bagian Patologi Anatomi FK Universitas Andalas/RSUP dr. M Djamil, Padang

Korespondensi: Dolly Irfandy, email: dollyirfandy.ent@gmail.com, Hp: 081363489029/085249707090

Abstrak

Pendahuluan: Limfoma Non Hodgkin (LNH) sinonasal merupakan tumor ganas ekstranodal yang jarang terjadi. Lokasi paling sering adalah sinus maksilaris, sinus ethmoid dan rongga hidung. Diagnosis pasti imfoma ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia. Tatalaksana kasus berdasarkan stadium dengan menggunakan *staging* Ann Arbor. **Laporan Kasus:** Dilaporkan satu kasus LNH sinonasal pada laki-laki usia 56 tahun dengan keluhan hidung kanan tersumbat dan keluar darah dari hidung kanan. Pemeriksaan kavum nasal dekstra ditemukan adanya massa yang memenuhi kavum nasal disertai sekret mukopurulen. Kemudian dilakukan tindakan medial maksiektomi dengan pendekatan endoskopik dan didapatkan hasil histopatologi limfoma maligna tipe sel sedang serta imunohistokimia (IHK) dengan hasil limfoma maligna tipe sel B. **Kesimpulan:** Dilaporkan satu kasus LNH sinonasal pada laki-laki usia 56 tahun dengan keluhan hidung kanan tersumbat dan keluar darah dari hidung kanan. Pemeriksaan kavum nasal dekstra ditemukan adanya massa yang memenuhi kavum nasal disertai sekret mukopurulen. Kemudian dilakukan tindakan medial maksiektomi dengan pendekatan endoskopik dan didapatkan hasil histopatologi limfoma maligna tipe sel sedang serta imunohistokimia (IHK) dengan hasil limfoma maligna tipe sel B.

Kata kunci: Limfoma Non Hodgkin sinonasal, Limfoma tipe Sel B, Kemoterapi.

Abstract

Introduction: Sinonasal Non-Hodgkin's Lymphoma (LNH) is a rare extranodal malignant tumor. The most frequent sites are the maxillary sinus, ethmoid sinus and nasal cavity. Definitive diagnosis of lymphoma is established based on the results of histopathological and immunohistochemical examinations. Case management based on stage using Ann Arbor staging. **Case Report:** One case of sinonasal LNH was reported in a 56-year-old man with complaints of a blocked right nose and bleeding from the right nose. Examination of the right nasal cavity found a mass filling the nasal cavity accompanied by mucopurulent discharge. Then a medial maxicectomy was performed using an endoscopic approach and the histopathological results of moderate cell type malignant lymphoma and immunohistochemistry (IHK) were obtained with B cell type malignant lymphoma. **Conclusion:** The diagnosis of LNH was established based on the patient's clinical symptoms, physical examination which found a mass in the nasal cavity and CT scan of the paranasal sinuses. Histopathological and immunohistochemical examinations are the gold standard for a definitive diagnosis of LNH. Medial maxillectomy with an endoscopic approach is a surgical procedure followed by chemotherapy and radiotherapy depending on the stage of LNH disease.

Keywords: Sinonasal Non-Hodgkin Lymphoma, B Cell Lymphoma, Chemotherapy.

PENDAHULUAN

Limfoma adalah suatu keganasan yang berasal dari jaringan limfoid.¹ Limfoma diklasifikasikan menjadi Limfoma Non Hodgkin (LNH) dan Limfoma Hodgkin (LH) dengan berbagai sub tipe menurut klasifikasi World Health Organization (WHO).^{2,3} Limfoma Non Hodgkin (LNH) muncul sebagai lesi ekstranodal sekitar 25-30% lebih sering terjadi dibandingkan dengan Limfoma Hodgkin (LH).⁴ Limfoma Non Hodgkin (LNH) sinonasal adalah keganasan primer tersering kedua di daerah sinonasal yaitu sebanyak 12-17% setelah karsinoma sel skuamosa.⁵

Traktus sinonasal yang terdiri dari rongga hidung dan sinus paranasal merupakan lokasi yang sangat jarang untuk primer dari LNH yaitu sebanyak 0,2-2% dari semua LNH. Lokasi paling sering LNH sinonasal adalah di sinus maksila dan etmoid.⁶ Keganasan sinonasal sering terjadi pada semua kelompok umur dan gejala umum termasuk hidung tersumbat, sekret hidung, epistaksis dan dapat disertai pembengkakan pada wajah.⁷ Lokasi limfoma ekstranodal paling sering adalah di saluran pencernaan dan di kepala dan leher.⁴ Setengah dari limfoma ekstranodal kepala dan leher terletak di cincin Waldeyer. Gejala limfoma rinofaringeal termasuk pembesaran kelenjar leher, sumbatan hidung yang semakin memberat dan adanya gangguan pendengaran. Keterlibatan kelenjar getah bening biasanya merupakan tanda pertama yang mengarahkan ke diagnosis.¹

Tatalaksana untuk LNH sinonasal adalah radioterapi, kemoterapi atau kombinasi.⁶ Pada penelitian Varelas dkk menggunakan modalitas kemoterapi, radiooterapi dan intervensi bedah. Pemberian kemoterapi dan radioterapi secara bersamaan pada 40,9% pasien

dalam penelitiannya memberikan hasil yang baik dengan *survival rate* 2 tahun, 5 tahun dan 10 tahun masing-masing adalah 70%, 54%, dan 38%.³ Kombinasi kemoradiasi telah lama menjadi pengobatan andalan untuk LNH tipe sel B sinonasal.³ Sebuah studi dilakukan oleh *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) dari 852 pasien LNH tipe sel B sinonasal dilaporkan *5 years survival rate* sebanyak 65%.⁸

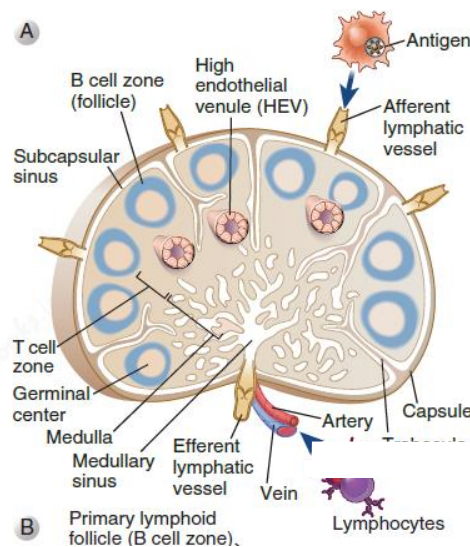
Anatomi

Organ limfoid berupa kumpulan nodulus kecil yang mengandung banyak limfosit dan merupakan tempat awal terjadinya respon imun spesifik terhadap antigen protein yang dibawa melalui sistem limfatik. Organ limfoid dibagi menjadi primer dan sekunder. Organ limfoid primer terdiri atas sumsum tulang dan kelenjar timus, yang diperlukan untuk pematangan diferensiasi dan proliferasi sel T dan sel B sehingga menjadi limfosit sehingga dapat mengenal antigen. Organ limfoid sekunder terdiri atas limfa dan kelenjar getah bening (KBG), *Skin Associated Lymphoid Tissue* (SALT) di kulit, *Mucosal Associated Lymphoid Tissue* (MALT), *Gut Associated Lymphoid Tissue* (GALT) di saluran cerna, mukosa hidung, tonsil, membran mukosa saluran napas, bronkus dan saluran kemih. Organ limfoid sekunder memiliki fungsi menangkap dan mengumpulkan antigen, proliferasi dan diferensiasi limfosit yang disensitisasi oleh antigen spesifik dan tempat utama produksi antibodi.⁹

Sistem limfatik adalah sistem saluran limfe yang meliputi seluruh tubuh yang dapat mengalirkan isinya ke jaringan dan kembali sebagai transudat ke sirkulasi darah. Sistem limfatik terdiri dari pembuluh limfe, organ dan jaringan limfoid. Nodus limfoid ditemukan berkelompok sepanjang jalur vasa

limfatik dan limfe mengalir melewati nodus-nodus ini dalam perjalanannya menuju vena subklavia. Pembuluh limfe memasuki suatu nodus melalui beberapa

vassa limfatika aferen dan meninggalkannya lewat satu atau dua pembuluh eferen. (Gambar 1)¹⁰



Gambar 1. Struktur nodus limfoid¹⁰

Epidemiologi

Limfoma Non Hodgkin (LNH) merupakan keganasan tersering kedua pada traktus sinonasal setelah karsinoma sel skuamosa, terjadi pada dekade ke 6-8 dengan perbandingan antara laki laki dan perempuan adalah 2:1.¹¹ *Diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL) merupakan subtype LNH paling banyak di dunia sekitar 41,3%.¹² Usia rata-rata pasien saat diagnosis adalah sekitar usia 60-70 tahun.¹³

Kejadian menurut jenis histopatologi tertentu dari limfoma sinonasal berbeda antara populasi dari wilayah geografis yang berbeda.⁸ Berdasarkan dari variasi ras pada LNH pada populasi di negara barat sebagian besar adalah tipe *Diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL) sedangkan di beberapa negara di Asia dan Amerika Selatan seperti seperti Cina, Jepang dan Peru adalah tipe *NK/T cell lymphoma*.^{3,13}

Secara umum limfoma merupakan keganasan pada kelenjar getah bening,

namun limfoma dapat terjadi ekstranodal ditemukan sekitar sepertiga pasien. Limfoma di daerah kepala dan leher sebagian besar adalah limfoma ekstranodal yang terdapat pada cincin Waldeyer terdiri dari tonsil adenoid, tuba, palatina dan lingual. Lokasi lain yang juga sering terlibat adalah rongga hidung, sinus paranasal, orbita, kelenjar tiroid dan kelenjar ludah.³ Lokasi DLBCL paling sering muncul pada sinus paranasal yaitu sinus maksila dan diikuti sinus etmoid.^{11,13}

Etiologi

Etiologi dari LNH masih belum diketahui dengan jelas. Faktor risiko yang mempengaruhi pertumbuhan LNH adalah gangguan imunodefisiensi dan infeksi. Faktor lain termasuk genetik, ras, keluarga, gaya hidup, paparan lingkungan dan pekerjaan. Peningkatan angka kejadian LNH didapatkan pada populasi dengan imunodefisiensi. Mayoritas keganasan limfoid terkait imunodefisiensi berasal dari sel B dan sering dikaitkan dengan Epstein Barr Virus (EBV).

Gangguan autoimun juga merupakan faktor risiko untuk perkembangan LNH.¹

Faktor gaya hidup seperti obesitas dan merokok sebagai faktor risiko LNH sel B. Khususnya, indeks massa tubuh yang tinggi telah secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan risiko limfoma sel B besar yang menyebar. Beberapa penelitian telah menyarankan kemungkinan efek perlindungan dari paparan sinar matahari dan radiasi ultraviolet. Paparan herbisida dan pestisida telah mempengaruhi perkembangan LNH sel B, yang berdasarkan banyak penelitian, tidak ada hubungan khusus yang ditemukan yang dianggap sebagai penyebab.¹

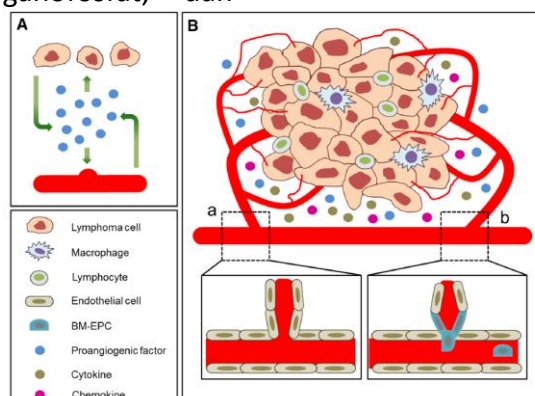
Faktor risiko untuk Limfoma Non Hodgkin¹:

1. Imunosupresi
2. Radiasi ultraviolet
3. Virus dan patogen lainnya (*Epstein Barr Virus (EBV)*, *Human T-lymphotropic Virus type 1 (HTLV)*, *Human Herpes Virus type 8 (HHV8)*, *Hepatitis C*, *Simian Virus (SV40)*, dan *Helicobacter Pylori*)
4. Gangguan autoimun dan inflamasi kronis (*rheumatoid arthritis*, *sindrom Sjogren* dan *systemic lupus erythematosus (SLE)*)
5. Paparan pekerjaan (pestisida seperti asam fenoksi, organofosfat, dan

organoklorin)

Patofisiologi

Patofisiologi limfoma berhubungan dengan angiogenesis, melibatkan langsung produksi faktor pro angiogenik oleh sel limfoma, interaksi antara sel limfoma dan *microenvironment* dari tumor. Faktor angiogenik mengekspresikan gen penyandi dari sel limfoma yang disekresikan secara autokrin mendukung kelangsungan hidup dan pertumbuhan sel limfoma. Di sisi lain, sel limfoma berasal dari faktor proangiogenik, seperti *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*, mempengaruhi sel endotel yang berdekatan oleh mekanisme parakrin, merubah dari satu sel menjadi sel yang membelah cepat yang merupakan keadaan angiogenik untuk pembentukan pembuluh darah baru (Gambar 2a). Disamping *crosstalk* kompleks antara sel limfoma dan seluler lainnya komposisi dalam *microenvironment* dari tumor, termasuk sel kekebalan dan peradangan, dapat membantu sel limfoma lolos dari pengawasan kekebalan melalui imunosupresif mekanisme (Gambar 2b). Semua interaksi ini memicu "*angiogenic switch*", yang mendukung keseimbangan angiogenik dengan angiogenesis, sehingga memungkinkan limfoma untuk tumbuh, menyerang, dan menyebar. (Gambar 2)²



Gambar 2. Patofisiologi limfoma yang berhubungan dengan angiogenesis²

Gejala klinis

Gejala klinis LNH sinonasal paling sering adalah hidung tersumbat dan rinoren. Gejala lainnya termasuk epistaksis, sakit kepala, pembengkakan pada wajah dan gangguan penglihatan seperti diplopia. Gejala konstitusional dilaporkan pada 3-10% pasien termasuk demam, penurunan berat badan, dan keringat malam. Pada pencitraan ditemukan massa sinonasal, perselubungan pada sinus dan destruksi tulang. Gejala klinis dan gambaran radiografi tidak spesifik, yang mengakibatkan keterlambatan dalam menegakkan diagnosis.¹⁴

Pada LNH sinonasal primer menunjukkan beberapa gejala seperti hidung tersumbat, massa hidung dan epistaksis. Pada penelitian Swain dkk, dari total 28 pasien memiliki gejala yaitu hidung tersumbat, epistaksis, massa di satu sisi rongga hidung, sekret pada hidung, pembengkakan pada wajah, gangguan penglihatan, diplopia, proptosis, epifora, sakit kepala, defisit saraf kranial dan otitis media serosa. Sebanyak 21 pasien menunjukkan lebih dari satu gejala.⁶

Klasifikasi Stadium

Menurut *The International Lymphoma Study Group* mempublikasikan "Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms" (REAL). *European Association of Pathologists (EAHP)* dan *Society for Hematopathology (SH)* telah

mengembangkan klasifikasi baru dari *World Health Organization (WHO)* untuk keganasan hematologi, menggunakan klasifikasi REAL yang diperbarui dengan menerapkan prinsip-prinsip REAL. Klasifikasi REAL untuk LNH berdasarkan lokasinya, yaitu :¹

1. Rongga mulut, cincin waldeyer dan faring :
 - Limfoma Sel B kecil
 - Limfoma Zona Marginal Sel B
 - Limfoma Sel Mantle
 - Limfoma Folikular
 - Plasmasitoma Ekstranodal
 - Limfoma Difus Sel B besar
 - Limfoma Ekstranodal NK / Limfoma Sel T, Tipe Nasal (Perluasan sekunder)
2. Kavum nasal dan sinus paranasal :
 - Limfoma Sel B kecil
 - Limfoma Limfositik
 - Limfoma Folikular
 - Limfoma Sel Mantle
 - Limfoma Zona Marginal Sel B
 - Limfoma Burkitt
 - Limfoma Sel T, Tipe Nasal
3. Laring dan trakea :
 - Limfoma Sel B kecil
 - Limfoma Zona Marginal Sel B
 - Plasmasitoma Ekstramedular
 - Limfoma Difus Sel B besar

Staging LNH menggunakan sistem Ann Arbor dapat dilihat pada **Tabel 1**.^{1,6}

Tabel 1. *Staging* menurut Ann Arbor

Stadium	Definisi
I	Satu dengan lokasi ekstralimfatik tanpa keterlibatan kelenjar getah bening
II	Keterlibatan ekstralimfatik, kelenjar getah bening regional dan kemungkinan tambahan kelenjar getah bening sisi yang sama pada diafragma
III	Keterlibatan ekstralimfatik, kelenjar getah bening regional, kelenjar getah bening di kedua sisi diafragma, tidak ada keterlibatan limpa
IV	Keterlibatan satu atau lebih lokasi ekstralimfatik atau terdapat metastasis ke hati, sumsum tulang, paru-paru atau cairan serebrospinal

E	Mengenai 1 organ ekstralimfatik atau lebih tetapi secara difus
X	Tumor besar (diameter >10 cm)
B	Dengan gejala seperti penurunan berat badan (10% dalam 6 bulan), keringat malam dan demam

Diagnosis

Diffuse large B-Cell lymphoma (DLBCL) ektranodal umumnya melibatkan jaringan lain seperti kelenjar getah bening, limfa, cincin waldeyer dan kelenjar timus dan sering tidak terdiagnosis karena gejalanya mirip dengan penyakit lain yang memiliki etiologi inflamasi. Diagnosis histopatologi sesuai kriteria *World Health Organization* (WHO) berdasarkan klasifikasi tumor hematopoietik dan jaringan limfoid.¹⁵ Biopsi jaringan sangat penting dalam menegakkan diagnosis.¹³

Anamnesis, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang yang dihubungkan dengan tanda, gejala serta demografis pasien (misalnya usia, jenis kelamin, faktor HIV dan EBV) dapat mengarahkan dalam mendiagnosis yang benar dan mempercepat keputusan untuk dilakukan biopsi. Limfoma Non Hodgkin dengan keterlibatan ektranodal di kepala dan leher, tindakan biopsi harus selalu menjadi bagian dari diagnosis pada setiap lesi di kepala dan leher, termasuk di rongga mulut, kelenjar ludah mayor, orofaring, nasofaring, sinus paranasal dan laring.¹⁶

Tatalaksana

Pilihan terapi berdasarkan beberapa hal yaitu, tipe limfoma, stadium, sifat tumor, usia dan keadaan umum pasien.¹⁷ Pengobatan dapat dengan kemoterapi saja atau kemoradiasi. Menurut *The National Cancer Comprehensive Network* (NCCN) merekomendasikan protokol kemoterapi yang digunakan pada DLBCL adalah RCHOP (*rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, dan prednisone*).¹⁸

Pembedahan dengan eksisi biopsi jarang dianggap sebagai pilihan pengobatan utama.¹⁹ Pengobatan untuk penyakit terbatas stadium 1 atau 2 yang tidak besar adalah 3 siklus RCHOP. Ini disebut kemoimunoterapi lini pertama, namun apabila ukuran tumor > 7,5cm adalah 6 siklus RCHOP. Ini Terapi radiasi yang disebut ISRT mungkin dapat ditambahkan. Stadium 2 dengan penyakit mesenterika atau stadium 3 dan 4 RCHOP merupakan pilihan yang direkomendasikan dan lebih dipilih. Mesenterium adalah lipatan membran yang menempelkan usus ke dinding perut dan menahannya di tempatnya. Regimen kemoterapi lain dapat digunakan.²⁰

LAPORAN KASUS

Seorang pasien laki-laki berusia 56 tahun datang ke poliklinik THT-KL Subbagian Rinologi RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tanggal 17 Desember 2021 dengan keluhan utama hidung kanan tersumbat yang semakin memberat sejak 4 bulan sebelum masuk Rumah Sakit. Keluhan hidung kanan tersumbat sudah dirasakan sejak 1 tahun yang lalu namun dirasakan hilang timbul. Pasien sebelumnya sudah berobat ke dokter THT di salah satu RS Swasta di Padang dan telah mendapatkan terapi antibiotik selama 3 bulan namun tidak ada perbaikan kemudian pasien di rujuk ke RSUP Dr. M. Djamil Padang.

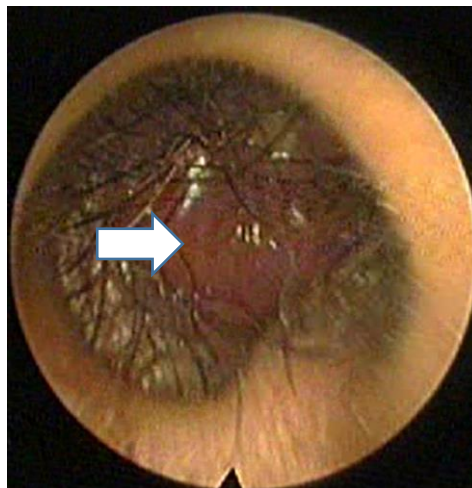
Pasien juga mengeluhkan keluar darah dari hidung kanan hilang timbul sejak 1 bulan ini. Penurunan penciuman ada sejak 4 bulan ini. Keluar darah dari mulut tidak ada. Keluar ingus kental dari hidung dan rasa ingus mengalir ke tenggorok tidak

ada. Rasa nyeri di wajah atau Sakit gigi tidak ada. Gangguan penglihatan tidak ada. Telinga terasa penuh tidak ada. Keluhan bersin-bersin lebih > 5x jika pasien terpapar debu atau dingin tidak ada. Riwayat sakit kepala hebat, penurunan kesadaran dan kejang tidak ada. Pembengkakan pada leher, ketiak atau lipatan paha tidak ada. Pasien memiliki kebiasaan merokok sejak 30 tahun lalu sebanyak 1 bungkus/hari. Riwayat trauma pada hidung tidak ada. Riwayat asma dan darah tinggi tidak ada.

Pemeriksaan fisik keadaan umum baik dengan komposmentis kooperatif. Pemeriksaan tanda vital dalam batas normal. Pada pemeriksaan status lokalis THT, pemeriksaan telinga didapatkan hasil dalam batas normal. Pemeriksaan kavum nasal dekstra didapatkan massa memenuhi kavum nasal. Pemeriksaan

kavum nasal sinistra dalam batas normal. Pemeriksaan tenggorok ditemukan arkus faring simetris, uvula di tengah, ukuran tonsil T1-T1 tenang, dinding posterior faring tenang. Pemeriksaan kelenjar getah bening tidak terdapat pembesaran pada kelenjar getah bening di leher, ketiak, lipatan paha dan bagian tubuh lain.

Hasil dari pemeriksaan nasoendoskopi kavum nasal dekstra didapatkan massa memenuhi kavum nasal, berwarna merah muda permukaan tidak rata, konkka inferior sulit dinilai, konkka media sulit dinilai, meatus media sulit dinilai, sekret (+) mukoid, septum deviasi sulit dinilai. Pemeriksaan kavum nasal sinistra dalam batas normal. (Gambar 3). Dilakukan pemeriksaan *peak nasal inspiratory flow* (PNIF) dengan hasil 50/60/60. Pada pemeriksaan *oral cavity* dalam batas normal.



Gambar 3. Pemeriksaan nasoendoskopi kavum nasal kanan sebelum operasi tampak massa memenuhi kavum nasal (tanda panah putih)

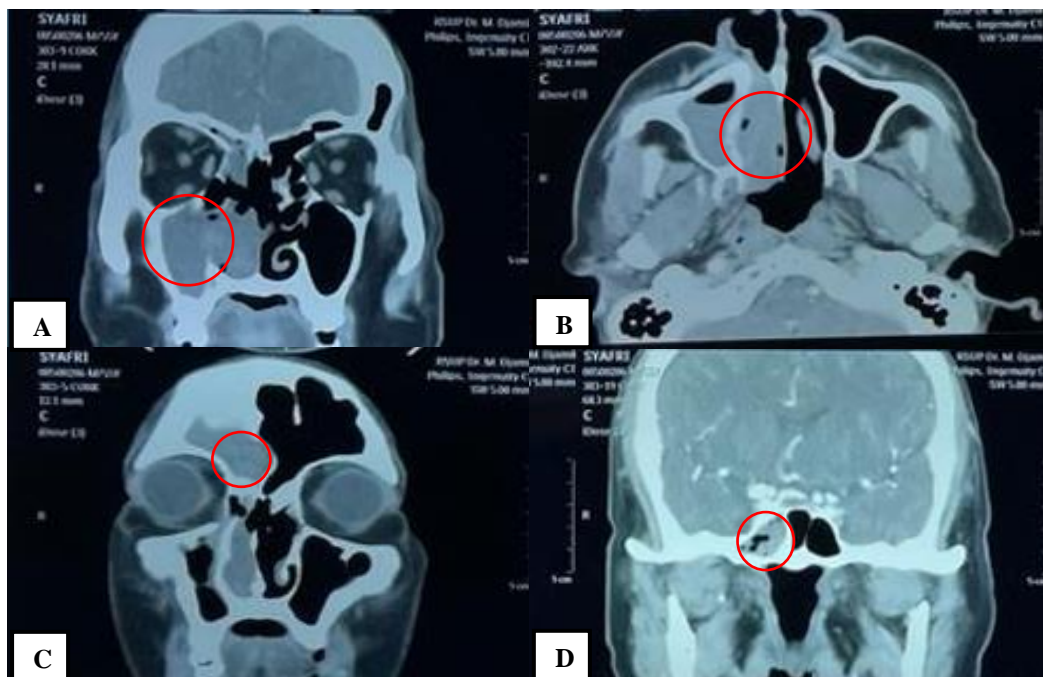
Pasien didiagnosis dengan tumor jinak kavum nasal dekstra suspek polip nasal dengan diagnosis banding *papiloma inverted*. Pasien lalu direncanakan untuk pemeriksaan CT Scan sinus paranasal dengan kontras didapatkan kesan sinusitis

maksilaris, ethmoid, sfenoid dan frontalis sisi kanan dengan polip pada kavum nasal dekstra dan atrofi konkka nasal sinistra (Gambar 4).

Pada tanggal 7 Mei 2022 pasien direncanakan untuk dilakukan tindakan

medial maksilektomi dekstra dengan pendekatan endoskopi dan ekstirpasi massa dalam anestesi umum. Pasien dilakukan pemeriksaan rontgen toraks dan laboratorium darah didapatkan hasil pemeriksaan laboratorium dalam batas normal. Pada tanggal 19 Mei 2022 dilakukan tindakan medial maksilektomi dekstra pendekatan endoskopi dan ekstirpasi massa dalam anestesi umum. Operasi dilakukan dengan posisi pasien berbaring terlentang diatas meja operasi dalam anestesi umum dan kepala

ditinggikan 30°. Dilakukan tindakan aseptik dan antiseptik pada lapangan operasi. Pada hidung kanan dilakukan pemasangan tampon adrenalin 1:200.000 selama 10 menit pada kavum nasal dekstra, lalu tampon diangkat dan dievaluasi asal massa tidak dapat dievaluasi karena massa memenuhi pada kavum nasal dekstra. Dilakukan evaluasi tampak massa berasal dari 1/3 posterior konka inferior, dilanjutkan dengan pengangkatan massa dan konka inferior dekstra (konkotomi).



Gambar 4. Gambar CT Scan Sinus paranasal dengan kontras. (A) Gambaran *air fluid level* yang mengisi sinus maksilaris dekstra dengan HU 23. (B) Gambaran massa hipodens, homogen dengan HU 38 mengisi kavum nasal dekstra dari anterior hingga posterior dengan batas tegas dan tepi regular. (C) Perselubungan mengisi sinus etmoid anterior dan posterior meluas ke sinus frontal dekstra. (D) sampai ke sinus sphenoid dekstra.

Setelah massa tumor diangkat seluruhnya lalu dilakukan unsinektomi untuk menentukan batas atas superior maksilektomi medial. Dilakukan peruntuhan dinding lateral konka inferior, kemudian dilakukan evaluasi ke daerah maksila tidak tampak massa, kemungkinan massa berasal dari dinding

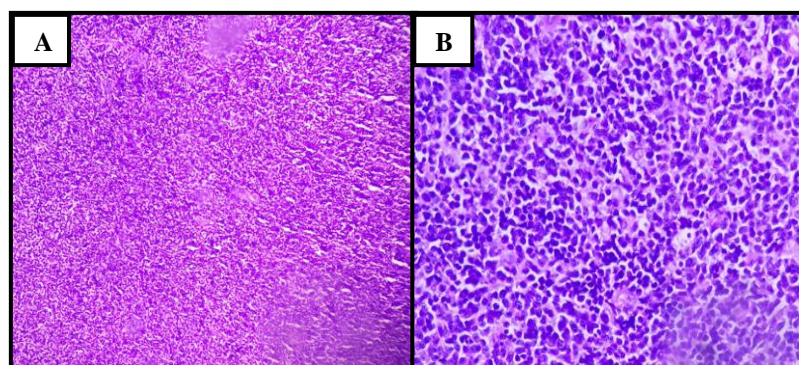
lateral posisi di posterior superior. Perdarahan dirawat, dilakukan evaluasi akhir pada sinus maksila dekstra dan tidak ditemukan lagi sisa jaringan kemudian dilakukan pemasangan *surgicel* pada dinding lateral kavum nasal dekstra. Dilakukan pemasangan tampon anterior pada kavum nasal dekstra, operasi selesai,

perdarahan ± 400 cc direncanakan transfusi PRC 1 unit post operasi.

Pada tanggal 20 Mei 2022 (hari ke 1 pasca operasi) pasien mengeluhkan nyeri pada hidung dan tidak ada rasa darah mengalir di tenggorok, tidak ada darah merembes pada tampon. Pasien juga tidak mengeluh demam dan tidak keluar air mata berdarah. Pada pemeriksaan status lokalis THT, pemeriksaan auris dekstra dan sinistra didapatkan liang telinga lapang/lapang, dan hemotimpanum tidak ada. Pemeriksaan hidung tampak terpasang tampon anterior 1-0, darah mengalir tidak ada, darah merembes pada tampon tidak ada. Pemeriksaan tenggorok tidak didapatkan darah mengalir atau *clotting* pada dinding posterior faring.

Pada hari ke 3 pasca operasi dilakukan aff tampon anterior pada kavum nasal dekstra kemudian dievaluasi tidak ada darah mengalir mengalir pada kavum nasal, terdapat *clotting* pada kavum nasal dekstra dan terapi dilanjutkan. Keesokan harinya pasien dipulangkan dan kontrol ke poli THT-KL subbagian Rinologi RSUP Dr. M. Djamil Padang 4 hari lagi. Terapi pulang yang diberikan adalah Cefixime tablet 2 x 200mg, Parasetamol tablet 3 x 500mg, N-asetilsistein 3 x 200mg.

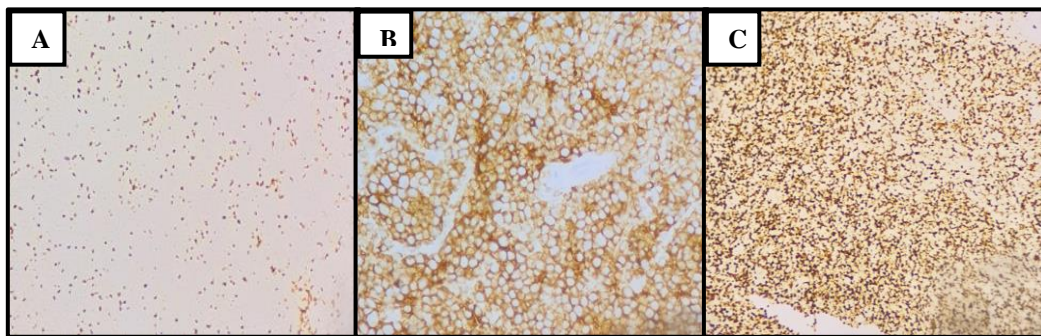
Pada tanggal 27 Mei 2022 (8 hari pasca operasi) pasien kontrol ke poli THT. Pada anamnesis didapatkan keluhan hidung kanan tersumbat sudah berkurang. Keluhan keluar ingus kental dari hidung tidak ada, keluar darah dari hidung tidak ada, terasa darah mengalir di tenggorok tidak ada, sakit kepala tidak ada, demam tidak ada, Pada pemeriksaan kavum nasal dekstra lapang, konka inferior tidak ada, konka media termedialisasi, meatus media terbuka, sekret mukoid (+), krusta kecoklatan dan darah yang membeku. Pemeriksaan kavum nasal sinistra dalam batas normal. Dilakukan nasal toilet dan krusta dibersihkan pada kavum nasal dekstra. Pasien membawa hasil histopatologi dari pemeriksaan makroskopik didapatkan potong-potong jaringan putih kecoklatan, kenyal padat ukuran 2,5 x 2,1 x 1 cm penampang putih kecoklatan. Pada pemeriksaan mikroskopik didapatkan tampak jaringan limfoid yang mengandung proliferasi sel-sel bulat, ukuran sedang, pleomorfik, kromatin kasar, nukleoli nyata, mitosis atipik dapat ditemukan. Sel – sel ini tumbuh difus. Didapatkan diagnosis limfoma maligna non hodgkin dapat dilihat pada (Gambar 5) dan anjuran pemeriksaan imunohistokimia (IHK) panel limfoma.



Gambar 5. Gambaran hasil pemeriksaan histopatologi. (A) Sel – sel yang tumbuh difus. (B) Tampak proliferasi sel-sel bulat, ukuran sedang, pleomorfik, kromatin kasar, nukleoli nyata, mitosis atipik.

Pada tanggal 14 Juni 2022 (1 bulan pasca operasi) pasien kontrol ke Poli THT dari anamnesis keluhan hidung kanan tersumbat sudah berkurang bila dibandingkan sebelum operasi. Keluhan keluar ingus kental dari hidung tidak ada, keluar darah dari hidung tidak ada, terasa darah mengalir di tenggorok tidak ada, sakit kepala tidak ada, demam tidak ada, pasien sudah bisa mencium bau atau aroma. Keluhan lain seperti mata berair tidak ada, bengkak atau nyeri pada mata sisi dekat hidung juga tidak ada. Pada

pemeriksaan kavum nasal dekstra lapang, konkka inferior tidak ada, konkka media termedialisasi, meatus media terbuka, sekret mukoid ada, krusta tidak ada. Pada kavum nasal sinistra lapang, konkka inferior eutrofi, konkka media eutrofi, meatus media terbuka, sekret tidak ada dan dilakukan nasal toilet. Pasien membawa hasil pemeriksaan imunohistokimia CD 3, CD 20, Ki67 didapatkan gambaran sesuai untuk *Diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL) (Gambar 6).



Gambar 6. Hasil imunohistokimia. (A) Pemeriksaan CD 3 negatif pada sel tumor, positif pada limfosit matur. (B) Pemeriksaan CD 20 positif difus pada membran sel tumor. (C) Pemeriksaan Ki 67 positif inti > 80% pada sel tumor (*high proliferation*)

Pasien kemudian di diagnosis post medial maksilektomi dekstra dan ekstirpasi massa atas indikasi *Diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL) stadium I E. Pasien dikonsulkan ke bagian Penyakit Dalam subdivisi Hematologi Onkologi untuk tatalaksana pasien lebih lanjut. Pasien direncanakan untuk kemoterapi sebanyak 6 siklus.

Pada tanggal 17 Juni 2022 pasien datang berobat ke Poli Penyakit dalam subbagian Hematonkologi dan direncanakan untuk kemoterapi siklus pertama pada tanggal 27 Juni 2022. Pasien tidak melanjutkan kemoterapi untuk siklus selanjutnya. Pada tanggal 23 September 2022 (3 bulan pasca operasi) pasien datang kontrol ke Poli THT-KL dari

anamnesis pasien mengatakan tidak ada keluhan pada hidung. Pada pemeriksaan kavum nasal dekstra lapang, konkka inferior tidak ada, konkka media termedialisasi, meatus media terbuka, sekret tidak ada, krusta tidak ada dan tidak ada massa tumbuh baru. Pada pemeriksaan kavum nasal sinistra lapang, konkka inferior eutrofi, konkka media eutrofi, meatus media terbuka, sekret tidak ada.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Limfoma adalah kelompok tumor ganas yang heterogen berasal dari sistem hematopoietik dan ditandai oleh proliferasi yang menyimpang dari sel limfoid matur atau prekursorinya. Limfoma

dapat dibagi menjadi 2 jenis yaitu Limfoma Hodgkin (LH) dan Limfoma Non Hodgkin (LNH), terdapat >20 subtipe yang berbeda pada LNH yang telah diklasifikasikan menurut spesifik subtipe sel limfoid yang terlibat. Subtipe dari limfoma didefinisikan berdasarkan asal sel, yaitu limfoma sel B, limfoma sel T dan sel *natural killer* (T/NK-NHL) dan Hodgkin Limfoma.¹⁶ *Diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL) adalah subtipe paling banyak terjadi sekitar 30-40% dari Limfoma Non Hodgkin di seluruh dunia.^{12,21} Sekitar 40% dari subtipe DLBCL muncul di organ non limfoid yang juga disebut DLBCL ekstranodal.²¹

WHO mengklasifikasikan lebih dari 40 neoplasma sel B *mature* dan subtipe sel B NHL yaitu *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (DLBCL), *Follicular Lymphoma* (FL), *Mantle Cell Lymphoma* (MCL), *Burkitt Lymphoma* (BL), dan *Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma* (CLL/SLL).² Menurut Yang dkk, Limfoma Non Hodgkin (LNH) pada sinus paranasal merupakan tumor ganas yang sangat langka, sekitar 3-5% dari semua tumor ganas, 1% dari semua tumor ganas di kepala dan leher dan 1,5-15% dari semua limfoma. *Diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL) adalah jenis LNH yang paling sering pada sinus paranasal sekitar 66% kasus. DLBCL jarang merupakan LNH primer bermetastasis dari nodus ke sinus. Sebagian besar kasus LNH primer sering terjadi di sinus maksila atau etmoid dan rongga hidung dan kasus primer di sinus frontal sangat jarang hanya 0,17 - 1,63% dari semua jenis limfoma.²² Sesuai dalam kasus ini dilaporkan satu kasus dengan Limfoma Non Hodgkin tipe Sel B yang terjadi pada organ non limfoid yaitu pada sinonasal.

Pada penelitian Kiessling dkk dilaporkan 11 orang dengan diagnosis

limfoma di kavum nasal atau sinus paranasal dari tahun 2002-2015, 9 orang laki-laki dan 2 orang perempuan dengan usia rata-rata 61 tahun (rentang usia 33-90 tahun) sesuai dengan kasus yang dilaporkan adalah seorang laki-laki usia 56 tahun.²³ Berdasarkan penelitian Santosh dkk, kasus Limfoma Non Hodgkin Sinonasal lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan rasio 1,5:1 dengan usia rata-rata 62,45 tahun.⁶

Menurut penelitian Patrick dkk, gejala paling dominan pada semua tipe DLBCL didapatkan pada 80 pasien (39%) yang mengalami hidung tersumbat. Gejala lainnya adalah pembengkakan pada wajah (24%) dan nyeri (23%). Meskipun subtipe tidak menunjukkan perbedaan substansial dalam gejala, epistaksis merupakan gejala paling umum pada limfoma agresif (13%-25%) dan limfoma limfoplasmasistik (50%). Gejala sinonasal adalah gejala yang muncul pertama pada DLBCL sekitar 72% dan 12% dari semua kasus limfoma. Rata-rata waktu dari onset gejala sampai ditegakkan diagnosis adalah sekitar 2 bulan.²⁴ Sesuai dengan kasus ini gejala yang dikeluhkan pada pasien adalah hidung tersumbat yang dirasakan sejak 1 tahun yang lalu dan semakin memberat sejak 4 bulan sebelum masuk Rumah Sakit.

Menurut Kiessling dkk, karena limfoma sinonasal merupakan penyakit jarang dan dengan berbagai macam gejala klinis sehingga untuk mendiagnosis secara dini dan tepat mungkin sulit. Gejala seperti hidung berdarah dan terdapat massa di intranasal yang umumnya dapat dicurigai ke arah keganasan. Meskipun pada limfoma sinonasal gejalanya tidak spesifik seperti hidung tersumbat dan gangguan penciuman serta pada pemeriksaan endoskopi hidung ditemukan kelainan di mukosa, mungkin dianggap

dan dilakukan pengobatan sebagai rinosinusitis kronis.²³ Pada kasus ini berdasarkan anamnesis didapatkan pasien mengeluhan hidung tersumbat serta keluar darah dari salah satu lubang hidung dan pada pemeriksaan fisik didapatkan adanya massa unilateral permukaan licin berwarna merah muda dan mudah berdarah oleh karena itu pasien ini ditegakkan diagnosis kerja tumor jinak kavum nasal dekstra suspek polip nasal dengan diagnosis banding *papiloma inverted* karena anamnesis dan pemeriksaan fisik yang menyerupai.

Stadium awal limfoma pada pemeriksaan CT Scan dapat menyerupai gambaran rinosinusitis kronis, seperti pembengkakan mukosa bilateral yang sering dianggap sebagai tanda klinis dan radiologis untuk penyakit jinak.²³ Kiessling dkk, mengatakan apabila didapatkan massa unilateral di sinonasal pada gambaran CT scan biasanya dilakukan tindakan biopsi untuk menyingkirkan keganasan, namun apabila terlihat keterlibatan mukosa yang bilateral dapat mengurangi kecurigaan terhadap keganasan maka pengobatan untuk rinosinusitis kronis dapat dimulai sebelum diagnosa invasif dilakukan.²³

Berdasarkan Panduan Penatalaksanaan Limfoma Non Hodgkin pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan pada kasus LNH meliputi pemeriksaan laboratorium lengkap, aspirasi sumsum tulang (BMP) dan biopsi sumsum tulang, pemeriksaan CT Scan thorax/abdomen, PET CT Scan.¹⁷ Pada kasus ini pasien telah dilakukan pemeriksaan laboratorium lengkap dengan hasil dalam batas normal dan pemeriksaan CT Scan SPN namun tidak dilakukan pemeriksaan PET CT Scan karena fasilitas tidak tersedia.

Diagnosis pasti dari limfoma

berdasarkan histopatologi yang didapat berdasarkan klasifikasi WHO.²³ Menurut histopatologi, limfoma dapat dipisahkan menjadi 2 kategori utama yaitu limfoma Hodgkin (LH) dan limfoma non-Hodgkin (LNH).¹⁴ Pada kasus ini berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi dan immunohistokimia menunjukkan suatu gambaran Limfoma Non Hodgkin. Pada penelitian Stergios dkk, hasil analisis pemeriksaan imunohistokimia dari spesimen penelitian didapatkan keragaman dalam ekspresi berbagai penanda, pada *marker* CD20 didapatkan hasil positif pada semua kasus sementara *marker* Ki67 didapatkan ekspresi >70% pada semua spesimen. Menurut klasifikasi Hans, dalam penelitiannya 1 pasien (25%) memiliki profil *germinal center* dan 3 (75%) *nongermlinal center*.¹⁵ Sesuai dengan pada kasus dimana hasil pemeriksaan immunohistokimia pasien didapatkan hasil CD 3 terpulas negatif pada sel tumor, terpulas positif pada limfosit matur, CD 20 terpulas positif pada membran sel tumor dan Ki67 terpulas inti >80% pada sel tumor (*high proliferation*).

Pada kasus ini setelah pasien ditegakkan diagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang didapatkan Limfoma Non Hodgkin tipe Sel B Sinonasal stadium I E, kemudian pasien dirujuk ke bagian Penyakit Dalam subbagian Hematonkologi. Dalam penelitian Swain dkk⁶, dilaporkan hasil biopsi dari massa sinonasal 28 pasien didapatkan hasil limfoma sel B besar pada semua kasus LNH yang berdasarkan staging Ann Arbor menunjukkan Stadium I E : 8 kasus (28,57%), Stadium II E : 11 kasus (39,28%), Stadium III E : 6 kasus (21,42%) dan Stadium IV : 3 kasus (10,71%). Semua pasien diberikan tatalaksana kemoterapi

dan/atau radiasi sesuai *guidline* dimana pasien dirujuk ke Departemen Hemato-Onkologi untuk ditentukan stadium dan tatalaksana kemoterapi. Regimen kemoterapi yang diberikan berupa *cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prenosione* (CHOP). Dari 28 pasien tersebut, 22 pasien diberikan kemoterapi dan diikuti radioterapi, 3 pasien hanya radioterapi, 2 pasien hanya kemoterapi dan pasien paling tua dengan usia 76 tahun pada kasus ini tidak diberikan segala bentuk pengobatan.

Pada pasien ini diberikan terapi kemoterapi R-CHOP sebanyak 6 siklus namun pasien hanya 1 siklus dan tidak melanjutkan kemoterapi sampai tuntas. Menurut literatur tatalaksana kemoterapi untuk Limfoma Non Hodgkin (LNH) stadium I dan II bila fasilitas memungkinkan diberikan kemoterapi kombinasi R-CHOP 6 siklus merupakan protokol standar saat ini serta dapat dipertimbangkan pemberian radioterapi atau kemoterapi 3 siklus dilanjutkan dengan radioterapi. Pasien LNH refrakter yang gagal mencapai remisi dapat diberikan terapi *salvage* dengan radioterapi jika area yang terkena tidak ekstensif. Terapi pilihan bila memungkinkan adalah kemoterapi *salvage* diikuti dengan transplantasi sumsum tulang. Kemoterapi *salvage* seperti R-DHAP (Dexamethasone, Cisplatin, Cytarabine + Rituximab) atau R-ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide + Rituximab).¹⁷

Pada kasus ini pasien di *follow up* bulan ke 3 dan 6 pasca operasi tidak ditemukan adanya keluhan pada pasien dan pada pemeriksaan fisik tidak ditemukan massa pada kavum nasal. Dalam penelitian Swain dkk⁶, pasien di

follow up pada 3 bulan, 6 bulan, 1 tahun, 1,5 tahun dan 2 tahun. Durasi followup untuk pasien bertahan hidup adalah 68 bulan (sekitar 21-152 bulan), dari total 28 pasien, 5 meninggal karena penyakit tersebut sedangkan sisanya terbebas dari penyakit tersebut. Berdasarkan literatur *follow up* pasien LNH dilakukan setelah pemberian kemoterapi selesai atau sebelum radioterapi dilakukan yaitu dengan pemeriksaan PET CT Scan untuk menentukan respon terhadap pengobatan.¹⁷

SIMPULAN

Diagnosis Limfoma Non Hodgkin (LNH) ditegakkan berdasarkan gejala klinis pasien, pemeriksaan fisik yang ditemukan adanya massa pada kavum nasal dan pemeriksaan penunjang CT Scan sinus paranasal. Pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia merupakan standar baku untuk diagnosis pasti dari LNH. Tindakan medial maksilektomi hanya bertujuan sebagai biopsi eksterpasi tumor namun tatalaksana kasus LNH ini dengan kemoterapi dan radioterapi berdasarkan dari stadium penyakit.

DUKUNGAN FINANSIAL

Penulis tidak mendapat dana bantuan dalam penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada pihak-pihak yang terlibat dalam penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singh R, Shaik S, Negi BS, Rajguru JP, Patil PB, Parihar AS, et al. Non - Hodgkin ' s lymphoma : A review. *J Fam Med Prim Care*. 2020;9:1834–40.
2. Jiang L, Li N. B-cell non-Hodgkin lymphoma: importance of angiogenesis and antiangiogenic therapy. *Angiogenesis*. 2020 Nov 25;23(4):515–29.
3. Varelas AN, Eggerstedt M, Ganti A, Tajudeen BA. Epidemiologic, prognostic, and treatment factors in sinonasal diffuse large B -cell lymphoma. *Laryngoscope*. 2019;129(6):1259–64.
4. Nasirmohtaram S, Mesbah A, Mazloom F. An extremely rare presentation of non-Hodgkin lymphoma in the head and neck: a case report. *Egypt J Otolaryngol*. 2022;38(1):4–7.
5. Chen Y, Wang X, Li L, Li W, Xian J. Differential diagnosis of sinonasal extranodal NK/T cell lymphoma and diffuse large B cell lymphoma on MRI. *Neuroradiology*. 2020;62(9):1149–55.
6. Swain SK, Panda SS. Primary Sinonasal Non-Hodgkin's Lymphoma: Our Experiences at a Tertiary Care Teaching Hospital of Eastern India. *Med J Babylon*. 2020;18:69–73.
7. Devi CP, Devi KM, Kumar P, Sindhu RVA. Diagnostic challenges in malignant tumors of nasal cavity and paranasal sinuses. *J oral Maxillofac Pathol*. 2019;23(3):378–82.
8. Kreisel FH. Hematolymphoid Lesions of the Sinonasal Tract. *Head Neck Pathol*. 2016 Mar 1;10(1):109–17.
9. Baratawidjaja KG. Gambaran Umum Perpajakan. In: *Imunologi Dasar*. ke 10. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2010. p. 41–50.
10. Abbas AK, Litchman AH, Pillai S. Cells and Tissues of The Immune System. In: *Celluar and Molecular Immunology*. Ninth edit. Elsevier; 2019. p. 32.
11. Kawaguchi M, Kato H, Tomita H, Mizuta K, Aoki M, Hara A, et al. Imaging Characteristics of Malignant Sinonasal Tumors. *J Clin Med*. 2017;6(12):1–15.
12. Meng J, Chang C, Pan H, Zhu F, Xiao Y, Liu T, et al. Epidemiologic characteristics of malignant lymphoma in Hubei, China. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(35):1–8.
13. Yan J. Lymphoid neoplasms of the sinonasal tract and their differential diagnoses. *Diagnostic Histopathol*. 2019;25(7):274–80.
14. Yan S, Ma J, Yang M, Liu B, Li S, Yang L, et al. Analysis of the Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of Head and Neck Lymphoma. *Amantini C, editor. Anal Cell Pathol*. 2022 Feb 22;1–13.
15. Bousios S, Zerdes I, Vassou A, Baretta E, Seraj E, Papoudou-Bai A, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphomas: A retrospective case series and review of the literature. *Hematol Rep*. 2018;10(1):1–6.
16. Storck K, Brandstetter M, Keller U, Knopf A. Clinical presentation and characteristics of lymphoma in the head and neck region. *Head Face Med*. 2019;15(1):1–8.
17. Nasional KPK. Panduan Penatalaksanaan Limfoma Non - Hodgkin. 2015.

18. Lee DY, Kang K, Jung H, Park YM, Cho J-G, Baek S-K, et al. Extranodal involvement of diffuse large B-cell lymphoma in the head and neck: An indicator of good prognosis. *Auris Nasus Larynx*. 2019 Feb;46(1):1–8.
19. Lehrich BM, Abiri A, Goshtasbi K, Birkenbeuel J, Yasaka TM, Papagiannopoulos P, et al. Treatment Modalities and Survival Outcomes for Sinonasal Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Laryngoscope*. 2021 Nov 26;00:1–9.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN sel B limfoma.pdf. NCCN Guid patients Diffus Large B Cell Lymphomas. 2022;48–53.
21. Magnoli F, Bernasconi B, Vivian L, Proserpio I, Pinotti G, Campiotti L, et al. Primary extranodal diffuse large B-cell lymphomas: Many sites, many entities? Clinico-pathological, immunohistochemical and cytogenetic study of 106 cases. *Cancer Genet*. 2018 Dec;228–229:28–40.
22. Yang L, Cui Y, Du X, Tan B. Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Frontal Sinus: A Case Report. *Ear, Nose Throat J*. 2022;0(0):1–6.
23. Kiessling S-Y, Soyka MB, Huber GF, Holzmann D, Laske RD. Delayed diagnosis of sinonasal lymphoma due to bilateral manifestation. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017 Feb;274(2):823–7.
24. Eriksen PRG, Clasen-Linde E, Nully Brown P de, Haunstrup L, Christoffersen M, Asdahl P, et al. Sinonasal B-cell lymphomas: A nationwide cohort study, with an emphasis on the prognosis and the recurrence pattern of primary diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2022 Apr 6;40(2):160–71.