

ASPEK HISTOPATOLOGIK LIPOSARKOMA

dr. Niniek Hardini, SpPA
UPN Veteran Jakarta

ABSTRACT

Liposarcoma is a malignancy that comes from primitive cells that have differentiation into fat cells. Location of the tumor is usually in the extremities, trunk and retroperitoneum. Liposarcoma is slow growing, deep, painless and large in size. Most sufferers are adults, aged between 40-60 years, a little dominant in men. In children, it tends to occur in the second decade of life. The incidence of liposarcoma in the world is 17% of all soft tissue malignancies. Data in the RSCM shows 70 cases of liposarcoma in a period of 10 years. The etiology of liposarcoma can come from physical factors, chemistry and biology that can be carcinogens in addition to genetic factors as a predisposition to liposarcoma. The diagnosis of liposarcoma is based on history taking and physical examination which begins with complaints of large pains that are painless and grow slowly, supported by radiological and histopathological examination as a determinant of diagnosis. Histopathological features of liposarcoma form the basis of classification, divided into five categories, namely: (1) well differentiated liposarcoma, (2) dedifferentiated liposarcoma, (3) myxoid liposarcoma, (4) round cell liposarcoma, (5) pleomorphic liposarcoma. Liposarcoma management in the form of multimodality therapy, a combination of surgery, radiotherapy and chemotherapy. The prognosis of liposarcoma is mainly determined by the histopathologic type, tumor location and tumor size

Keywords: liposarcoma, liposarcoma classification, prognostic factor

A. PENDAHULUAN

Istilah liposarkoma pertama kali diperkenalkan oleh R. Virchow pada tahun 1875 (Gebhardt M, et al, 2004; Schwartz RA, 2011). Pada tahun 1944, Arthur Purdy Stout menulis bahwa liposarkoma merupakan salah satu tumor yang aneh dan menakutkan yang dibentuk oleh sel-sel lemak. Hal yang menarik dari tumor ini yaitu lokasinya yang spesifik dan ukurannya yang besar (Gebhardt M, Buecker PJ, 2004).

Liposarkoma adalah keganasan sel lemak yang paling sering terjadi, sekitar 20% dari seluruh keganasan jaringan lunak. Liposarkoma merupakan tumor yang berasal dari sel-sel primitif yang mengalami diferensiasi menjadi sel lemak. Sebagian besar penderita adalah dewasa, usia antara 40-60 tahun, sedikit dominan pada pria. Pada anak-anak, cenderung terjadi pada decade kedua kehidupan (Schwartz RA, 2011).

Menurut WHO, klasifikasi liposarkoma terbagi menjadi lima kategori yaitu: (1) liposarkoma berdiferensiasi baik, (2) liposarkoma dedifferentiated, (3) liposarkoma mikroid, (4) liposarkoma sel bulat, (5) liposarkoma pleomorfik. Berdasarkan gambaran klinis, patologi dan penyimpangan sitogenetik, liposarkoma dibagi menjadi tiga kelompok yaitu: (1) liposarkoma berdiferensiasi baik / liposarkoma dedifferentiated, (2) liposarkoma mikroid/sel bulat (3) liposarkoma pleomorfik (Pedetour F, dkk, 2002; Kim HS, dkk, 2009; Conyers R, dkk, 2011; Downes KA, dkk, 2001). Liposarkoma sel bulat dan pleomorfik adalah tipe paling agresif dengan kekambuhan yang tinggi (Schwartz RA, 2011).

Lokasi terjadinya liposarkoma berhubungan dengan tipe histologinya. Lokasi tersering liposarkoma berdiferensiasi baik adalah pada paha letak dalam terjadi pada 50% kasus dan retroperitoneum. Liposarkoma mikroid, sel bulat, dan pleomorfik mempunyai tempat predileksi pada ekstremitas dan liposarkoma dedifferentiated sering terjadi pada retroperitoneum. Liposarkoma tumbuh lambat, letak dalam, tidak nyeri dan berukuran besar (Schwartz RA, 2011).

Gambaran histopatologik liposarkoma yang bervariasi sering menunjukkan kemiripan dengan kasus lain yang membuat kesulitan dalam menegakkan diagnosis yang tepat. Makalah ini bertujuan menelaah lebih jauh mengenai aspek histopatologik liposarkoma. Selain itu dalam menegakkan diagnosis tumor musculoskeletal diperlukan kesepakatan antara klinis, radiologik dan patologi anatomik.

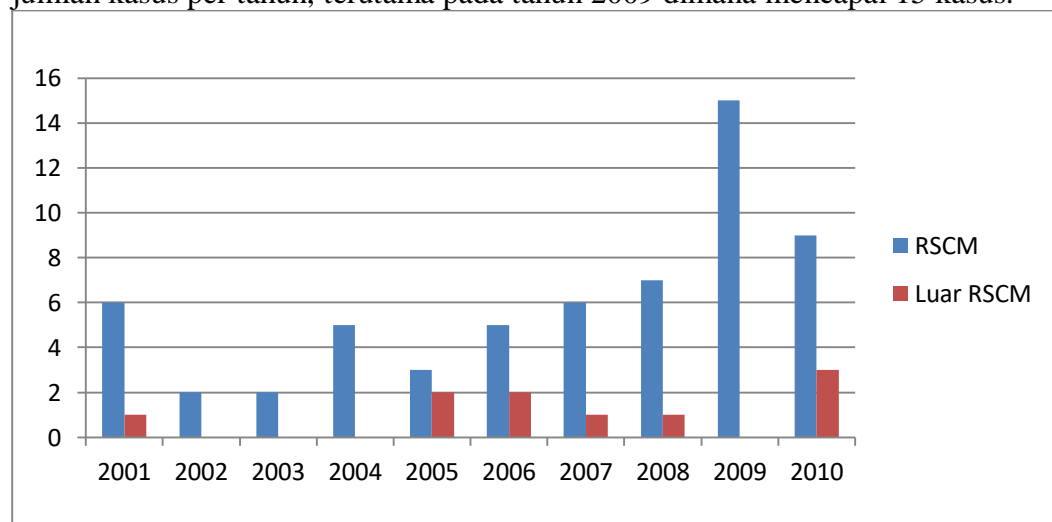
B. TINJAUAN PUSTAKA

1. Epidemiologi Liposarkoma

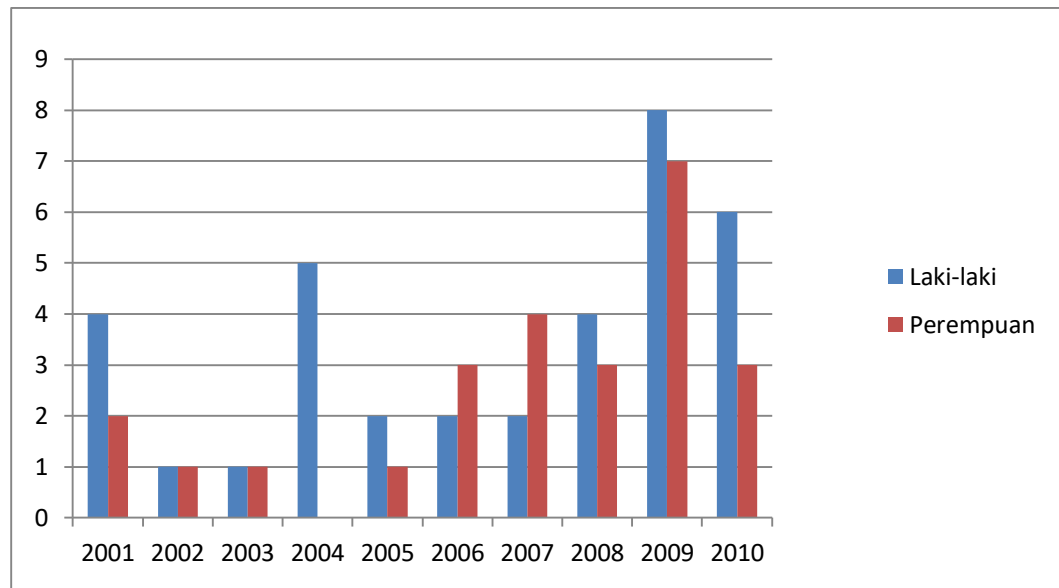
Data di US menunjukkan 13.000 orang didiagnosa dengan keganasan jaringan lunak dan tulang pada tahun 2009, dimana 20% adalah liposarkoma. (Conyers R,dkk, 2011). Usia rata-rata adalah 50 tahun, laki-laki sedikit lebih banyak disbanding perempuan. Pada anak-anak, liposarkoma terjadi kurang dari 5% dari seluruh keganasan jaringan lunak, kurang dari 60 kasus per tahun. (Schwartz RA 2011; Kanwar VS, dkk.2011). Di US menunjukkan 150 kasus liposarkoma per tahun pada anak, biasanya pada decade kedua kehidupan, biasanya berusia kurang dari 22 tahun (Kanwar VS, dkk, 2011).

Dari seluruh dunia, kejadian tahunan liposarkoma adalah 2,5 kasus per satu juta penduduk, 17% dari seluruh keganasan jaringan lunak adalah liposarkoma dan 3% liposarkoma terjadi pada region kepala dan leher. Batang tubuh dan ekstremitas bawah adalah lokasi tumor tersering, letak dalam lebih sering disbanding superfisial pada ekstremitas (Schwartz RA, 2011).

Di RS Cipto Mangunkusumo jumlah kasus liposarkoma sejak tahun 2001 sampai dengan 2010 adalah sebanyak 70 orang. Tampak adanya peningkatan jumlah kasus per tahun, terutama pada tahun 2009 dimana mencapai 15 kasus.



Gambar 1. Jumlah kasus Liposarkoma dari tahun 2001-2010 di Departemen Patologi Anatomi FKUI-RSCM.



Gambar 2. Jumlah kasus liposarkoma berdasarkan jenis kelamin dari tahun 2001-2010 di Departemen Patologi Anatomi FKUI RSCM.

Sebanyak 50% liposarkoma merupakan tipe berdiferensiasi baik dengan sifat agresif lokal, jarang bermetastasis dan angka rekurensinya rendah sekitar 10% (YCS Ng, MH Tan, 2009; Weaver J,dkk, 2010). Lokasi paling sering adalah pada retroperitoneum dan ekstremitas letak dalam terutama paha, kemudian di para testikular dan mediastinum (Gebhardt M,dkk, 2004; Mentzel T,dkk, 2010; Conyers R,dkk, 2011; Weaver J,dkk, 2010).

Liposarkoma dedifferentiated sering terjadi di retroperitoneum disbanding ekstremitas, jarang pada spermatik cord dan kepala-leher, lokasi tumor yang berada di retroperitonium mempunyai prognosis yang lebih buruk (Conyers R, dkk, 2011). Liposarkoma miksoid adalah liposarkoma tersering kedua setelah liposarkoma berdiferensiasi baik, 30-40% dari seluruh liposarkoma, merupakan tipe yang paling sering terdapat pada kelompok kanak-anak, sering terjadi kekambuhan yang berulang, 75% terjadi pada ekstremitas bawah (Conyers R,dkk, 2011; Liposarcoma, 2012).

Liposarkoma pleomorfik merupakan tipe yang jarang, sekitar 5% dari seluruh liposarkoma, neoplasma derajat tinggi, pada ekstremitas letak dalam, terutama pada kelompok usia antara 55-65 tahun, bersifat agresif, 30-50% bermetastasis. Mortalitas liposarkoma pleomorfik sebesar 40%-50% serta beresiko tinggi terhadap kekambuhan lokal dan metastasis (Conyers R,dkk, 2011; Downes KA,dkk, 2001; YCS Ng, MH Tan, 2009).

C. METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian analitik dengan rancang bangun cross sectional. Variabel independent dari penelitian ini adalah pasien liposarkoma. Sedangkan variabel dependent dari penelitian ini adalah kejadian liposarcoma pada tahun 2001-2010. Cara pengambilan sampel dalam penelitian ini menggunakan teknik probability sampling secara simple random sampling. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien liposarcoma di Departemen Patologi Anatomi FKUI RSCM.

D. HASIL PENELITIAN

Penatalaksanaan dan Prognosis Liposarkoma

Pengobatan liposarkoma bersifat multi modal, terapi utama adalah pembedahan, reseksiluas dan radikal yang bertujuan mengangkat tumor secara keseluruhan dan mencegah rekurensi, ditambah radioterapi yang merupakan terapi dasar untuk liposarkoma yang masih lokal dan dilakukan kemoterapi bila tumor sudah sistemik (Conyers R, dkk, 2011). Pemberian kemoterapi neoadjuvant dan radioterapi dapat mengurangi besar tumor. Eksisi luas dilakukan dengan batas sayatan sedikitnya 2 cm dari tumor (Loubignac F, dkk, 2009). Tindakan bedah berdasarkan stadium tumor, stadium I dengan reseksi bedah luas, stadium II dengan reseksiradikal, dapat amputasi dan radioterapi, stadium III dengan reseksi bedah luas ditambah radioterapi dan kemoterapi (Knight JA, dkk, 2008).

Kim et al, mengemukakan bahwa pada liposarkoma berdiferensiasi baik derajat rendah setelah pembedahan, diberikan radioterapi menunjukkan perbaikan *survival rate* dibanding yang tidak diradioterapi, namun tidak demikian pada tumor derajat tinggi, tidak dijumpai adanya perbedaan *survival rate* pada yang diberikan radio terapi dengan yang tidak (Kim HS, dkk, 2009).

Prognosis liposarkoma dipengaruhi oleh varian histopatologik liposarkoma (derajat rendah atau tinggi), lokasi tumor (retroperitoneum, batang tubuh atau ekstremitas), besarnya tumor (lebih dari 10 cm atau kurang) dan batas sayatan (positif atau negatif) (Kim HS, dkk, 2009).

Liposarkoma derajat tinggi yaitu liposarkoma tipe pleomorfik, sel bulat dan liposarkoma dedifferentiated mempunyai prognosis buruk sebab dapat kambuh lokal dan cenderung cepat membesar dan bermetastasis biasanya paru. (Schwartz RA, 2011; Kim HS, dkk, 2009; Loubignac F, dkk, 2009).

Lokasi tumor pada retroperitoneum dan batang tubuh memberikan prognosis lebih buruk dibandingkan pada ekstremitas. Lokasi tumor yang dalam (*subaponeurotic*) dan adanya nekrosis memberikan prognosis yang buruk sehingga diperlukan pemeriksaan MRI untuk mengetahui lokasi tumor, biopsi dan penentuan tindakan pembedahan (Loubignac F, dkk, 2009).

Besarnya ukuran tumor juga mempengaruhi prognosis liposarkoma, tumor berukuran besar lebih dari 10 cm prognosisnya lebih buruk dibandingkan yang besarnya kurang dari 10 cm (Knight JA, dkk, 2008). Meskipun derajat tinggi, liposarkoma letak kutan mempunyai prognosis yang lebih baik dibanding letak dalam (Schwartz RA, 2011).

Batas sayatan positif tumor memberikan prognosis yang buruk dibandingkan dengan batas sayatan negative (Knight JA, dkk, 2008). Terjadinya kekambuhan lokal tergantung pada batas sayatan saat operasi, batas sayatan yang positif tumor memberikan angka kekambuhan yang tinggi. Pada beberapa kasus dilakukan amputasi untuk mencegah terjadinya kekambuhan lokal. Tumor yang terletak pada fossa popliteal, biasanya mempunyai batas sayatan yang positif dengan angka kekambuhan lokal sebesar 7% (Schwartz RA, 2011).

Liposarkoma berdiferensiasi baik mempunyai prognosis baik dengan 5-year *survival* hampir 100%. Meskipun jarang bermetastasis, rekurensi yang berulang dapat menyebabkan tumor berkembang menjadi derajat yang lebih tinggi atau menjadi liposarkoma dedifferentiated dan dapat bermetastasis (Schwartz RA, 2011; Knight JA, dkk, 2008). Liposarkoma mikroid beresiko terjadi kekambuhan lokal sebanyak 50%, metastasis sebanyak 20% ke paru, organ visceral dan tulang, namun juga dapat bermetastasis ke permukaan serosa pleura, pericardium dan diafragma. (Liposarcoma 2007; Loubignac

F,dkk, 2009). Liposarkoma mikroid yang mengandung sel bulat lebih dari 10% beresiko terjadinya metastasis (Loubignac F,dkk, 2009).

E. PEMBAHASAN

Penyebab liposarkoma belum diketahui secara pasti, namun faktor trauma pada lokasi tumor diperkirakan terlibat dalam terjadinya liposarkoma. Faktor genetic merupakan faktor predisposisi keganasan jaringan lunak termasuk liposarkoma. Beberapa penyakit genetic seperti *neuromatosis*, *retinoblastoma* dan *L-Freumeni syndrome* dapat memicu terjadinya keganasan jaringan lunak. (Loubignac F,dkk, 2009).

Faktor lingkungan termasuk didalamnya faktor kimia, fisika dan biologi (virus) dapat merupakan karsinogen bagi terjadinya liposarkoma. Radiasi sinar γ , obat *actinomycin-D*, beberapa jenis virus dan protein seluler merupakan faktor resiko terjadinya liposarkoma, yang dapat menghambat sintesis DNA dan gangguan fungsi p53 sebagai supresor tumor.(YCS Ng, MH Tan, 2009).

Gambaran Klinis Liposarkoma

Lokasi paling sering pada ekstremitas bawah (paha sebelah medial dan fossa poplitea), retroperitoneal, perirenal, daerah mesenterik, daerah pundak dan daerah inguinal. Biasanya tumor terletak dalam karena mempunyai struktur vaskularisasi lebih baik dibandingkan letak subkutan atau submukosa. Bilaliposarkoma terjadi pada kulit, cenderung tumbuh secara eksofitik berbentuk kubah atau polipoid. Tumor yang berada pada lapisan dermis, kecenderungan kecil tumbuh kedalam sampai ke jaringan lemak subkutan (Schwartz RA, 2011).

Pasien liposarkoma biasanya tanpa gejala sampai ukuran tumor cukup besar dan menekan organ sekitar sehingga menyebabkan nyeri akibat kompresi berkas neurovascular dan terjadi gangguan fungsi.(Weaver J, dkk, 2010). Keluhan utama penderita liposarkoma adanya massa yang tidak nyeri, terdapat nyeri bila ada riwayat trauma, adanya kesemutan, lelah, penurunan berat badan, gangguan fungsi dan pergerakan, nyeri abdomen, penurunan berat badan, mual dan muntah (Gebhardt M,dkk, 2004).

Pada pemeriksaan fisik, lipoma yang besar harus dibedakan dengan liposarkoma. Beberapa hal yang dapat menunjuk kearah keganasan pada palpasi yaitu pada palpasi konsistensi lunak, seperti daging atau keras, ukuran tumor lebih dari 5 cm, letak dalam, berbatas tegas, keras dan terfiksasi bila digerakkan. Diperlukan pemeriksaan fisik yang teliti dan menyeluruh terutama bila lokasi tumor pada dada, abdomen dan pelvis.(Gebhardt M,dkk, 2004; Schwartz RA, 2011).

Evaluasi pasien yang dicurigai liposarkoma diawali dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan radiologik. Pemeriksaan laboratorium hasilnya tidak spesifik seperti meningkatnya hitung jenis darah, laju endap darah dan biokimia disebabkan respons sistemik terhadap tumor dan menjadi dasar pada monitoring terapi. Biopsi sangat penting bagi pemeriksaan histopatologik untuk menetapkan diagnosis pasti liposarkoma. Jaringan diambil melalui aspirasi jarum halus, insisi terbuka atau biopsi eksisi (Gebhardt M,dkk, 2004)

Gambaran Radiologik

Pemeriksaan radiologic dilakukan setelah anamnesa dan pemeriksaan fisik. Bila lokasi liposarkoma di ekstremitas, dilakukan pemeriksaan X-Ray untuk memastikan

apakah lesi ini melibatkan tulang atau tidak.¹ Pemeriksaan radiologi foto polos tidak spesifik karena biasanya lemak sulit dideteksi. USG membantu mengkonfirmasi adanya massa. *Computed tomography* (CT) scanning berperan dalam evaluasi pre-operatif dalam memberikan informasi tentang morfologi dan diferensiasi tumor (Khan AN, 2011).

Dengan pemeriksaan MRI menggunakan kontras gadolinium intravena, liposarkoma mempunyai gambaran yang khas dan dapat diperkirakan diagnosisnya sebelum dilakukan biopsi. Liposarkoma cenderung terlihat sebagai massa berbatas tegas, berlobus, berisi lemak, berseptum dan hipervaskular. Pada liposarkoma bisa juga terdapat area nekrosis dan perdarahan. (Knight JA, dkk, 2008). Peningkatan kontras tergantung pada tingkat diferensiasi sel, peningkatan sedikit kontras terjadi pada liposarkoma berdiferensiasi baik dan peningkatan kontras lebih banyak terjadi pada subtipe pleomorfik, dedifferentiated dan sel bulat yang agresif. Karakteristik lain dari liposarkoma adalah septum fibrosa yang tebal, nodular dan peningkatan kontras pada massa tumor. (Gebhardt M, dkk, 2004).



Gambar 3. MRI liposarkoma dengan massa teraba di fossa poplitea kiri (Khan AN.2011).

Gambaran Makroskopik Liposarkoma

Liposarkoma berukuran antara 5-10 cm, cenderung berbatas tegas dan berkapsul, umumnya berlobus dan memiliki lobules kecil yang terpisah membentuk nodul satelit. Warna bervariasi dari kuning sampai putih tergantung dari proporsi dari lemak, jaringan fibrosa dan daerah mikroid. Batas sayatan dengan permukaan mucinous dan gelatinous disertai perdarahan, daerah nekrosis lemak sering ditemukan pada tumor yang besar.



Gambar 4. A. Makroskopik liposarkoma berdiferensiasi baik berukuran lebih dari 5 cm

Gambaran Mikroskopik Liposarkoma

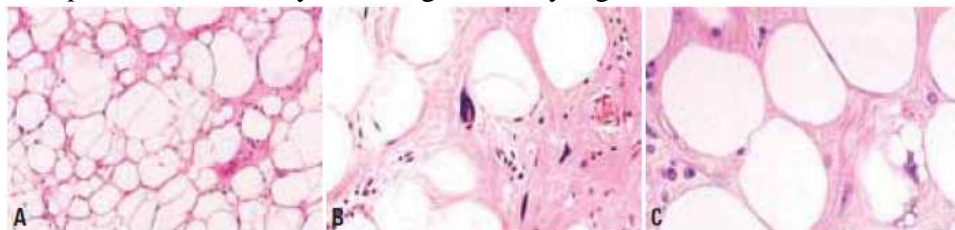
World Health Organization (WHO) menggolongkan liposarkoma menjadi lima kategori yaitu liposarkoma berdiferensiasi baik, miksoid, dedifferentiated, sel bulat dan pleomorfik. Berdasarkan gambaran morfologi dan penyimpangan sitogenetik, liposarkoma dibagi menjadi tiga kategori yaitu berdiferensiasi baik/ dedifferentiated, miksoid/sel bulat dan pleomorfik. Klasifikasi ini mencerminkan perikubologi tumor (grading) yang bervariasi mulai dari yang mempunyai kemampuan metastasis rendah (derajat rendah, kurang dari 10%) yaitu tipe berdiferensiasi baik, derajat sedang sebesar 10-15% yaitu tipemiksoid dan derajat tinggi, cenderung bermetastasis lebih dari 50% yaitu tipe dedifferentiated, sel bulat dan pleomorfik (Conyers R, dkk, 2011; Hanna SA, dkk, 2008).

Pada pemeriksaan mikroskopik, gambaran morfologi umum yaitu ditemukannya sel lipoblas merupakan kunci utama untuk menegakkan diagnosis liposarkoma. Sel lipoblas mempunyai kemampuan memproduksi dan mengakumulasi lemak yang tidak bermembran yang terikat dalam sitoplasmanya (Schwartz RA, 2011), terlihat berpasel multinukleated dengan satu atau lebih vakuolasitoplasmik berisi lemak. Lekukan pada inti yang irregular, hiperkromatik dan terdorong ketepi pada vakuol besar, mengakibatkan *signet ring configuration* (Schwartz RA, 2011; Liposarcoma, 2007; Binh MBN, dkk, 2006).

1. Liposarkomaberdiferensiasibaik dan liposarkoma dedifferentiated

Merupakan neoplasma derajat rendah, mempunyai tingkat differensiasi sel lemak matur yang bervariasi, inti hiperkromatik yang besar dan tersebar adalah gambaran histologi yang dapat dipercaya untuk diagnosis liposarkoma berdiferensiasi baik, inti atipik pada seladiposit dan sel stromal namun tidak dijumpai pada spesimenbiopsi kecil.

Tipe berdiferensiasi baik dibagi lagi menjadi sub tipe : (1) *adipocytic (lipoma-like)*, (2) *sclerosing* dan (3) *inflammatory Adipocytic (lipoma like)* adalah jenis liposarkoma berdiferensiasi baik yang paling sering ditemukan, terdiri dari sel lemak matur dengan ukuran bervariasi, inti atipik dan hiperkromasia yang cenderung menjadi banyak dengan septa fibrosa. Lipoblasmonovacuolated dan multivacuolated yang ditemukan merupakan tanda liposarkoma. Sub tipe *sclerosing* sering pada paratestikular dan retroperitoneum, menunjukkan *scattered distinctive bizarre stromal cell* yang disebabkan oleh *multivacuolated lipoblast* yang jarang, berada dalam serat kolagen yang mengandung fibril. Tipe terakhir adalah *inflammatory*, biasanya pada retroperitoneum, memperlihatkan gambaran *chronic inflammatory infiltrate predominant* menyebar dengan sel B yang dominan.



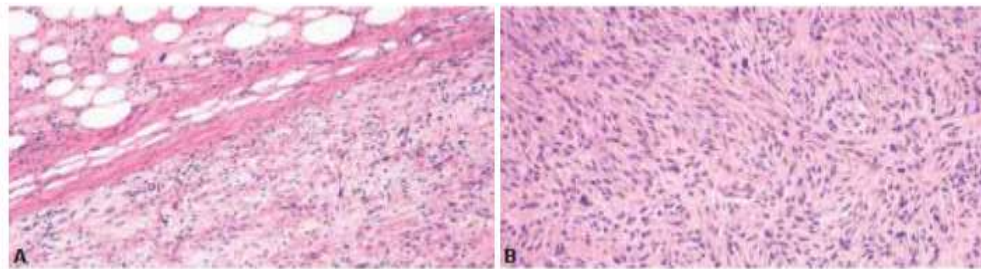
Gambar 5. Liposarkomaberdiferensiasibaiktipeatypical lipomatous tumor.A.

Ukuran sel adiposit yang bervariasi merupakan kunci diagnosis yang penting. B. Sel stromal hiperkromatik dan atipik. C. Jumlah lipoblas yang bervariasi pada liposarkoma

berdiferensiasi baik tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis liposarkoma (Mentzel T, dkk, 2010).

Liposarkoma dedifferentiated mempunyai progresifitas mulai derajat rendah hingga tinggi, merupakan transisi yang biasanya terjadi tiba-tiba dari liposarkoma berdiferensiasi baik ke *non-lipogenic sarcoma* dalam grade histologi yang bervariasi. Bersifat lebih agresif dan menunjukkan perkembangan penyakit yang cepat, berlawanan dengan tipe liposarkoma berdiferensiasi baik, dengan angka metastasis 10-20%, rekurensi 10% dan angka mortalitas 50-75% (Mentzel T, dkk, 2010; Conyers R, dkk, 2011; Liposarcoma, 2007)

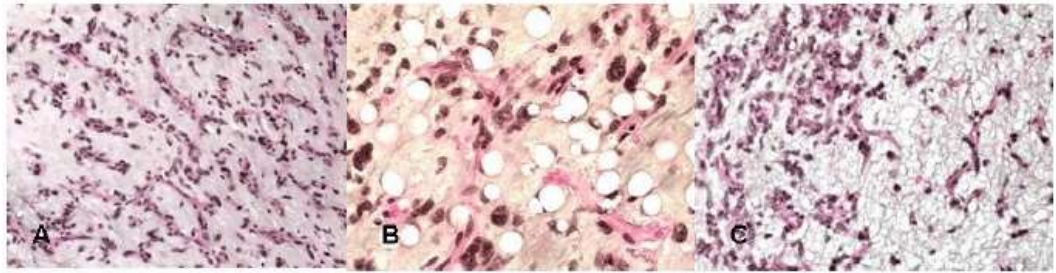
Liposarkoma differentiation derajat rendah dikenali dengan adanya *uniform fibroblastic spindle cells* dengan inti atipikringan membentuk polifasikular dengan selularitas sedang.⁶ Secara histology liposarkoma dedifferentiated terdiri dari liposarkoma berdiferensiasi baik dengan komponen non lipogenik, pada yang derajat tinggi sering menyerupai *malignant fibrous histiocytoma* (MFH), yang derajat rendah menyerupai fibromatosis atau myxofibrosarkoma derajat rendah (Gebhardt M, dkk, 2004; Mentzel T, dkk, 2010; Conyers R, dkk, 2011).



Gambar 6. Liposarkoma dedifferentiated. A. Transisi antara liposarkoma berdiferensiasi baik dan area non lipogenic derajat tinggi. B. Morfologi liposarkoma dedifferentiated. (Mentzel T, dkk, 2010)

2. Liposarkomamiksoid

Termasuk derajat sedang, liposarkoma miksoid mengandung sel mesenkimal non-lipogenik berbentuk bulat sampai oval yang uniform. Ciri khas liposarkomamiksoid adalah adanya proliferasi sel spindle hiposelular dalam stroma miksoid dengan *signet ring lipoblast* dan *chicken wire pattern vasculature (plexiform)* sering ditemukan % (Mentzel T, dkk, 2010; Conyers R, dkk, 2011; Liposarcoma, 2007). Terdapat area dengan hiperselularitas yang dikenal sebagai sel bulat dedifferentiation dan dihubungkan dengan prognosis yang buruk. Liposarkoma miksoid beresiko metastasis terutama varian liposarkoma sel bulat yang termasuk neoplasma derajat tinggi dan cenderung bermeta stasis kedalam jaringan lunak dan tulang disamping ke paru-paru. (Conyers R, dkk, 2011; Loubignac F, dkk, 2009). Daerah sel bulat dikenal lembaran padat dengan rasio yang tinggi antara inti dan sitoplasma serta anak inti yang menonjol tanpa diselingi stroma miksoid. Daerah sel bulat yang hiperselular mirip daerah miksoid atau dengan sedikit sel bulat yang lebih besar dengan jumlah sitoplasma eosinofilik yang bervariasi (Gebhardt M, dkk, 2004; Conyers R, dkk, 2011).

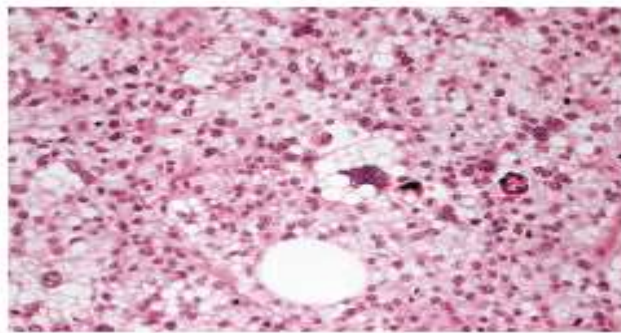


Gambar 7. Liposarkoma mikroid, A. Sel oval kecil dalam material mukoid, B. Sel lipoblas dengan jaringan kapiler padat, C. Proliferasi sel bulat atipik dalam matriks hiperseluler. (Loubignac F, dkk, 2009)

3. Liposarkoma Pleomorfik

Liposarkoma pleomorfik mengandung lipoblas pleomorfik *monovacuolated* dan *multivacuolated* dengan inti yang *bizarre*, hiperkromatik dan berlekuk. Pola pertumbuhan yang tidak beraturan, hiperselular dan pleomorphism selular termasuk *bizarre giant cells*. Sel berbentuk polygonal dengan sitoplasma eosinofilik pucat dan batas yang tidak jelas. (Mentzel T, dkk, 2010; Conyers R, dkk, 2011; Downes KA, dkk, 2001; Liposarkoma, 2012). Biasanya memberikan gambaran selularitas yang tinggi, pleomorfik, area nekrosis yang luas dan gambaran mitosis yang mencolok (Golblum JR, dkk, 2001).

Akhir-akhir ini terdapat liposarkoma pleomorfik varian epitelioid disusun oleh sel tumor epitelioid yang solid dengan sitoplasma eosinofilik, batas sel yang jelas, inti bulat sampai oval dengan anak inti yang menonjol dibatasi oleh septum fibrosa tipis dan aktivitas mitosis yang tinggi (Tuna B, dkk. At.all, 2004).



Gambar 8. Liposarkoma pleomorfik disusun secara dominan oleh sel bentuk epitelioid (Golblum JR, dkk, 2001)

Prosedur Diagnostik Liposarkoma

Prosedur diagnostic terpilih untuk liposarkoma adalah biopsy terbuka. Bila letak tumor superfisial dan kecil, sebaiknya dilakukan biopsi eksisional untuk menegaskan diagnosis. Pada tumor berukuran lebih dari 3 cm dan letak dalam, untuk diagnosis dan pengobatan dilakukan biopsi insisi terbuka diikuti reseksi definitif.

Aspirasi jarum halus atau biopsy dilanjutkan dengan pemeriksaan histopatologi dan imunohisto kimia. Pemeriksaan imunohistokimia yaitu deteksi adanya gen *murine double minute 2* (MDM2) bermanfaat dalam membedakan antara liposarkoma dengan tumor lemak jinak (lipoma). Pewarnaan histokimia lemak seperti *Sudan Black* atau *Oil Red O* dapat membantu menegaskan diagnosis liposarkoma meskipun tidak cukup kuat (Schwartz RA, 2011).

Grading dan Staging Liposarkoma

Sistem staging Enneking mencerminkan perilaku biologis tumor primer. Sistem ini terbukti membantu perencanaan operasi anggota tubuh (seperti bedah intraleksi, marginal, luas dan radikal)

Tabel 1. *Surgical Staging of Sarcomas* (Gebhardt M., dkk, 2004; Knight JA., dkk, 2008; Teo Eu-Leong H, 2011).

<i>Stage</i>	<i>Grade</i>	<i>Site</i>	<i>Metastasis</i>
IA	<i>G1 (Low)</i>	<i>Intracompartmental (T1)</i>	<i>M0</i>
IB	<i>G1 (Low)</i>	<i>Extracompartmental (T2)</i>	<i>M0</i>
IIA	<i>G2 (High)</i>	<i>Intracompartmental (T1)</i>	<i>M0</i>
IIB	<i>G2 (High)</i>	<i>Extracompartmental (T2)</i>	<i>M0</i>
IIIA	<i>G1, G2 (Low, high)</i>	<i>Intracompartmental (T1)</i>	<i>M1</i>
IIIB	<i>G1, G2 (Low, high)</i>	<i>Extracompartmental (T2)</i>	<i>M1</i>

Diferensial Diagnosis Liposarkoma

Diferensial diagnosis liposarkoma berdiferensiasi baik adalah lipoma, sulit dibedakan hanya dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Lipoma berukuran kurang dari 5 cm dan superfisial (Loubignac F, dkk, 2009). Secara histopatologik, semua lipoma terdiri dari sel lemak matur tanpa sel atipik sedangkan liposarkoma berdiferensiasi baik dominan sel lemak matur, sel spindle berbagai ukuran, inti hiperkromatik dan lipoblas multivakuola (Loubignac F, dkk, 2009).

Berbagai variasi lipoma seperti lipoma intramuscular, lipoma pleomorfik dan hibernoma mempunyai gambaran morfologi yang mirip berupa pseudolipoblas, sel pleomorfik, nekrosis lemak, diselang-selingi dengan serat otot rangka sehingga menimbulkan kesulitan dalam menegakkan diagnosis (Loubignac F, dkk, 2009).

Diferensial diagnosis liposarkoma dedifferentiated derajat tinggi adalah *malignant fibrous histiocytoma* (MFH) sedangkan yang derajat rendah menyerupai *fibromatosis* atau myxofibrosarkoma derajat rendah (Conyers R, dkk. 2011).

Diferensial diagnosis liposarkoma mikroid adalah *lipoblastoma/lipoblastomatosis*, lipomasel spindle, *atypical lipomatous tumor*, *hibernoma*, lipomakondroid, fibrosarkoma mikroid, *extraskelletal myxoid chondrosarcoma* dan miksolipoma. (Rouse RV, dkk. 2012). Proliferasi sel bulat yang pada tsulit dibedakan dengan melanoma, karsinoma dan limfoma, diagnosis liposarkoma dengan ditegakkan dengan ditemukannya sel lipoblast (Loubignac F, dkk, 2009)

Diferensial diagnosis liposarkoma pleomorfik adalah liposarkoma dedifferentiated, *myxofibrosarcoma*, leiomyosarkoma pleomorfik, lipomapleomorfik, rhabdomyosarkomapleomorfik dan MFH, sangat sulit dibedakan terutama bila biopsi sedikit.

Diferensial diagnosis liposarkoma mikroid adalah *lipoblastoma/lipoblastomatosis*, lipoma sel spindle, *atypical lipomatous tumor*, *hibernoma*, lipomakondroid, fibrosarkoma mikroid, *extraskelletal myxoid chondrosarcoma* dan miksolipoma. (Rouse RV, dkk, 2012). Proliferasi sel bulat yang padat sulit dibedakan dengan melanoma, karsinoma dan limfoma, diagnosis liposarkoma dengan ditegakkan dengan ditemukannya sel lipoblas. (Tuna B, dkk, 2012)

Profil Molekular Liposarkoma

Gambaran karakteristik liposarkoma berdiferensiasi baik adalah adanya *supernumerary cicular (ring)* atau *giant rod chromosome*. Kromosom ini mengandung segmen amplifikasi pada 12q 13-15 yang dapat diidentifikasi dengan FISH. Pada liposarkoma berdiferensiasi baik dan dedifferentiated menunjukkan adanya amplifikasi gen MDM2 dan CDK2. Amplifikasi gen ini tidak dijumpai pada tumor lemak jinak. (Weaver J,dkk, 2010; Liposarcoma, 2012).

MDM2 adalah gen yang berlokasi pada kromosom 12q 13-15, onkogen yang berperan penting dalam pathogenesis liposarkoma berdiferensiasi baik dalam siklus sel dengan menghambat fungsi p53 melalui tiga cara: menghambat interaksi p53 dengan DNA, menghambat transfer p53 dari sitoplasma ke inti dan bertindak sebagai ubiquitin liga sep 53 untuk degradasi proteasomal. Aktivitas MDM2 mengakibatkan inaktivasi faktor transkripsi p53 sehingga menghambat apoptosis. Regulasi siklus sel yang berubah menjadi dasar perkembangan dan progresifitas tumor. Mutasi p53 dihubungkan dengan proses dedifferentiasi dari liposarkoma berdiferensiasi baik menjadi liposarkoma dedifferentiated (Conyers R, dkk, 2011; Weaver J,dkk, 2010; Tuna B, dkk, 2012; Hatano H, dkk, 2004). Amplifikasi gen MDM2 dihubungkan dengan makin agresifnya tumor, prognosis yang buruk dan survival yang pendek. (Binh MBN, dkk, 2006).

Pada penelitian Joshua, 100% kasus liposarkoma berdiferensiasi baik menunjukkan amplifikasi gen MDM2 dengan pemeriksaan FISH. (Weaver J,dkk, 2010). Pilotti et al. mengemukakan adanya amplifikasi dan mutasi p53 secara bersamaan pada retro peritoneal liposarkoma berdiferensiasi baik (Conyers R,dkk, 2011).

CDK4 adalah onkogen yang berperan dalam siklus sel, 90% kasus liposarkoma berdiferensiasi baik terjadi amplifikasi CDK4. Amplifikasi gen MDM2 dan protein CDK4 dapat dideteksi melalui pemeriksaan imunohistokimia dengan sensitifitas dan spesifisitas yang baik. CDK4 berbanding lurus dengan tingginya aktifitas proliferasi sel tumor (Conyers R,dkk, 2011; Tuna B, dkk, 2012; Hatano H, dkk, 2004).

Ki-67 adalah penanda proliferasi yang disintesis pada seluruh siklus sel, merupakan patokan terjadinya pembelahan sel yang berhubungan dengan progresifitas tumor. Meskipun fungsinya belum diketahui, ekspresi Ki-67 yang berlebihan dihubungkan dengan progresifitas dan grading tumor, resiko terjadinya metastasis jauh dan prognosis tumor yang buruk (Weaver J,dkk, 2010).

Liposarkoma mikroid dan sel bulat dicirikan dengan terjadinya translokasi yang berulang padat (12;16) (q13;p11) yang menghasilkan fusi faktor transkripsi gen FUS dengan CHOP, yang penting dalam diferensiasi sel lemak, terjadi pada 95% kasus dan dapat diketahui dengan pemeriksaan FISH. (Conyers R, dkk, 2011; Kanwar VS, dkk, 2011; Loubignac F, dkk, 2009). Pada tipe sel bulat, adanya nekrosis dan ekspresi p53 digunakan sebagai predictor hasil klinik (Conyers R,dkk, 2011; Loubignac F,dkk, 2009).

Pada liposarkoma pleomorfik belum ditemukan adanya translokasi atau amplifikasi gen karena jumlah kasusnya yang sedikit sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut. Tipe ini ditandai dengan sifatnya yang agresifitas secara klinis dan patologik (Kanwar VS, 2011).

F. PENUTUP

Liposarkoma merupakan keganasan sel lemak yang berasal dari sel-sel primitif yang mengalami diferensiasi menjadi sel lemak. Sebagian besar penderita adalah dewasa, usia antara 40-60 tahun, sedikit dominan pada pria dibanding wanita. Lokasi tersering liposarkoma pada paha letak dalam. Liposarkoma tumbuh lambat, letak dalam, tidak nyeri dan berukuran besar.

Pada pemeriksaan fisik, palpasi di dapat ukuran tumor lebih dari 5 cm, letak dalam, berbatas tegas, keras dan terfiksasi bila digerakkan. Evaluasi pasien diawali dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan radiologik. Pemeriksaan laboratorium hasilnya tidak spesifik, biopsi sangat penting bagi pemeriksaan histopatologik untuk menetapkan diagnosis pastiliposarkoma.

Berdasarkan gambaran morfologi dan penyimpangan sitogenetik, liposarkoma dibagi menjadi tiga kategori yaitu berdiferensiasi baik/ dedifferentiated, miksoid/ sel bulat dan pleomorfik, mencerminkan perilaku biologis tumor yang bervariasi mulai dari yang mempunyai kemampuan metastasis rendah (derajat rendah) dan bermetastasis (derajat tinggi).

Pada pemeriksaan mikroskopik, gambaran morfologi kumulatif berupa sel lipoblas adalah kunci utama menegaskan diagnosis liposarkoma. Amplifikasi gen MDM2 dan protein CDK4 serta mutasi p53 ditemukan pada liposarkoma.

Pengobatan liposarkoma bersifat multimodal, terapi utama adalah pembedahan, reseksiluas dan radikal yang bertujuan mengangkat tumor secara keseluruhan dan mencegah rekurensi ditambah radioterapi dan kemoterapi.

Prognosis liposarkoma dipengaruhi oleh varian histopatologik liposarkoma (derajat rendah atau tinggi), lokasi tumor (retroperitoneum, batang tubuh atau ekstremitas), besarnya tumor (lebih dari 10 cm atau kurang) dan batas sayatan (positif atau negatif).

G. DAFTAR PUSTAKA

- Gebhardt M, Buecker PJ. 2004. *Liposarcoma*. The Liddy Shriver Sarcoma Initiative, ESUN. 1-7.
- Schwartz RA. 2011. *Liposarcoma*. *Medscape Reference Drugs, Diseases & Procedures* diunduh dari <http://emedicine.medscape.com/article/1102007-overview> (update: 13 Mei, 2011), 22 Des 2011.
- Pedeutour F, Dei Tos AP, Antonescu C, Ladanyi M, Mentzel T. *Adipocytic tumors*. In: Christopher DMF, Krishnan KU, Fedrick M, editors. 2002. World health classification of tumours, pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press. p.35-45.
- Mentzel T, Palmedo G, Kuhnen C. 2010. *Well differentiated spindle cell liposarcoma (atypical spindle cell lipomatous tumor) does not belong to the spectrum of atypical lipomatous tumor but has a close relationship to spindle cell lipoma: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of six cases*. *Mod Pathol*. 23, 729-36.
- Kim HS, Lee J, Yi SY, Jun HJ, Choi YL, Ahn GH et al. 2009. *Liposarcoma: exploration of clinical prognostic factors for risk based stratification of therapy*. *BMC Cancer*. 9:205.
- Conyers R, Young S, Thomas DM. 2011. *Liposarcoma: molecular genetics and therapeutics*. Hindawi Publishing Corporation. 10:1155.
- Downes KA, Golblum JR, Montgomery EA, Fisher C, Path FRC. 2001. *Pleomorphic liposarcoma: a clinicopathologic analysis of 19 cases*. *Mod Pathol*. 14(3):179-184.

- Kanwar VS. 2011. *Pediatric liposarcoma. Medscape Reference Drugs, Diseases & Procedures*, diunduh dari <http://emedicine.medscape.com/article/987446-overview> (update: 15 Februari 2011), 16 Januari 2011.
- YCS Ng, MH Tan. 2009. *Liposarcoma Of The Extremities: A Review Of The Cases Seen And Managed In A Major Tertiary Hospital In Singapore*. Singapore Med J. 50:857-61.
- Weaver J, Rao P, Goldblum JR, Joyce MJ, Turner SL, Lazar AJF et al. 2010. *Can MDM2 analytical tests performed on core needle biopsy be relied upon to diagnose well differentiated liposarcoma*. Mod Pathol.; 23:1301-6.
- Tuna B, Lebe B, Sis B, Yorukoglu K, Kargi A. 2004. *Mdm2 gene expression in adipose-tissue tumors: association with tumor progression in liposarcomas*. Aegean PatholJ. 1:11-8.
- Liposarcoma*, diunduh dari <http://www.thedoctorsdoctor.com/diseases/liposarkoma.htm> (updated: 3 Des 2007), 27 Des 2012.
- Loubignac F, Bourtoul C, Chapel F. 2009. *Myxoid liposarcoma: a rare soft tissue with a misleading benign appearance*. World J Surg Oncol; 7:42.
- Khan AN. 2011. *Liposarcoma imaging. Medscape Reference Drugs, Diseases & Procedures*, diunduh dari <http://emedicine.medscape.com/article/391272-overview> (update: 27 Mei,2011), 16 Jan 2012.
- Knight JA, White-Ryan W. 2008. *Soft-tissue liposarcoma. Salem Heath Cancer*.;4:1408.
- Hanna SA, Qureshi YA, Bayliss L, David LA, O'Donnell P, Judson IR et al. 2008. *Late widespread skeletal metastases from myxoid liposarcoma detected by MRI only*. World J Surg Oncol.; 6:62.
- Binh MBN, Garau XS, GuillouL, Aurias A, Coindre JM. 2006. *Reproducibility of MDM2 and CDK4 staining in soft tissue tumors*. Am J Clin Pathol.; 125:693-7.
- Hatano H, Morita T, Ogose A, Hotta T, Kobayashi H, Honma K.2004. *Well differentiated liposarcoma associated with benign lipoma*. Anticancer Res. 24:1039-44.
- Teo Eu-Leong H. 2011. *Musculoskeletal tumor imaging for staging and treatment planning. Medscape Reference Drugs, Diseases & Procedures*, diunduhdari<http://emedicine.medscape.com/article/399175-overview>(update: 11 April,2011), 16 Jan 2011.
- Rouse RV. 2012. *Myxoid liposarcoma*, diunduh dari http://surgpathcriteria.stanford.edu/softfat/myxoid_liposarcoma/differentialediagnosis.html (update: 8 mei 2011), 15 Jan 2012.
- Brcic L, Jakovcevic A, Vuletic LB, Orlic DSS. 2008. *Pleomorphic liposarcoma of the foot: a case report*. Diagnostic Pathol. 3:15.
- Weaver J, Downs-Kelly E, Goldblum JR, Turner S, Kulkarni S, Tubbs RR et al. 2008. *Flourecence in situ hybridization for MDM2 gene amplification as s diagnostic tool in lipomatous neoplasm*. Mod Pathol. 21:943-9.