

DEDIFFERENTIATED LIPOSARCOMA PAYUDARA

**Poppy M. Lintong
Eddy H. Tambajong**

Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: mplin@yahoo.com

Abstract: Primary liposarcoma of the breast belongs to very rarely found breast tumors, having an incidence of less than 1% of all malignant breast tumors. In general, this liposarcoma rarely or does not spread to axillar lymph nodes. Histopathologically, liposarcoma of the breast is similar to liposarcoma in extremities and other parts of the body. A true liposarcoma of the breast is diagnosed if there is no cystosarcoma phyllodes in the tumor tissues. We reported a 49-year-old female with a huge breast tumor (21x18x15cm), associated with four lymph nodes in the ipsilateral axilla. Histopathological examination of the tumor tissues showed a dedifferentiated liposarcoma, and of the four lymph nodes, as well as reactive hyperplasia with no metastase. Macroscopically, this dedifferentiated liposarcoma, appeared as large multinodular masses ranging in color from yellow to yellow-tan admixed with firm tan-gray areas. Microscopically, it consisted of two components: lipogenic, a well differentiated liposarcoma; and nonlipogenic, dedifferentiated one. These dedifferentiated areas showed a fibrosarcoma, malignant fibrous histiocyoma, and mixoid liposarcoma. Areas of malignant fibrous histiocyoma looked cytologic pleomorphisme, storiform architecture, and multinucleate cells. Foci of mixoid liposarcoma were stained with Alcian blue, and showed positive results.

Keywords: dedifferentiated liposarcoma, breast

Abstrak: Liposarkoma primer pada payudara termasuk salah satu tumor payudara yang sangat jarang dengan insiden d bawah 1% dari semua tumor ganas payudara. Umumnya liposarkoma pada payudara jarang atau tidak menyebar ke kelenjar getah bening aksila. Gambaran histologik liposarkoma pada payudara sama dengan liposarkoma di ekstremitas atau tubuh. Suatu liposarkoma yang sejati pada payudara ditegakkan bilamana gambaran *cystosarcoma phyllodes* tidak ditemukan dalam potongan-potongan jaringan tumor. Kami melaporkan kasus seorang perempuan berusia 49 tahun dengan tumor payudara besar. Gambaran *dedifferentiated liposarcoma* secara makroskopik menunjukkan massa multinoduler besar, warnanya beragam dari kuning, kuning kecoklatan bercampur coklat keabu-abuan. Mikroskopik jaringan tumor terdiri atas dua komponen yaitu pertama, lipogenik, menunjukkan gambaran liposarkoma diferensiasi baik; kedua, nonlipogenik (*dedifferentiated*). Daerah *dedifferentiated* menunjukkan gambaran fibrosarkoma, *malignant fibrous histiocyoma*, dan liposarkoma miksoid. Daerah yang menyerupai *malignant fibrous histiocyoma* menunjukkan gambaran sitologik pleomorfisme, arsitektur storiform, dan sel-sel datia. Foki liposarkoma miksoid telah dipulas dengan *Alcian blue*, hasilnya positif.

Kata kunci: *dedifferentiated liposarcoma*, payudara

Liposarkoma sejati pada payudara sangat jarang terjadi.¹ Insiden sarkoma primer pada payudara hanya kira-kira 0,5% dari semua tumor payudara dan yang paling banyak ialah jenis angiosarkoma.² Lipo-

sarkoma payudara dapat juga berasal dari *cystosarcoma phyllodes (phyllodes tumor)* yang mengalami diferensiasi mesenkimal.^{1,3-5} Untuk membuktikan bahwa liposarkoma sejati adalah primer maka

perlu pengambilan contoh jaringan tumor yang luas sehingga gambaran *phylloides tumor* dengan komponen liposarkoma dapat disingkirkan.¹

Insiden liposarkoma payudara terutama pada usia 26-76 tahun dengan rata-rata usia 49 tahun.³ Beberapa kasus yang telah dilaporkan terjadi pada usia 42 tahun, 52 tahun, 65 tahun, 74 tahun, dan 90 tahun.⁶⁻⁹ Jenis tumor ini lebih sering mengenai perempuan, jarang pada laki-laki.⁵

Pada pemeriksaan klinis, tumor biasanya padat dan berbatas jelas, atau berkapsul. Pertumbuhan tumor lambat dan umumnya tidak disertai perubahan pada kulit maupun pembesaran kelenjar getah bening aksila. Tumor ini jarang ditemukan bilateral.³⁻⁵

Histopatologik dan imunofenotip liposarkoma pada payudara sama dengan liposarkoma di bagian tubuh lainnya.³⁻⁵ Liposarkoma biasanya timbul pada jaringan lunak bagian dalam terutama pada proksimal ekstremitas dan retroperitonium. Umumnya jenis ini cenderung bertumbuh menjadi tumor yang besar.¹¹ Berdasarkan gambaran histologik, liposarkoma terdiri atas beberapa varian, diantaranya liposarkoma diferensiasi baik, miksoid, sel bulat, dan pleomorfik.¹¹⁻¹² Jenis lainnya ialah *dedifferentiated liposarcoma*.¹²⁻¹⁴

Pada liposarkoma diferensiasi baik, sel-sel tumor dikenal sebagai liposit. Sel-sel tumor sering mengandung kromosom batang dan cincin raksasa disebabkan amplifikasi dari daerah 12q14-q15 dan mengandung onkogen MDM2. Pada varian lain kebanyakan sel-sel tumor tidak menunjukkan gambaran adipogenik; namun beberapa sel menunjukkan diferensiasi lemak yang hampir selalu ada, disebut lipoblas yang menyerupai sel lemak janin dan mengandung vakuol-vakuol lemak sitoplasmik berbentuk bulat dengan inti berlekuk.¹² Lipoblas ini merupakan denominasi liposarkoma. Varian miksoid dan sel bulat mempunyai kromosom t(12:t6)(q13:p11) yang tidak normal pada banyak kasus.¹¹ Pada liposarkoma pleomorfik sel-sel tumor lebih banyak,

diferensiasi lebih buruk, serta banyak sel datia dan lipoblas.¹²

Istilah *dedifferentiated liposarcoma* dipakai untuk menunjukkan suatu sarkoma sel spindel nonlipogenik yang terjadi berhubungan dengan liposarkoma diferensiasi baik gradasi rendah. Kebanyakan kasus sarkoma sel spindel dan liposarkoma gradasi rendah ditemukan pada tumor yang sama pada saat diagnosis (*primary dedifferentiated liposarcoma*). Sebagian juga diidentifikasi saat liposarkoma gradasi rendah mengalami rekuren lokal (*secondary dedifferentiated liposarcoma*).¹⁴ Progresi histologik atau *dedifferentiated* menjadi neoplasma gradasi lebih tinggi pertama kali diuraikan oleh Dahlin sebagai suatu komplikasi lanjut dari tumor mesenkimal gradasi rendah termasuk lipomatosis atipikal/liposarkoma diferensiasi baik. Secara tradisional *dedifferentiated liposarcoma* disebut sebagai lipomatosis atipikal/liposarkoma diferensiasi baik dengan daerah-daerah sarkoma gradasi tinggi non lipogenik. Biasanya tumor ini menyerupai suatu fibrosarkoma, atau *malignant fibrous histiocyoma*. Makroskopik *dedifferentiated liposarcoma* menunjukkan massa tumor besar multinoduler, padat, berwarna kuning sampai kuning kecoklatan dan keabu-abuan yang dihubungkan dengan foki *dedifferentiated*. Gambaran mikroskopik terdiri atas dua bagian yaitu komponen lipogenik, menunjukkan lipomatosis atipikal/liposarkoma diferensiasi baik; dan komponen nonlipogenik (*dedifferentiated*).¹³ Kira-kira 90% komponen nonlipogenik (*dedifferentiated liposarcoma*) menunjukkan gambaran fibrosarkoma atau *malignant fibrous histiocyoma* gradasi tinggi (*pleomorphic undifferentiated sarcoma*), dengan atau tanpa gambaran miksoid.^{12,13} Daerah yang menyerupai *malignant fibrous histiocyoma* dapat memperlihatkan gambaran jenis pleomorfik storiform dan miksoid sampai pada bentuk-bentuk radang terutama disertai limfosit.¹³ Berdasarkan profil genomik dan MDM2 serta status CDK4 diduga bahwa *inflammatory malignant fibrous histiocyoma* adalah *dedifferentia-*

ted liposarcoma. Beberapa daerah *dedifferentiated liposarcoma* menyerupai fibrosarkoma gradasi rendah atau fibromatosis, biasanya bersama-sama dengan *dedifferentiated* gradasi tinggi. Fibromatosis atau fibrosarkoma gradasi rendah kadang kadang tampak menyerupai *whorls* dari *meningothelial tumor* seperti meningioma.¹²⁻¹⁴ Gambaran khas dari varian miksoid terdiri atas matriks miksoid, sel-sel tumor uniform, stroma dengan jala-jala kapiler, dan selalu ada sel-sel lipoblas.⁴ Matriks miksoid kaya akan *hyaluronidase-sensitive acid mucopolysaccharides*.¹² Stroma yang kaya asam hyaluronidase (dengan pulasan *alcian blue* positif sensitif hyaluronidase) terdapat di dalam ruang ekstrasel, dan juga dapat ditemukan di dalam sel-sel tumor.¹³

Teknik imunohistokimia dengan pewarnaan lemak dapat membantu diagnosis *dedifferentiated liposarcoma* sebab pulasan lemak ini negatif pada bentuk pleomorfik dan sel bulat sejati, serta positif pada neoplasma jaringan lunak nonlipogenik. Protein S-100 secara konsisten dapat ditemukan pada tumor jaringan lemak jinak dan ganas. Petanda lain yang bisa ditemukan pada *dedifferentiated liposarcoma* ialah MDM2 (juga terdapat pada neoplasma otot polos), dan leptin (*cytokine-like peptide*).¹²

Pengobatan utama *dedifferentiated liposarcoma* payudara ialah mastektomi radikal atau simpel.^{12,13} Metastasis ke kelenjar getah bening aksila belum pernah dilaporkan. Pada *follow-up* sekitar 20 tahun ditemukan 70% penderita tidak mengalami rekuren penyakit, 6% hidup dengan rekuren sistemik, dan 24% meninggal karena metastasis. Rekuren sistemik dan kematian biasanya terjadi setelah dua tahun pasca diagnosis.³ Lokasi tumor, ukuran, dan jenis histologik sangat penting sebagai indikator faktor prognostik.¹² Di antara berbagai faktor prognostik, maka lokasi sangat menentukan. *Dedifferentiated liposarcoma* yang berlokasi di retroperitonium mempunyai prognosis buruk.¹³ Eksisi sempurna tumor beserta pinggir-pinggir bebas tumor perlu dilakukan karena tingginya

frekuensi metastasis ke bagian tepi yang tidak beraturan.^{4,5}

LAPORAN KASUS

Seorang perempuan berusia 48 tahun dengan tumor yang sangat besar pada payudara kiri. Hasil pemeriksaan histopatologik di Pusat Diagnostik Patologi Anatomi Manado menunjukkan jaringan tumor payudara berukuran 21x18x15 cm yang sebagian diliputi kulit coklat kehitaman. Pada irisan tumor tampak padat, warna putih kekuningan, kuning kecoklatan dan keabu-abuan, serta berlobi (Gambar 1). Selain tumor, juga terdapat kelenjar getah bening aksila yang terdiri atas empat potong jaringan, masing-masing berukuran 2x1,5x1cm, tampak padat, kenyal dan berwarna kuning kecoklatan. Gambaran mikroskopik jaringan tumor beragam dan terdiri atas dua bagian. Yang pertama, komponen lipogenik, menunjukkan liposarkoma diferensiasi baik dengan diantaranya terlihat fokus-fokus nekrosis (Gambar 2). Yang kedua merupakan komponen nonlipogenik atau *dedifferentiated*, dan terdiri atas berbagai macam komponen yaitu gambaran fibrosarkoma (Gambar 3), *malignant fibrous histiocytoma* (Gambar 4), dan liposarkoma miksoid (Gambar 5). Pulasan *alcian blue* memberikan hasil positif jaringan miksoid (Gambar 6).

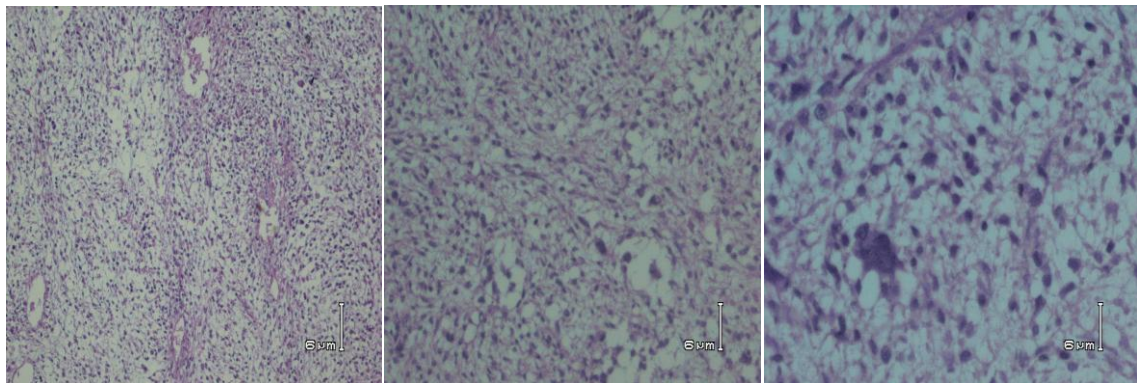
BAHASAN

Liposarkoma primer pada payudara merupakan salah satu tumor payudara yang sangat jarang. Kadang-kadang ditemukan transformasi liposarkomatosa pada tumor *phylloides* tetapi hal ini bukan liposarkoma primer.^{1,15} Pada kasus ini, liposarkoma adalah primer pada payudara karena pada semua potongan jaringan tidak ditemukan gambaran tumor *phylloides*.

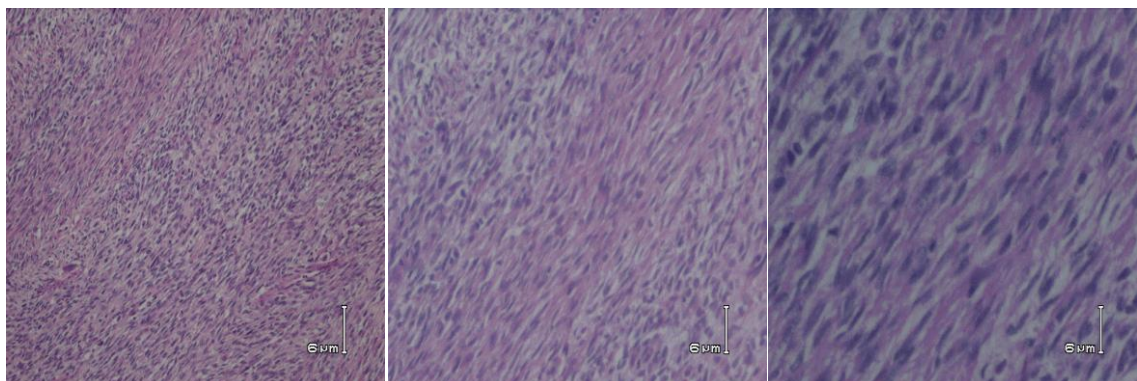
Secara makroskopik tumor ini sangat besar (Gambar 1) sehingga dapat diinterpretasi sebagai *phylloides tumor*, namun pada pemeriksaan mikroskopik gambaran tumor *phylloides* tidak ditemukan pada semua potongan jaringan tumor.



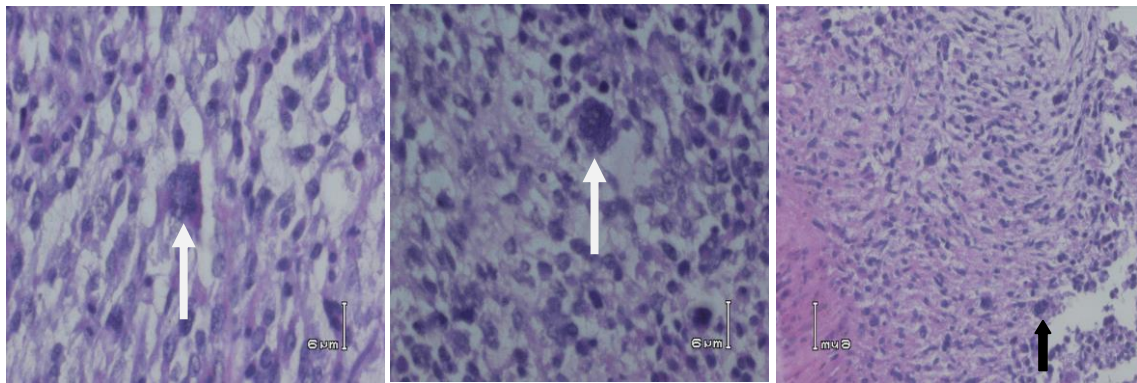
Gambar 1. Gambaran makroskopik tumor payudara, massa tumor padat, besar warna putih kekuningan, kecoklatan dan keabu-abuan. Pada irisan tampak massa tumor berbatas jelas, dan berlobi.



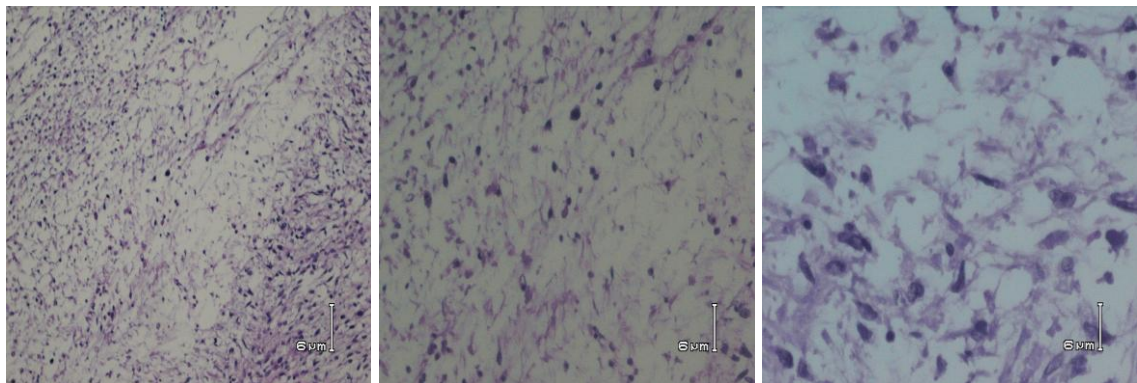
Gambar 2. Gambaran mikroskopik komponen lipogenik menunjukkan liposarkoma diferensiasi baik. Sel-sel masih dikenal sebagai liposit, ukuran bervariasi dan sebagian inti sel besar hiperkromatik (lipoblas).



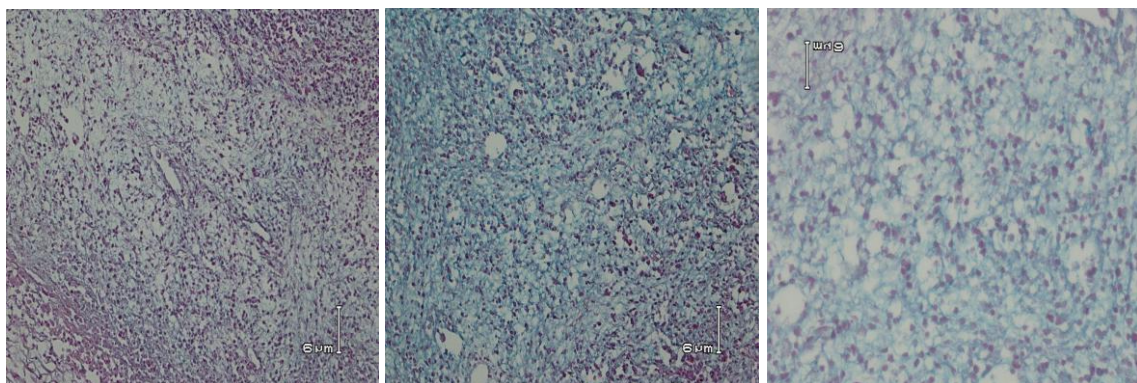
Gambar 3. Gambaran mikroskopik komponen nonlipogenik (*dedifferentiated*) menunjukkan gambaran fibrosarkoma. Jaringan hiperseluler terdiri sel-sel bentuk spindle dengan inti hiperkromatik yang tersusun seperti gambaran *herring-bone fashion*.



Gambar 4. Gambaran mikroskopik komponen nonlipogenik (*dedifferentiated*) menunjukkan gambaran *malignant fibrous histiocyotom*. Terdiri dari sel-sel pleomorfik dengan inti hiperkromatik kasar, sel-sel datia (panah putih), dan sel-sel yang tersusun storiform (panah hitam).



Gambar 5. Gambaran mikroskopik komponen nonlipogenik (*dedifferentiated*) menunjukkan gambaran liposarkoma miksoid. Sel-sel tumor berbentuk bulat, kecil, oval dan spindel dengan matriks miksoid.



Gambar 6. Gambaran mikroskopik komponen nonlipogenik (*dedifferentiated*) menunjukkan gambaran liposarkoma miksoid dengan pulasan *Alcian blue* positif.

Gambaran histopatologik pada kasus ini menunjukkan bukan hanya liposarkoma diferensiasi baik (Gambar 2), tetapi juga terdapat banyak gambaran lain seperti fibrosarkoma (Gambar 3), *malig-*

nant fibrous histiocyotoma (Gambar 4), dan liposarkoma miksoid (Gambar 5 dan 6). Sesuai kepustakaan, diagnosis ditegakkan sebagai *dedifferentiated liposarcoma*.

Gambaran histopatologik liposarko-

ma payudara sama dengan liposarkoma di bagian tubuh lainnya.³⁻⁵ Pada 90% kasus, *dedifferentiated liposarcoma* menunjukkan gambaran liposarkoma gradasi tinggi atau *malignant fibrous histiocyoma*.¹³ Pada kasus ini, gambaran fibrosarkoma menunjukkan fibrosarkoma gradasi rendah karena gambaran histo-patologik jaringan tumor terdiri dari sel-sel bentuk spindle dengan sitoplasma sedikit, dan sel-sel tersusun dalam bentuk fasikel membentuk gambaran *herring-bone* klasik sedangkan gambaran mitosis tidak terlihat. Sebaliknya gambaran fibrosarkoma gradasi tinggi yang mestinya memperlihatkan sel-sel lebih pleomorfik, inti hiperkromatik dan banyak mitosis, tidak dijumpai pada kasus ini. Gambaran *malignant fibrous histiocyoma* pada kasus ini sesuai dengan kepustakaan yaitu terdiri atas sel-sel pleomorfik, inti hiperkromatik kasar, sebagian sel-sel tersusun storiform, dan diantaranya terdapat sel-sel datia *bizarre*.^{11,13} Gambaran liposarkoma miksoid terlihat pada kasus ini dan terdiri atas sel-sel berbentuk bulat dan segitiga dengan latar belakang stroma miksoid dan pulasan *alcian blue* memberi hasil positif.¹³

Secara sitogenetik, *dedifferentiated liposarcoma* dihubungkan dengan liposarkoma gradasi rendah. Walaupun tumor ini dapat menunjukkan kariotipik kompleks serupa dengan *undifferentiated sarcoma* seperti *malignant fibrous histiocyoma*, namun terbanyak *dedifferentiated liposarcoma* menunjukkan kromosom cincin yang khas pada liposarkoma diferensiasi baik.¹⁴ Liposarkoma miksoid secara sitogenetik ditandai oleh translokasi *reipocal* t(12,16)(q13;p11).¹²

Pengobatan pada kasus ini yaitu mastektomi radikal merupakan tindakan pengobatan terbaik.¹⁶ Dari tiga kasus liposarkoma primer yang dilakukan eksisi lokal, setelah *follow-up* ternyata dua kasus tidak menunjukkan rekuren, sedangkan satu kasus dengan penyebaran ke paru-paru.¹⁵ Tidak terdapat penyebaran ke kelenjar getah bening aksila. Pada kasus ini, dari keempat kelenjar getah bening

aksila yang diperiksa tidak ditemukan tanda-tanda penyebaran. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa penyebaran ke kelenjar getah bening aksila jarang atau tidak ada.⁵ Meskipun tumor ini jarang menyebar ke kelenjar getah bening aksila, eksisi luas perlu dilakukan karena tumor cenderung menyebar ke bagian tepi yang tidak beraturan.^{4,5}

SIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus liposarkoma primer payudara pada seorang perempuan berusia 48 tahun dengan hasil pemeriksaan histopatologik *dedifferentiated liposarcoma* tanpa penyebaran ke kelenjar getah bening aksila.

Dedifferentiated liposarcoma sejati pada payudara termasuk kasus yang sangat jarang terjadi. Massa tumor yang besar secara klinis sulit dibedakan dengan tumor *phylloides*. Oleh karena itu pengambilan contoh jaringan yang banyak dan luas harus dilakukan untuk menyingkirkan gambaran tumor *phylloides*.

Meskipun penyebaran ke kelenjar getah bening aksila jarang atau tidak ada, namun eksisi sempurna tumor serta pinggir-pinggir bebas tumor perlu dilakukan karena frekuensi rekuren tinggi pada bagian tepi tumor yang tidak beraturan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Azzopardi JG, Ahmed A, Milles RR. Problems in Breast Pathology. London: WB Saunders Company; 1979.
2. Connolly JL, Jacobs TW. The breast. In: Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, LiVolsi VA, Wick MR, editors. Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology Vol. 1 (Fourth Edition). Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006; p. 485.
3. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology (Third Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
4. Moinfar F. Essentials of Diagnostic Breast Pathology. A practical approach.

- Berlin: Springer-Verlag, 2007.
5. **Tavassoli FA, Devilee P.** Pathology & Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. WHO-OMS. Geneva: IARC Press Lyon, 2003. p. 96-97.
 6. **Rasmussen J, Helle J.** Liposarcoma of the breast, case report and review of the literature. *Virchows Arch. A.Path.Anat. and Histol.* 1979;385:117-24.
 7. **Kanemoto K, Nakamura T, Matsugama S, Akai M, Muratani M.** Liposarcoma of the breast, review of the literature and a report of a case. *Japanese Journal of Surgery.* 1981;11(5):381-4.
 8. **Fellah L, Debehogne M, Mouedden El J, Akle N, Berliere M, Galant C, Leconte.** Breast liposarcoma, Article in French. *JBR-BTR.* 2010;93(6):299-301.
 9. **Mazaki T, Tanak T, Suenaga Y, Tomioka K, Takayama T.** Liposarcoma of the breast: a case report and review of the literature. *Int Surg.* 2002;87(3):164-70.
 10. **Parikh BC, Ohri A, Desay MY, Pandya SJ, Dave RI.** Liposarcoma of the breast – a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2007;28(5):425-7.
 11. **Rosenberg AE.** Bones, joints and soft tissue tumors. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases (Eight Edition). Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J C, editors. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010; p. 1250.
 12. **Rosai J.** Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Volume 1 (Ninth Editon). London: Mosby, 2004; p. 1833, 2279-85.
 13. **Weiss SW, Goldblum JR.** Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors (Fifth Edition). Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008.
 14. **Montgomery E.** Soft tissue tumors. In: Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, LiVolsi VA, Wick MR, editors. Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology Vol. 1 (Fourth Edition). Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006; p. 343-345.
 15. **Haagensen CD.** Diseases of the Breast (Third Edition). Philadelphia: WB Saunders, 1986. p.317-337.