



UNIVERSITAS INDONESIA

**HUBUNGAN ANTARA NILAI AgNOR DENGAN DERAJAT
KEGANASAN HISTOLOGIK DAN SUBTIPE
LIPOSARKOMA JARINGAN LUNAK**

HERIAWATY HIDAJAT
NPM. 3193150045

FAKULTAS KEDOKTERAN
1999

**HUBUNGAN ANTARA NILAI AgNOR DENGAN DERAJAT
KEGANASAN HISTOLOGIK DAN SUBTIPE LIPOSARKOMA
JARINGAN LUNAK**

HERIAWATY HIDAJAT

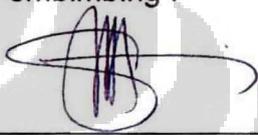
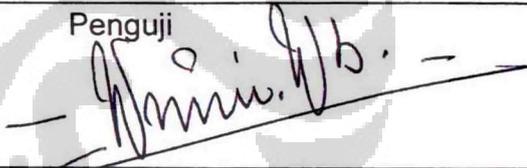
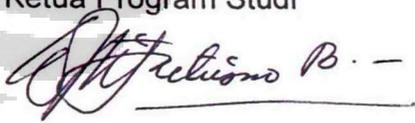
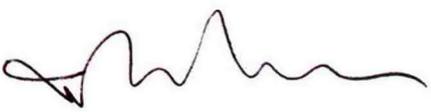
**SKRIPSI PROGRAM STUDI PATOLOGI ANATOMIK
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
BIDANG STUDI ILMU KEDOKTERAN**

**BAGIAN PATOLOGI ANATOMIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA
1999**

HUBUNGAN ANTARA NILAI AgNOR DENGAN DERAJAT KEGANASAN
HISTOLOGIK DAN SUBTIPE LIPOSARKOMA JARINGAN LUNAK

oleh
Heriawaty Hidajat

Telah disetujui :

| | |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Saukani Gumay, Dr, SpPA | Pembimbing I  |
| Sutjahjo Endardjo, Dr, MSc, SpPA | Pembimbing II  |
| Wagini AM Halimun, Dr, SpPA | Penguji  |
| Achmad Tjarta, Prof, Dr, SpPA | Penguji  |
| Esti Soetrisno, Dr, SpPA | Ketua Program Studi  |
| Nuryati Chairani Siregar, Dr, SpPA, MS, PhD | Sekretaris Program Studi  |
| Mpu Kanoko, Dr, SpPA, PhD | Kepala Bagian Patologi Anatomik FKUI / RSUPNCM  |

Telah diajukan untuk dinilai, dan disetujui untuk diterima sebagai skripsi untuk persyaratan penyelesaian pendidikan pada program studi :

PATOLOGI ANATOMIK

Para penilai : 1. Dr. H. Mpu Kanoko, SpPA, PhD.
2. Dr. Esti Soetrisno B, SpPA.
3. Dr. Nuryati Chairani Siregar, SpPA, MS, PhD.
4. Dr. Saukani Gumay, SpPA.
5. Dr. Sutjahjo Endardjo, SpPA, MSc.
6. Dr. H. Wagini A.M. Halimun, SpPA.
7. Prof. Dr. H. Achmad Tjarta, SpPA.

Jakarta, 10 Agustus 1999

PROGRAM STUDI PATOLOGI ANATOMIK
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA

Ketua,

Sekretaris,

Dr. Esti Soetrisno B, SpPA.
NIP. 130 344 926

Dr. Nuryati Chairani Siregar, SpPA, MS, PhD.
NIP. 130 810 267

Nama : Heriawaty Hidayat
Perguruan tinggi :
Universitas Indonesia
Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Anatomik
FKUI / RSUPNCM

Tanggal : 10 Agustus 1999
Tempat : Jakarta

Judul : HUBUNGAN ANTARA NILAI AgNOR DENGAN DERAJAT KEGANASAN HISTOLOGIK DAN SUBTIPE LIPOSARKOMA JARINGAN LUNAK.

Ruang lingkup dan cara penelitian : Telah dilakukan studi retrospektif terhadap 31 kasus liposarkoma dari RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, RS. Islam dan RS. Sumber Waras dalam kurun waktu 1989 – 1998. Ditentukan derajat keganasan histologik dan subtipe liposarkoma. Selanjutnya dicari hubungan antara nilai AgNOR dengan derajat keganasan histologik dan subtipe liposarkoma.

Hasil dan kesimpulan : Dari 31 kasus liposarkoma, didapatkan 15 kasus (48,4%) adalah subtipe miksoid, 6 kasus (19,4%) subtipe pleomorfik, 5 kasus (16,1%) subtipe berdiferensiasi baik, 3 kasus (9,7%) subtipe sel bulat dan 2 kasus (6,4%) subtipe dediferensiasi. Dari 15 kasus subtipe miksoid didapatkan 8 kasus miksoid tipikal, 3 kasus miksoid transisi dan 4 kasus miksoid campuran dengan sel bulat. Dari hasil penghitungan *grade* didapatkan 14 kasus (45,2%) tergolong *grade* 1, 7 kasus (22,6%) *grade* 2 dan 10 kasus (32,2%) *grade* 3. Dari 31 kasus liposarkoma hanya 27 kasus yang berhasil dihitung jumlah butir AgNORnya. Hasil uji statistik menunjukkan hubungan bermakna ($p < 0,05$) antara derajat keganasan histologik dengan jumlah AgNOR meskipun pada *grade* 1 dengan *grade* 2 tidak didapatkan perbedaan bermakna. Penghitungan uji statistik terhadap subtipe histologik dengan jumlah AgNOR tidak didapatkan hubungan bermakna ($p > 0,05$). Penelitian ini menyimpulkan bahwa pulasan AgNOR dapat digunakan sebagai penunjang dalam menentukan derajat keganasan histologik liposarkoma jaringan lunak.

Name : Heriawaty Hidayat
Institution :
Specialist training in Anatomical Pathology
at Medical School, University of Indonesia

Date : August 10, 1999
Location : Jakarta

Title : CORRELATION BETWEEN AgNOR COUNT WITH HISTOLOGICAL GRADING AND SUBTYPE SOFT TISSUE LIPOSARCOMA.

Scope and method of study : The retrospective study reviewed 31 cases of liposarcoma obtained from the Cipto Mangunkusumo Hospital, Islamic Hospital and Sumber Waras Hospital within period of 1989 to 1998. Histological grading and subtyping were determined. AgNOR staining we performed and evaluated to see the correlation between the AgNOR score with histological grading and subtyping.

Result and conclusions : The 31 cases of liposarcoma were subclassified into myxoid subtype (48,4%/ 15 cases), pleomorphic (19,4%/ 6 cases), well differentiated (16,1%/5 cases), round cell (9,7%/ 3 cases) and dedifferentiated (6,4%/ 2 cases). Evaluation of 15 cases myxoid subtype, showed 8 cases of typical myxoid, 3 cases of transitional and 4 cases of mixed myxoid and round cell liposarcoma. Fourteen (45,2%) of the cases were classified as low grade (G₁), 7 (22,6%) as of medium degree (G₂) and 10 (32,2%) as high grade malignant (G₃) neoplasm. Among 31 cases, AgNOR granules can be counted in only 27 cases. The statistical analysis showed significant correlation between grading and AgNOR count eventhough no difference between AgNOR count in grade 1 and in grade 2. The histological subtype showed no correlation with AgNOR counting statistically. These findings suggest that assessment of histologic grading of soft tissue liposarcoma could be made effectively by the aid of AgNOR staining.

Key words : liposarcoma subtype, grading, AgNOR count.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan karunia yang telah dilimpahkan kepada saya sehingga pada akhirnya saya berhasil menyelesaikan pendidikan dalam bidang Patologi Anatomik.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan penghargaan dan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan sumbangsuhnya. Pertama kepada Prof. Dr. H. Achmad Tjarta, SpPA, sebagai Kepala Bagian Patologi Anatomik FKUI yang terdahulu dan Dr.H. Mpu Kanoko, SpPA, PhD, sebagai Kepala Bagian Patologi Anatomik FKUI yang sekarang. Atas prakarsa beliauulah maka saya memperoleh kesempatan untuk mengikuti pendidikan keahlian di bidang ini. Terima kasih yang sebesar-besarnya saya sampaikan atas semua petunjuk, bimbingan dan dorongan yang telah diberikan selama saya menjalankan pendidikan.

Terima kasih dan penghargaan saya sampaikan kepada Dr. Esti Soetrisno, SpPA dan Dr. Nuryati Chairani Siregar, SpPA, MS, PhD selaku Ketua Program Studi dan Sekretaris Program Studi PPDS-I Patologi Anatomik, serta kepada semua pihak penyelia yang telah memberikan bekal ilmu yang sangat berguna terutama dalam bidang Patologi Anatomik.

Kepada Dr. Saukani Gumay, SpPA dan Dr. Sutjahjo Endardjo, SpPA, MS selaku pembimbing dalam penelitian ini, rasa terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan atas jerih payah dan kesabaran dalam memberikan pengarahan, dorongan dan petunjuk yang berharga sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.

Kepada Dr. H. Wagini A.M. Halimun, SpPA dan Prof. Dr. H. Achmad Tjarta, SpPA selaku penguji, beribu terima kasih saya sampaikan atas semua petunjuk maupun koreksi yang berguna untuk penyempurnaan skripsi ini.

Kepada Dr. Wirasmi Marwoto dan semua guru saya, ungkapan terima kasih yang setulusnya saya sampaikan atas semua dorongan, nasihat dan pengertian yang diberikan disaat saya putus asa menghadapi masa-masa sulit.

Kepada para sejawat peserta program studi yang merupakan rekan senasib baik dalam suka maupun duka, terima kasih atas kerjasama yang telah terbina selama ini, mudah-mudahan kerjasama yang baik ini dapat terus dipertahankan.

Rasa terima kasih saya sampaikan kepada Dr. Alex Tandian, SpPA dan Dr. Budiana Tanurahardja, SpPA beserta staf dalam pembuatan foto miroskopik dan slaid. Juga kepada segenap karyawan Laboratorium Histokimia dan Kamar Pulas yang telah bersedia meluangkan waktu, tempat dan tenaga, saya mengucapkan banyak terima kasih.

Khusus kepada suami dan anak-anak saya yang tercinta, terima kasih yang tak terhingga atas semua perhatian, pengertian, dorongan dan pengorbanan yang telah diberikan selama menyelesaikan pendidikan ini. Juga kepada orang tua dan segenap keluarga yang selalu mencurahkan perhatian dan memberikan dorongan.

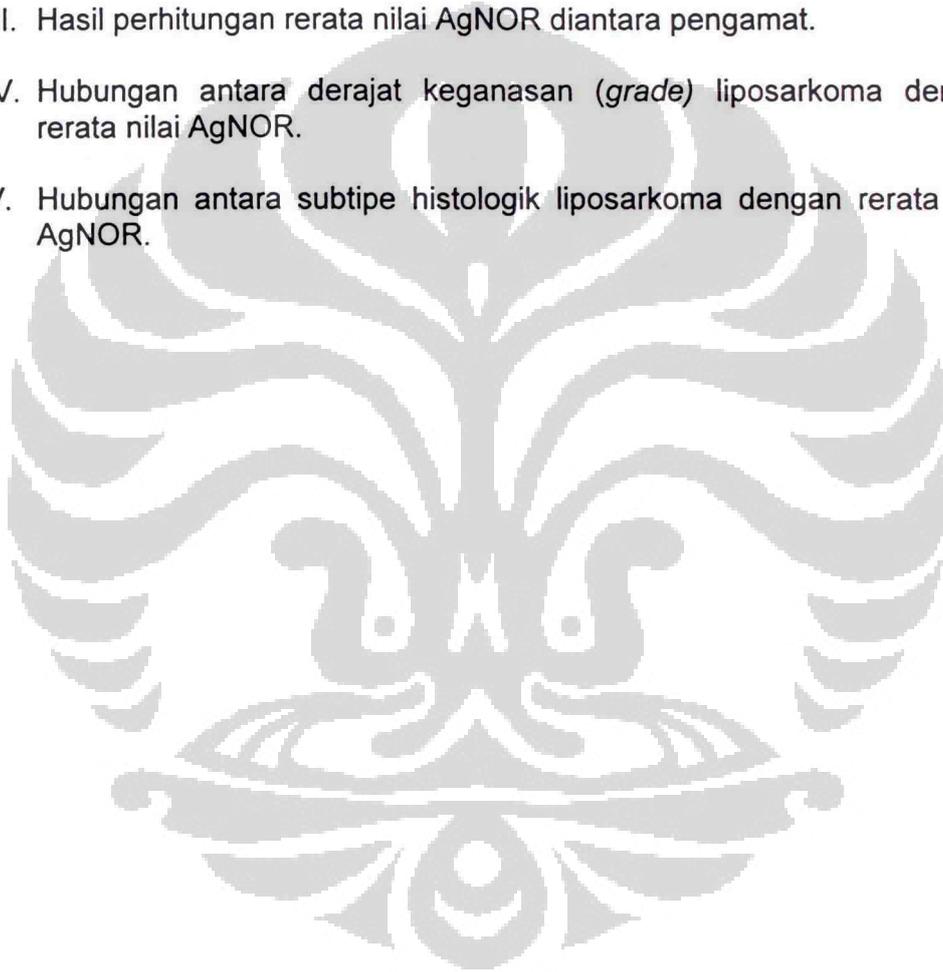
Akhir kata saya ingin memohon maaf kepada semua pihak atas segala kekurangan dan kesalahan yang telah saya perbuat selama ini. Semoga Tuhan memberikan berkat dan rahmat-Nya atas segala budi baik yang telah diberikan berbagai pihak kepada saya. Mudah-mudahan bekal ilmu yang telah saya dapatkan ini dapat berguna bagi bangsa, negara dan tanah air.

DAFTAR ISI

| | |
|----------------------------------------------------------|-----|
| DAFTAR ISI | iii |
| DAFTAR TABEL | iv |
| DAFTAR LAMPIRAN | v |
| DAFTAR GAMBAR | vi |
| BAB I. PENDAHULUAN | 1 |
| BAB II. TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| A. Liposarkoma | 5 |
| 1. Batasan | 5 |
| 2. Kecepatan | 5 |
| 3. Letak | 7 |
| 4. Gambaran klinik | 7 |
| 5. Etiologi | 8 |
| 6. Radiologi | 9 |
| 7. Gambaran makroskopik | 10 |
| 8. Gambaran mikroskopik | 10 |
| 9. Histokimia dan imunohistokimia | 15 |
| 10. Penentuan derajat keganasan histologik | 16 |
| 11. Stadium klinik | 19 |
| 12. Diagnosis banding | 21 |
| 13. Terapi | 22 |
| B. Sel dan biologi molekular | 23 |
| 1. Nukleolus dan <i>nucleolar organizer region</i> (NOR) | 23 |
| 2. Nukleolus dan siklus sel | 26 |
| C. Pulasan AgNOR | 27 |
| D. Kerangka Teori | 30 |
| BAB III. BAHAN DAN CARA KERJA | 31 |
| BAB IV. HASIL | 36 |
| BAB V. PEMBAHASAN | 43 |
| BAB VI. RINGKASAN DAN KESIMPULAN | 49 |
| DAFTAR RUJUKAN | 52 |

DAFTAR TABEL

- Tabel I. Distribusi 31 penderita liposarkoma menurut jenis kelamin, umur, letak dan ukuran tumor serta subtipe histologik.
- Tabel II. Sebaran derajat keganasan pada subtipe liposarkoma.
- Tabel III. Hasil perhitungan rerata nilai AgNOR diantara pengamat.
- Tabel IV. Hubungan antara derajat keganasan (*grade*) liposarkoma dengan rerata nilai AgNOR.
- Tabel V. Hubungan antara subtipe histologik liposarkoma dengan rerata nilai AgNOR.



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Tabel induk data penelitian
- Lampiran 2. Nilai AgNOR pada masing-masing kelompok *grade*
- Lampiran 3. Nilai AgNOR pada masing-masing kelompok subtipe
- Lampiran 4. Perhitungan statistik tabel 3 (Test kemaknaan rerata nilai AgNOR diantara pengamat)
- Lampiran 5. Perhitungan statistik tabel 4 (Test kemaknaan perbedaan rerata nilai AgNOR dengan derajat keganasan/*grade*)
- Lampiran 6. Perhitungan statistik tabel 5 (Test kemaknaan perbedaan rerata nilai AgNOR dengan subtipe liposarkoma)

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1. Nukleolus dan *nucleolar organizer region* (NOR)
- Gambar 2. Nukleolus dan siklus sel
- Gambar 3. AgNOR tipe I dan tipe II
- Gambar 4. Hubungan nilai AgNOR dengan *grade*
- Gambar 5. Hubungan nilai AgNOR dengan sub tipe histologik
- Gambar 6. Liposarkoma miksoid (HE 264 x)
- Gambar 7. Liposarkoma transisi (HE 264 x)
- Gambar 8. Liposarkoma sel bulat (HE 528 x)
- Gambar 9. Liposarkoma pleomorfik (HE 528 x)
- Gambar 10. Gambaran rabdomiosarkoma pada liposarkoma dediferensiasi (HE 528 x)
- Gambar 11. Pulasan AgNOR pada *grade* 1 (1320 x)
- Gambar 12. Pulasan AgNOR pada *grade* 2 (1320 x)
- Gambar 13. Pulasan AgNOR pada *grade* 3 (1320 x)

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Liposarkoma merupakan salah satu sarkoma jaringan lunak yang tersering dijumpai pada orang dewasa.¹ Liposarkoma diklasifikasikan ke dalam lima subtipe histologik yaitu berdiferensiasi baik, miksoid, sel bulat, dediferensiasi dan pleomorfik.^{1,2} Varian miksoid merupakan subtipe histologik yang tersering. Liposarkoma miksoid dan berdiferensiasi baik umumnya tergolong derajat keganasan rendah. Beberapa penelitian memperlihatkan liposarkoma miksoid dan berdiferensiasi baik memiliki prognosis yang lebih baik daripada subtipe lainnya, dengan didapatkannya angka kemungkinan bermetastasis yang lebih kecil dan ketahanan hidup yang lebih baik dibandingkan dengan subtipe lainnya.^{3,4,5}

Berbagai penelitian akhir-akhir ini menyatakan bahwa liposarkoma jenis sel bulat sebenarnya merupakan liposarkoma miksoid yang berdiferensiasi buruk karena kedua subtipe tersebut seringkali ditemukan bersama-sama dalam satu tumor.^{6,7} Hal ini didukung oleh penelitian secara sitogenetik yang memperlihatkan translokasi kromosom yang sama yaitu t(12;16) (q13;p11) pada liposarkoma miksoid dan sel bulat.^{8,9} Kilpatrick dan kawan-kawan⁶ menyatakan bahwa ditemukannya lebih dari 25% daerah diferensiasi sel bulat pada liposarkoma miksoid secara bermakna berhubungan dengan prognosis buruk subtipe tersebut. Penelitian Smith dan kawan-kawan⁷ bahkan menemukan angka kematian dan metastasis yang lebih tinggi pada

liposarkoma miksoid yang memperlihatkan daerah diferensiasi sel bulat lebih dari 5%.

Gambaran histologik liposarkoma yang bervariasi serta adanya campuran liposarkoma berdiferensiasi baik dan buruk dalam satu tumor menyulitkan penentuan subklasifikasi dan derajat keganasan, yang pada akhirnya terkadang sulit meramalkan prognosis tumor tersebut secara tepat. Kesulitan didalam menentukan subklasifikasi dan derajat keganasan terlihat pada penilaian liposarkoma campuran, misalnya liposarkoma miksoid dengan sel bulat maupun daerah transisi atau diferensiasi awal dari sel bulat.⁷ Daerah transisi tersebut ditandai oleh daerah hiperseluler yang biasanya terletak di sekitar pembuluh darah atau di bagian tepi tumor.

Berdasarkan berbagai penelitian menggunakan analisa multivariat terhadap angka kejadian metastasis dan ketahanan hidup, menentukan derajat keganasan (*grading*) yang mencerminkan sifat agresivitas, merupakan faktor terpenting untuk menilai prognosis. Derajat keganasan ditentukan oleh berbagai parameter histologik antara lain derajat diferensiasi, jumlah mitosis, luas nekrosis, selularitas dan jenis serta subtipe histologik.^{10,11,12} Di klinik untuk meramalkan prognosis sarkoma jaringan lunak yang sangat berarti ialah menentukan stadiumnya. Penentuan stadium, digunakan cara yang dikemukakan oleh American Joint Committee of Cancer (AJCC), didasarkan atas *grading* dan ukuran tumor.¹³ Coindre¹¹ menyatakan bahwa gabungan antara derajat keganasan dengan kedalaman tumor merupakan faktor penentu prognostik terpenting. Menilai derajat keganasan tidak selalu mudah dilakukan, terutama bila sediaan berasal dari jaringan biopsi yang kecil. Perlu

diketahui bahwa evaluasi berbagai parameter histologik secara umum sangat bergantung pada pemilihan sediaan, densitas sel tumor dan fiksasi. Sebagai contoh ialah penghitungan jumlah mitosis meskipun objektif, namun tergantung pada ketebalan potongan jaringan, pemilihan lapangan pandang dan ketepatan pengenalan gambaran mitosis yang sering dikelirukan dengan *karyorhexis*. Selain itu penghitungan jumlah mitosis tidak selalu selaras artinya, misalnya liposarkoma sel bulat memperlihatkan sedikit jumlah mitosis namun mempunyai sifat agresif.

Beberapa peneliti melaporkan bahwa pulasan perak untuk *nucleolar organizer regions* (AgNORs) merupakan metoda sederhana dan bermakna, serta lebih objektif untuk menentukan aktivitas proliferasi sel tumor.^{14,15,16} Ukuran dan jumlah AgNOR di dalam inti sel mencerminkan aktivitas transkripsi rDNA yang dapat digunakan untuk membedakan antara lesi hiperplastik dan *borderline* dengan tumor ganas. Hal ini telah dibuktikan dalam berbagai penelitian dengan maksud tersebut diatas pada lesi di prostat¹⁷, payudara¹⁸, serviks¹⁹, kelenjar liur²⁰, epitel lambung²¹, sel melanoma²², karsinoma sel basal²³, limfoma²⁴ dan sarkoma jaringan lunak²⁵. Akhir-akhir ini berkembang beberapa teknologi baru seperti imunohistokimia, *flow cytometry* dan biologi molekuler yang dipakai untuk menentukan indikator guna meramalkan prognosis yang lebih tepat. Tetapi teknik tersebut selain mahal juga tidak mudah dilakukan.^{26,27}

AT

Maaf, penelitian
 berbagai histol
 (Coridre) bagian
 akan umum atau?
 Grade → tidak di jumlah pd
 awal

B. Rumusan masalah

Prognosis liposarkoma sulit diramalkan dengan tepat oleh karena secara histopatologik memiliki gambaran morfologik bervariasi serta terdapat bentuk-bentuk campuran antara yang berderajat keganasan tinggi dan rendah.

Penentuan stadium klinik bergantung pada derajat keganasan histologik (*grade*) yang mempunyai beberapa kelemahan.

C. Tujuan

Tujuan umum penelitian ini ialah untuk mengetahui gambaran aspek klinik sub tipe liposarkoma dan derajat keganasan penderita yang berasal dari RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, RS. Islam dan RS. Sumber Waras.

Tujuan khusus penelitian ini ialah untuk melihat kegunaan nilai AgNOR sebagai indikator keganasan histologik dan sub tipe liposarkoma jaringan lunak.

D. Hipotesis

Peningkatan jumlah butir AgNOR per inti sejalan dengan derajat keganasan histologik liposarkoma.

Peningkatan jumlah butir AgNOR per inti sesuai dengan sub tipe liposarkoma yang diduga memiliki derajat keganasan tinggi.

E. Manfaat penelitian

Manfaat penelitian ini adalah penggunaan nilai pulasan AgNOR sebagai indikator prognostik liposarkoma jaringan lunak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Liposarkoma

1. Batasan

Liposarkoma merupakan salah satu sarkoma jaringan lunak tersering pada orang dewasa. Pembagian liposarkoma mulai dari berdiferensiasi baik yang menyerupai lipoma, miksoid sampai yang sangat seluler atau pleomorfik. Bentuk yang lebih berdiferensiasi mencerminkan tahapan perkembangan ke arah lemak normal sedangkan bentuk yang kurang berdiferensiasi mungkin menyerupai gambaran sarkoma lainnya sehingga diagnosa sulit ditegakkan tanpa ditemukannya *lipoblast*.^{1,2} Dikatakan juga bahwa sifat biologik dari liposarkoma berhubungan erat dengan gambaran mikroskopiknya. Liposarkoma yang berdiferensiasi buruk seringkali bersifat agresif dan cenderung untuk rekuren atau metastasis.^{3,4,5}

Lokasi, ukuran, usia, gambaran radiologik dan klinik berperan dalam menentukan diagnosa liposarkoma. Selain itu penentuan subtype histologik dan derajat diferensiasi penting untuk meramalkan prognosis dan penentuan rancangan terapi yang tepat.^{1,3,4,5}

2. Kekerapan

Liposarkoma termasuk tumor ganas tersering diantara berbagai sarkoma jaringan lunak. Menurut laporan Tjarta dan Gumay²⁸ tumor ini menduduki peringkat

keempat (10,4%) dari seluruh sarkoma jaringan lunak setelah *rhabdomyosarcoma*, *malignant fibrous histiocytoma* dan *malignant peripheral nerve sheath tumor*. Liposarkoma miksoid merupakan subtipe tersering yaitu 52,4% dari seluruh kasus liposarkoma. Berdasarkan data patologi di Bagian Patologi Anatomi FKUI/RSUPNCM dari tahun 1991 sampai dengan tahun 1994 tercatat 15 kasus (8,6%) liposarkoma dari 175 kasus sarkoma jaringan lunak.²⁹

Di Amerika Serikat angka kejadian liposarkoma adalah 9% dari seluruh sarkoma jaringan lunak.³⁰

Liposarkoma lebih sering ditemukan pada orang dewasa dengan angka kejadian tertinggi antara usia dekade ke 4 dan ke 6. Meskipun demikian tidak ada batasan usia yang pasti, usia tertua yang pernah dilaporkan adalah 87 tahun dan usia termuda adalah 8 bulan sedangkan usia rata-rata adalah 53 tahun. Usia juga berhubungan dengan lokasi anatomik dari tumor, tumor yang letaknya di retroperitoneum biasanya timbul pada liposarkoma yang umurnya 5 sampai 10 tahun lebih tua dibandingkan penderita dengan tumor di ekstremitas. Hal ini mungkin disebabkan oleh karena liposarkoma yang letaknya di retroperitoneum ditemukan pada stadium yang lebih lanjut. Selain itu dikatakan juga bahwa subtipe yang berdiferensiasi baik dan pleomorfik ditemukan pada penderita yang lebih tua usianya dibandingkan dengan subtipe miksoid dan sel bulat.^{1,3,4,5}

Seperti pada sarkoma jaringan lunak lainnya, angka kejadian pada laki-laki lebih sering (55%-61%) dibandingkan pada wanita. Kepustakaan menyebutkan bahwa pada liposarkoma tidak terdapat perbedaan ras maupun distribusi geografi tertentu.^{1,4}

3. Letak

Tempat predileksi utama adalah ekstremitas terutama paha dan retroperitoneum. Tempat lainnya adalah daerah inguinal/paratestis, dinding dada, payudara, mediastinum, omentum dan mesenterium. Kadang-kadang juga ditemukan di daerah kepala dan leher, termasuk rongga mulut, laring, orbita serta usus besar dan kecil juga tangan dan kaki. Tumor pada ekstremitas bawah biasanya letaknya dalam terutama di otot kuadrisep dan fossa poplitea. Retroperitoneum yang merupakan tempat kedua tersering menempati 15% sampai 20% dari seluruh liposarkoma. Liposarkoma yang terletak didaerah ini umumnya berukuran lebih besar daripada yang terletak di daerah paha. Kadang tumor dapat berukuran sangat besar dan dapat mendesak ginjal serta menekan ureter.^{1,3,4,5}

4. Gambaran klinik

Tidak ada gejala klinik yang khas untuk liposarkoma. Manifestasi awal dari tumor ini adalah massa yang tumbuh lambat, letaknya dalam, berbatas tegas dan biasanya berukuran besar saat penderita datang berobat. Nyeri atau gangguan fungsional ditemukan pada 10% sampai 15% kasus dan biasanya merupakan keluhan akhir yang disebabkan oleh karena besarnya tumor. Hilangnya berat badan juga muncul pada akhir perjalanan penyakit, berlawanan dengan keberadaan tumor yang mengandung bahan lemak sedemikian banyak.¹

Liposarkoma pada retroperitoneum biasanya lambat diketahui. Umumnya ditandai oleh pembesaran abdomen secara difus, hilangnya berat badan atau nyeri abdomen. Peninggian tekanan intraabdomen dapat menimbulkan hernia inguinalis

atau femoralis serta *pitting* edema pada satu atau kedua tungkai bawah. Asites yang masif jarang terjadi. Keterlibatan traktus intestinalis dapat menyebabkan anoreksia, mual, konstipasi, diare atau nyeri saat defekasi. Penekanan pada ginjal atau ureter mungkin dapat menimbulkan hidronefrosis, pielonefritis dan uremia. Evaluasi fungsi ginjal harus dilakukan pada liposarkoma yang terletak di retroperitoneum baik yang primer maupun yang rekuren. Kadang-kadang timbul demam yang hampir selalu disebabkan infeksi ginjal atau nekrosis dari tumor.^{1,5}

Data tentang lamanya perjalanan penyakit seringkali tidak mencerminkan keadaan yang sebenarnya karena umumnya liposarkoma tumbuh sangat lambat serta letaknya dalam. Sebagai contoh yaitu liposarkoma berdiferensiasi baik yang menyerupai lipoma dapat baru diketahui setelah 20 tahun atau lebih.^{1,5}

5. Etiologi

Seperti pada kebanyakan sarkoma jaringan lunak, peranan trauma pada perkembangan liposarkoma sulit untuk dipastikan. Meskipun demikian pada beberapa kasus dilaporkan terjadinya liposarkoma dalam kurun waktu lebih kurang 1 tahun setelah terjadinya trauma dan hematoma.¹

Faktor radiasi sebagai predisposisi terjadinya liposarkoma sangat jarang terjadi. Dilaporkan satu kasus pada seorang anak berusia 13 tahun yang mendapat liposarkoma di daerah orbita dan temporal, 12 tahun setelah mendapat terapi radiasi untuk retinoblastoma. Laporan sebelumnya juga menyebutkan kasus-kasus terjadinya liposarkoma setelah penderita mendapat terapi radiasi untuk karsinoma rongga mulut dan karsinoma payudara.^{1,31} Sebaliknya, ada kasus terjadinya penyakit

Hodgkin's pada pasien yang mendapat radioterapi untuk liposarkoma retroperitoneum 8 tahun sebelumnya.¹

Meskipun sangat jarang, dikatakan bahwa ada kasus-kasus liposarkoma yang berkembang dari suatu lipoma bahkan ada yang ditemukan bersama-sama dengan satu atau lebih lipoma di tempat lainnya.¹

6. Radiologi

Gambaran radiologik liposarkoma berbeda-beda dan sangat tergantung pada jenis histologik dan komposisi tumor. Liposarkoma berdiferensiasi baik yang menyerupai lemak normal atau lipoma akan menunjukkan daerah radiolusen berbatas tegas dan mudah dibedakan dari jaringan otot disekitarnya.

Subtipe mikroid, sel bulat dan pleomorfik biasanya kurang berbatas tegas dan mungkin berbeda dari jaringan normal karena densitasnya lebih tinggi. Tipe campuran dapat dikenali dengan adanya daerah yang menunjukkan peningkatan atau penurunan radiodensitas. Gambaran ini tentu saja lebih jelas pada tumor yang letaknya di ekstremitas dibandingkan yang di retroperitoneum.¹

Secara angiografik, derajat vaskularitas berhubungan langsung dengan derajat radioopasitas. Jadi tumor-tumor yang radiolusen seperti liposarkoma berdiferensiasi baik akan menunjukkan vaskularisasi yang relatif lebih sedikit, sedangkan tumor-tumor yang radioopak seperti pada subtipe mikroid, sel bulat dan pleomorfik tampak sangat vaskular.¹

Keberadaan CT scan dan MRI telah menggantikan fungsi angiografi dalam menentukan letak, ukuran dan densitas tumor primer secara lebih tepat untuk

merencanakan tindakan operasi yang lebih efektif. Selain itu juga sangat berguna dalam deteksi dini tumor-tumor yang mengalami rekurensi, terutama yang letaknya di retroperitoneum.³² nilai jasanya rendah!

7. Gambaran makroskopik

Meskipun kebanyakan liposarkoma mempunyai diameter 5 cm sampai 10 cm, tetapi ada yang berukuran sangat besar sampai 15 cm atau lebih. Liposarkoma yang berukuran besar biasanya terletak di retroperitoneum. Liposarkoma retroperitoneum terbesar yang pernah dilaporkan mempunyai berat 100 kg.¹

Liposarkoma cenderung berbatas tegas atau bersimpai dan menunjukkan gambaran berlobus-lobus. Kadang-kadang lobulus yang kecil ditemukan terpisah dari tumor induknya dan membentuk *satellite nodule*. Gambaran penampang tumor bervariasi tergantung pada jenis histologiknya termasuk bahan lemak atau musin dan luasnya fibrosis. Kebanyakan mempunyai gambaran miksoid dan berlendir disertai fokus-fokus perdarahan. Warna biasanya kuning atau jingga terang tetapi kadang putih atau keabuan bila terdapat fibrosis yang luas. Liposarkoma yang kurang berdiferensiasi biasanya berwarna putih keabuan disertai daerah-daerah nekrosis, perdarahan dan pembentukan kista.¹

8. Gambaran mikroskopik

Liposarkoma menunjukkan gambaran sel yang agak uniform, dan umumnya sedikit bervariasi antara satu tumor dengan tumor lainnya juga antara tumor primer dengan yang rekuren atau metastasis. Tetapi gambaran histologik yang sangat

berubah dapat terjadi selama perjalanan penyakitnya, oleh sebab itu pemilihan sediaan harus dilakukan dengan hati-hati karena derajat diferensiasi merupakan ukuran yang paling tepat dalam memprediksi sifat biologik dan pemilihan rancangan terapi.^{1,33}

Selama bertahun-tahun telah diusulkan berbagai rancangan klasifikasi liposarkoma yang semuanya berdasarkan atas 2 aspek histologik dasar dari tumor tersebut yaitu stadium perkembangan *lipoblast* dan derajat selularitas disertai pleomorfisitas dari selnya. Tetapi tidak satupun usulan klasifikasi tersebut memuaskan. Enzinger dan Weiss serta WHO membagi liposarkoma menjadi 5 sub tipe yaitu berdiferensiasi baik, miksoid, sel bulat, pleomorfik dan dediferensiasi.^{1,2} Meskipun demikian, tidak semua liposarkoma mudah diklasifikasikan misalnya pada bentuk-bentuk campuran. Selain itu, membedakan liposarkoma berdiferensiasi baik yang mengandung banyak *lipoblast* besar, berbentuk *bizarre* disertai multivakuol dengan liposarkoma pleomorfik tidak selalu mudah dilakukan. Ditemukannya bentuk intermediet antara liposarkoma miksoid dengan sel bulat serta varian sel *spindle* akhir-akhir ini semakin menyulitkan dalam penentuan subtipe nya. Perbedaan antara bentuk campuran dari liposarkoma berdiferensiasi baik yang menyerupai lipoma dan liposarkoma pleomorfik dengan liposarkoma dediferensiasi yang disertai komponen MFH sampai saat ini juga masih merupakan tanda tanya.^{34,35}

Penelitian secara sitogenetik mendukung pembagian klasifikasi liposarkoma menjadi 3 sub tipe yaitu : 1. berdiferensiasi baik yang dibagi lagi menjadi *lipoma-like*, *sclerosing*, *spindle cell*, *inflammatory* dan dediferensiasi, 2. miksoid atau sel bulat

serta 3. pleomorfik. Varian lain yang kadang ditemukan adalah bentuk-bentuk campuran (*mixed type liposarcoma*).³⁶

Secara praktis dan untuk kepentingan terapi, subklasifikasi dari liposarkoma menjadi kurang penting bagi klinik dibandingkan sifat biologik atau derajat keganasan tumor tersebut.³⁴

8.1. Liposarkoma berdiferensiasi baik

Secara histologik liposarkoma berdiferensiasi baik dibagi lagi menjadi *lipoma-like*, *inflammatory* dan *sclerosing*. Tumor ini mempunyai derajat keganasan yang rendah, dapat terjadi kekambuhan tetapi tidak pernah bermetastasis. Oleh karena itu liposarkoma berdiferensiasi baik yang terletak di subkutan disebut sebagai lipoma atipik sedangkan yang letaknya dalam sebagai liposarkoma berdiferensiasi baik.¹ Meskipun tumor yang letaknya dalam lebih sering mengalami kekambuhan dibandingkan yang superfisial tetapi Weiss dan Rao³⁸ menyatakan bahwa hal ini disebabkan lebih lamanya perjalanan penyakit saat tumor tersebut ditemukan.

Bentuk tersering adalah *lipoma-like* yang sangat mirip dengan lipoma tetapi mengandung *lipoblast* yang bentuknya atipik dan ireguler, inti hiperkromatik disertai tetesan lemak dalam sitoplasmanya.¹

Jenis *inflammatory* jarang ditemukan dibandingkan yang *lipoma like* dan biasanya terletak di retroperitoneum. Tumor ini ditandai oleh sekumpulan sel radang terutama sel limfosit dan sel plasma. Kadang-kadang *lipoblast* dan sel berinti atipik sulit ditemukan sehingga seringkali dikelirukan dengan lipoma atau proses lipogranulomatosa. Jenis *sclerosing* biasanya ditemukan di pangkal paha dan

retroperitoneum, tetapi dapat juga di lapisan otot atau bagian dalam ekstremitas. Pada tumor ini tampak daerah-daerah fibrosis yang padat berselang-seling dengan bagian lipomatososa serta mengandung sel-sel atipik dan *lipoblast* diantaranya.¹

8.2. Liposarkoma miksoid

Subtipe miksoid merupakan jenis terbanyak yaitu 45% sampai 55% dari seluruh liposarkoma. Tumor ini terdiri atas 3 komponen jaringan utama yaitu adanya proliferasi *lipoblast* dalam berbagai stadium, kaya akan anyaman kapiler yang ukurannya seragam dan bahan miksoid yang sangat banyak diantara pembuluh darah dan sel-sel tumor. *Lipoblast* berinti banyak atau sel raksasa dapat ditemukan, tetapi tidak pernah sebanyak pada liposarkoma pleomorfik. Tidak ditemukannya mitosis berlawanan dengan pertumbuhan liposarkoma miksoid yang sedemikian cepat. Seringkali bahan mukoid ekstraseluler membentuk kista-kista yang besar yang dikelilingi oleh sel-sel tumor membentuk gambaran kribiformis atau *lace like pattern* dan kadang menyerupai suatu limfangioma kistik.^{1,2}

Bentuk transisi ke arah liposarkoma sel bulat kadang ditemukan. Daerah ini menunjukkan peningkatan selularitas dibandingkan subtipe miksoid yang tipikal tetapi sel-selnya tetap *spindle* dan tidak ditemukan inti yang *overlapping*, selain itu gambaran pembuluh kapiler yang pleksiform masih tampak jelas. Pada penelitian Smith dan kawan-kawan⁷ didapatkan 21 tumor yang mengandung daerah transisi dan 12 tumor dengan komponen sel bulat pada 29 kasus liposarkoma miksoid. Kilpatrick dan kawan-kawan⁶ melakukan penelitian retrospektif pada 95 kasus yang sebelumnya didiagnosa sebagai liposarkoma miksoid atau sel bulat. Mereka

menemukan 41 kasus yang mengandung 5% sampai 100% daerah diferensiasi sel bulat, sedangkan 54 kasus lainnya murni liposarkoma miksoid.

Meskipun sangat jarang, liposarkoma miksoid dapat menunjukkan bentuk campuran dengan yang berdiferensiasi baik atau pleomorfik (*mixed liposarcoma*).¹ Bahkan Mentzel dan Fletcher³⁷ melaporkan kasus liposarkoma miksoid yang disertai gambaran dediferensiasi.

8.3. Liposarkoma sel bulat

Subtipe sel bulat sesungguhnya merupakan subtipe miksoid yang berdiferensiasi buruk, bersifat agresif dan mempunyai kecenderungan untuk bernetastasis.^{1,6,7,8,9}

Tumor ini menunjukkan proliferasi sel berbentuk bulat, kecil, uniform dengan inti vesikuler. Anyaman kapiler, lemak intrasel serta matriks mukoid interseluler sulit ditemukan. Seperti pada liposarkoma miksoid, mitosis sulit ditemukan meskipun di daerah yang lebih seluler.¹

8.4. Liposarkoma pleomorfik

Liposarkoma pleomorfik dibedakan atas 2 kelompok yang sulit dibedakan, keduanya menunjukkan pleomorfisitas yang keras dan sel raksasa yang bentuknya *bizarre* tetapi mempunyai kandungan lemak intrasel yang berbeda.

Bentuk pertama yang lebih sering ditemukan menunjukkan *lipoblast* raksasa yang univakuolar atau multivakuolar dengan sitoplasma asidofilik serta kadang terdapat *eosinophilic hyaline globule*.

Bentuk kedua jarang dijumpai, menunjukkan banyak sel raksasa yang mengandung tetesan lemak *multiple* menyerupai buah anggur. Daerah perdarahan, nekrosis dan mitosis mudah ditemukan.¹

8.5. Liposarkoma dediferensiasi

Liposarkoma dediferensiasi terdiri atas daerah yang menunjukkan liposarkoma berdiferensiasi baik dan daerah non lipogenik berdiferensiasi buruk pada tumor yang sama juga antara tumor primer dengan yang rekuren atau metastasis. Lebih dari dua pertiga kasus menunjukkan gambaran menyerupai *malignant fibrous histiocytoma* pada daerah yang berdiferensiasi buruk tersebut. Gambaran lainnya menyerupai fibrosarkoma, leiomiosarkoma, rabdomiosarkoma, angiosarkoma atau hemangioperisitoma.^{39,40}

Pada penelitian Weiss dan Rao³⁸ didapatkan 12% (11 dari 92 kasus) liposarkoma berdiferensiasi baik yang mengandung daerah dediferensiasi. Mentzel dan Fletcher³⁷ juga melaporkan 3 kasus liposarkoma miksoid/sel bulat yang mengalami dediferensiasi. Tampaknya daerah yang mengalami dediferensiasi tersebut disebabkan pertumbuhan berlebihan dari sel-sel mesenkim yang menetap atau proses mutagenesis yang menghasilkan *clone* baru.¹

9. Pulasan histokimia dan imunohistokimia untuk membedakan liposarkoma dari sarkoma lain.

Seperti pada sarkoma lainnya, pemilihan sediaan yang adekuat mempunyai kemaknaan yang lebih besar dibandingkan penggunaan berbagai pulasan khusus.

Pulasan untuk lemak, kadang-kadang bermakna untuk menunjukkan adanya lemak intrasel dan menyingkirkan substansi intrasel lainnya seperti musin atau glikogen. Penggunaan pulasan lemak untuk mendiagnosa liposarkoma kurang berarti karena lemak mungkin jarang atau sedikit dijumpai pada beberapa liposarkoma terutama jenis sel bulat dan pleomorfik. Sebaliknya, lemak dapat dijumpai pada berbagai tumor epitelial dan mesenkimal lainnya meskipun tidak menunjukkan tanda-tanda degenerasi atau nekrosis.¹

Matriks musinosa yang menjadi tanda khas pada kebanyakan liposarkoma mengandung glikosaminoglikan yang positif terhadap pulasan *Alcian blue* dan *colloidal iron*. Terhadap pulasan *toluidin blue* dan *cresyl violet* akan menunjukkan metakromasia serta memberi warna karminofilik pucat terhadap pulasan *Meyer's mucicarmine*. Pulasan ini akan dihambat melalui proses depolimerisasi musin oleh enzim hialuronidase. Sebaliknya glikosaminoglikan sulfat yang terdapat pada kondrosarkoma mikroid, resisten terhadap enzim hialuronidase sehingga enzim ini dapat digunakan untuk membedakan keduanya.¹

Pulasan imunohistokimia terhadap vimentin dan protein S100 positif pada sel lemak dan *lipoblast* tetapi intensitasnya bervariasi. Protein S100 dapat digunakan untuk membedakan liposarkoma dengan *malignant fibrous histiocytoma* jenis mikroid.¹

10. Penentuan derajat keganasan (*grading*)

Berdasarkan berbagai penelitian menggunakan analisa multivariat terhadap angka kejadian metastasis dan ketahanan hidup pada sarkoma, penentuan derajat

keganasan merupakan faktor terpenting.^{41,42,43,44} Derajat keganasan ditentukan oleh gabungan beberapa parameter histologik.^{10,11,12}

French Federation of Cancer Centers (FNCLCC) menentukan derajat keganasan berdasarkan diferensiasi tumor, jumlah mitosis /10 LPB dan nekrosis tumor.¹⁰ National Cancer Institute (NCI) menentukan derajat keganasan berdasarkan jenis histologik dan jumlah nekrosis.¹²

Beberapa peneliti membagi derajat keganasan menjadi 2, 3 dan 4 tingkat.^{10,41,43,45} Hajdu⁴⁵ membagi derajat keganasan histologik menjadi dua tingkat yaitu derajat keganasan rendah dan tinggi. Kelemahan pembagian 2 tingkat derajat keganasan ialah karena hanya membedakan derajat keganasan rendah dan tinggi, sehingga sulit menentukan tumor dengan derajat keganasan menengah. Markhede dan kawan-kawan⁴³ membagi derajat keganasan histologik menjadi empat tingkat derajat keganasan. Pembagian 4 tingkat derajat keganasan hanya akan memperbesar ketidakesesuaian diantara para peneliti oleh karena hanya sedikit sekali perbedaan diantara derajat 3 dan 4. Yang terbaik dan banyak digunakan adalah sistem *grading* dari Coindre¹¹ yang membagi derajat keganasan menjadi 3 tingkat berdasarkan diferensiasi sel, jumlah mitosis dan nekrosis. Penentuan derajat keganasan menurut Coindre sebagai berikut :

- Diferensiasi :
 - menyerupai jaringan dewasa normal : skor 1
 - tumor tertentu yang khas : skor 2
 - sulit ditentukan/tidak berdiferensiasi : skor 3
- Luasnya nekrosis :
 - 0 : skor 0
 - < 50% : skor 1
 - > 50% : skor 2

- Jumlah mitosis : 0-9/10 HPF : skor 1
- 10-19/10 HPF : skor 2
- > 20/10 HPF : skor 3

Skor : 2,3 : grade 1

 4,5 : grade 2

 6,7,8 : grade 3

Dikatakan juga bahwa gabungan antara derajat keganasan dengan kedalaman tumor merupakan kombinasi terbaik dalam penentuan prognosis.

Berdasarkan ini Coindre membaginya menjadi 3 kelompok prognostik yaitu

I. *Favorable* : tumor derajat I atau II yang letaknya superfisial

II. *Intermediate* : tumor derajat II yang letaknya dalam atau derajat III yang superfisial.

III. *Poor* : tumor derajat III yang letaknya dalam.

Kelompok I mempunyai angka ketahanan hidup selama 5 tahun lebih dari 90%, kelompok II 50% sampai 70% dan kelompok III 35%.¹¹

Penentuan *grading* memerlukan sediaan yang representatif, terfiksasi dan terpulaskan dengan baik. Irisan yang tebal dan lambatnya fiksasi mungkin menyebabkan kekeliruan dalam penilaian derajat selularitas dan aktivitas mitosis.⁴⁶ Nekrosis yang luas seringkali ditemukan di daerah ulserasi dan jaringan yang mengalami operasi sebelumnya. Pulaskan yang terlalu pekat akan memberi kesan kurangnya diferensiasi sel dibandingkan yang sebenarnya. Beberapa peneliti melaporkan bahwa selularitas,^{10,43} jumlah mitosis,^{10,11,42,47,48} anaplasia sel^{10,11,43} dan nekrosis^{10,11,12,49} merupakan parameter yang penting dalam menentukan *grading* histologik. Jumlah

mitosis dan selularitas yang mencerminkan aktivitas proliferasi dari sarkoma jaringan lunak dikatakan merupakan faktor terpenting.⁴³ Tetapi jumlah mitosis mungkin rendah pada beberapa sarkoma jaringan lunak yang mempunyai prognosis buruk. Selain itu ketidakesesuaian diantara *interobserver* juga sering kali terjadi.⁴⁶ Peneliti lain mengatakan bahwa tidak ada satupun parameter tunggal yang dapat digunakan untuk meramalkan prognosis sarkoma jaringan lunak secara tepat karena penentuan jenis sarkoma dianggap lebih bermakna.⁵⁰

Adanya bentuk-bentuk campuran pada liposarkoma yang menunjukkan daerah berdiferensiasi baik dengan daerah yang berdiferensiasi buruk pada tumor yang sama akan menyulitkan penentuan *grading* secara tepat. Meskipun dikatakan bahwa daerah yang berdiferensiasi lebih buruk yang dipakai dalam penentuan *grading* tumor tersebut, tetapi luasnya daerah tersebut juga harus diperhatikan.^{6,7} Sebagai contoh, adanya fokus kecil liposarkoma sel bulat dftengah-tengah liposarkoma miksoid tentunya tidak memperburuk prognosis tetapi mungkin akan merubah derajat keganasan 1 menjadi 2.

11. Stadium klinik (*staging*)

Penentuan stadium klinik untuk sarkoma jaringan lunak penting untuk menentukan prognosis secara tepat, serta merencanakan dan menilai hasil terapi. American Joint Comitte of Cancer (AJCC) menyusun sistem *staging* untuk sarkoma jaringan lunak yang telah dikenal dan digunakan secara luas oleh para ahli klinik.¹³ Stadium klinik tersebut dibagi menjadi 4 kelompok berdasarkan sistem TNM dan derajat keganasan tumor. Kriteria yang dipakai adalah sebagai berikut :

Stadium I : Tidak ada metastasis ke KGB atau ke tempat jauh

I a : Tumor derajat keganasan 1, diameter < 5 cm

I b : Tumor derajat keganasan 1, diameter > 5 cm

Stadium II : Tidak ada metastasis ke KGB atau ke tempat jauh

II a : Tumor derajat keganasan 2, diameter < 5 cm

II b : Tumor derajat keganasan 2, diameter > 5 cm

Stadium III : Tidak ada metastasis ke KGB atau ke tempat jauh

III a : Tumor derajat keganasan 3, diameter < 5 cm

III b : Tumor derajat keganasan 3, diameter > 5 cm

Stadium IV

IV a : Metastasis ke kelenjar getah bening

IV b : Metastasis jauh

Pada stadium I, II dan III tidak ditemukan metastasis ke kelenjar getah bening maupun tempat jauh sedangkan stadium IV telah menunjukkan metastasis berapapun derajat keganasan maupun ukuran tumornya.

Penentuan stadium klinik lainnya yaitu menurut sistem Enneking dan Hajdu. Sistem Enneking^{1,51} dirancang untuk sarkoma pada jaringan lunak dan tulang, tetapi hanya cocok untuk tumor di ekstremitas karena jenis, ukuran dan kedalaman tumor tidak dimasukkan sebagai parameter. Gambaran klinik dan radiologik digunakan dalam penentuan derajat keganasan pada sistem ini, jadi lebih merupakan derajat keganasan bedah daripada derajat keganasan histologik. Sistem Hajdu⁴⁵ menentukan stadium berdasarkan gabungan dari diferensiasi, selularitas, jumlah

stroma, maturasi, nekrosis dan aktivitas mitosis untuk menentukan derajat histologik bersama-sama dengan kedalaman dan ukuran tumor.

Umumnya kurve ketahanan hidup akan menurun sesuai dengan meningkatnya stadium klinik sehingga penentuan stadium klinik sangat penting untuk meramalkan prognosis. Tetapi penentuan stadium klinik harus melibatkan multidisiplin ilmu sehingga memerlukan hubungan yang sangat erat diantara ahli klinik, ahli onkologi dan ahli patologi. Selain itu diperlukan juga penelitian lebih lanjut terutama penelitian prospektif untuk menguji kemaknaan berbagai sistem *staging* yang ada.¹

12. Diagnosa banding

Sel bervakuol yang dapat menyerupai *lipoblast* dapat dijumpai pada berbagai neoplasma. Sel tersebut dapat ditemukan dibagian tepi tumor ganas yang menginvasi dan memfagositosis lemak normal. Selain itu juga ditemukan pada degenerasi vakuol berbagai neoplasma epitelial maupun mesenkimal yang biasanya berada didaerah nekrosis. Sel bervakuol juga dapat ditemukan pada rabdomiosarkoma embrional dan sarkoma Ewing tetapi sel-sel tersebut mengandung glikogen, bukan lemak. *Intramuscular myxoma* dan *malignant fibrous histiocyoma* jenis miksoid juga dapat keliru didiagnosa sebagai liposarkoma. *Intramuscular myxoma* sama sekaii tidak mengandung pembuluh darah dan *lipoblast*. *Myxoid malignant fibrous histiocyoma* dapat dibedakan oleh adanya pleomorfisitas selnya, tidak mengandung glikogen, pulasan imunohistokimia terhadap protein S100 negatif serta ditemukannya sel bervakuol yang bentuknya ireguler dan mengandung musin bukannya lemak.¹

Aggresive angiomyxoma tidak mengandung *lipoblast* dan menunjukkan gambaran pembuluh darah yang lebih kasar dibandingkan liposarkoma miksoid. Kondrosarkoma miksoid menunjukkan pleomorfisitas ringan dari sel tumornya tetapi tumor ini dapat dibedakan dengan liposarkoma karena menunjukkan gambaran multinoduler yang jelas dan sel-sel tumornya tersusun *lace-like*. Selain itu matriks miksoidnya kaya akan glikosaminoglikan sulfat yang resisten terhadap hialuronidase.¹

Berbagai neoplasma jinak dan ganas lainnya dapat menyerupai liposarkoma misalnya lipoma, lipoblastoma, hibernoma, *ballon cell* melanoma dan adenokarsinoma musinosum. Selain menggunakan berbagai pulasan khusus untuk menyingkirkan diagnosa, pengenalan *lipoblast* merupakan hal yang terpenting. *Lipoblast* pada liposarkoma berkisar mulai dari sel mesenkimal primitif yang hanya mengandung sedikit butir-butir lemak dalam sitoplasmanya sampai sel besar menyerupai cincin yang sitoplasmanya berisi butiran lemak tunggal yang besar. Ciri khas butiran lemak pada *lipoblast* adalah berbatas tegas dan menyebabkan penekanan atau *scalloping* dari inti.¹

13. Terapi

Terapi pilihan untuk liposarkoma adalah eksisi luas atau radikal. Tindakan dengan *simple enucleation* pada tumor harus dihindari karena merupakan penyebab utama terjadinya kekambuhan lokal dan pada beberapa kasus menyebabkan metastasis. Meskipun kebanyakan liposarkoma tampaknya bersimpai utuh tetapi batas yang sebenarnya sulit ditentukan secara makroskopik dan nodul satelit

seringkali tertinggal saat eksisi. Karena itu diperlukan pemeriksaan potong beku di beberapa tempat batas sayatan. Amputasi tampaknya tidak lebih menguntungkan dibandingkan eksisi lokal yang radikal kecuali pada kasus-kasus tertentu dimana tumor berukuran sangat besar dan mengenai pembuluh darah atau syaraf yang besar.¹

Radiasi pasca operasi merupakan terapi tambahan yang bermakna terutama untuk liposarkoma jenis miksoid dan tumor-tumor yang mengalami eksisi parsial atau tidak mungkin lagi dilakukan reseksi. Radioterapi tambahan tidak hanya menghambat pertumbuhan atau mencegah terjadinya kekambuhan lokal tetapi juga mengurangi kemungkinan tindakan amputasi. Pada kasus-kasus tertentu pemberian radioterapi sebelum operasi akan mengecilkan tumor sehingga memungkinkan untuk direseksi. Radiasi pada lesi metastasis untuk tumor-tumor yang lanjut hanya merupakan terapi paliatif.^{52,53}

Hanya sedikit data mengenai efek kemoterapi pada liposarkoma. Pemberian kemoterapi *adjuvant* untuk sarkoma jaringan lunak yang derajat keganasannya tinggi masih belum memuaskan.⁵⁴

B. Sel dan biologi molekular

1. Nukleolus dan *nucleolar organizer region* (NOR)

Dengan mikroskop cahaya, nukleolus yang besar merupakan struktur yang paling nyata didalam inti sel yang tidak sedang bermitosis. Tidak seperti organel sitoplasma, nukleolus tidak mempunyai membran tetapi dibangun oleh ikatan spesifik

dari berbagai prekursor ribosom membentuk jaring-jaring yang besar. Dengan mikroskop elektron dapat dibedakan menjadi 3 bagian :

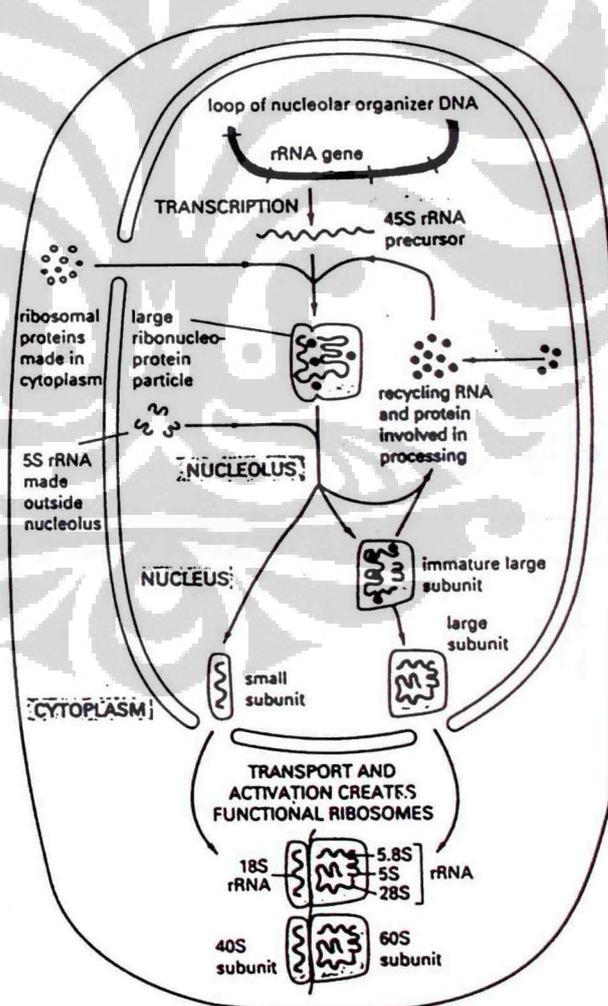
- a. Pusat fibriler yang berwarna pucat, mengandung DNA yang tidak aktif pada transkripsi.
- b. Komponen fibriler padat, mengandung molekul RNA pada proses sintesa.
- c. Komponen granuler, mengandung partikel prekursor ribosom.

Nukleolus dibentuk di sekitar gelung DNA, merupakan tonjolan dari beberapa kromosom yang mengandung kumpulan gen rRNA. Tempat kumpulan gen rRNA ini dikenal sebagai *nucleolar organizer region* (NOR). NOR berperan dalam menginduksi pembentukan nukleolus. Pada daerah ini gen rRNA ditranskripsikan secara cepat oleh RNA polimerase 1 membentuk molekul prekursor rRNA 45S yang merupakan rRNA terbesar. Dikenal 3 macam RNA polimerase yaitu polimerase I, II dan III. Gen yang mengkode protein ditranskripsikan oleh polimerase II dan gen yang mengkode struktur RNA ditranskripsikan oleh polimerase I dan III. RNA polimerase III membentuk molekul RNA yang kecil seperti tRNA dan rRNA 5S. Kemudian semua ribosom ini akan dirangkai di nukleolus, karena itu nukleolus dianggap sebagai pabrik ribosom. Ribosom merupakan tempat sintesa protein yang dibutuhkan oleh sel agar dapat tumbuh dan berkembang.⁵⁵ Nukleolus juga mengandung protein lain yang mengikat RNA dan beberapa partikel ribonukleoprotein yang diduga membantu katalisasi kontriksi ribosom. Protein pada nukleolus yaitu *nucleolin* dan protein lain yang berhubungan dengan NOR seperti protein C23 dan B23 serta RNA polimerase 1 dapat berikatan dengan perak membentuk senyawa Ag NOR. Karena sifat argirofilik tersebut maka NOR dapat

dideteksi dengan mikroskop cahaya sebagai presipitat perak berwarna coklat kehitaman. NOR pada manusia terletak pada 5 pasang kromosom yang akrosentrik sehingga pada sel yang diploid dapat ditemukan 10 NOR saat *interphase*. Kesepuluh NOR tersebut jarang terlihat sebagai bagian yang terpisah oleh karena secara cepat tumbuh dan bergabung membentuk 1 nukleolus yang besar. Ukuran nukleolus mencerminkan aktivitas sintesa protein dalam sel. Semakin aktif sel tersebut mensintesa protein, maka ukuran nukleolus menjadi semakin besar karena kandungan RNA nya bertambah banyak.⁵⁶

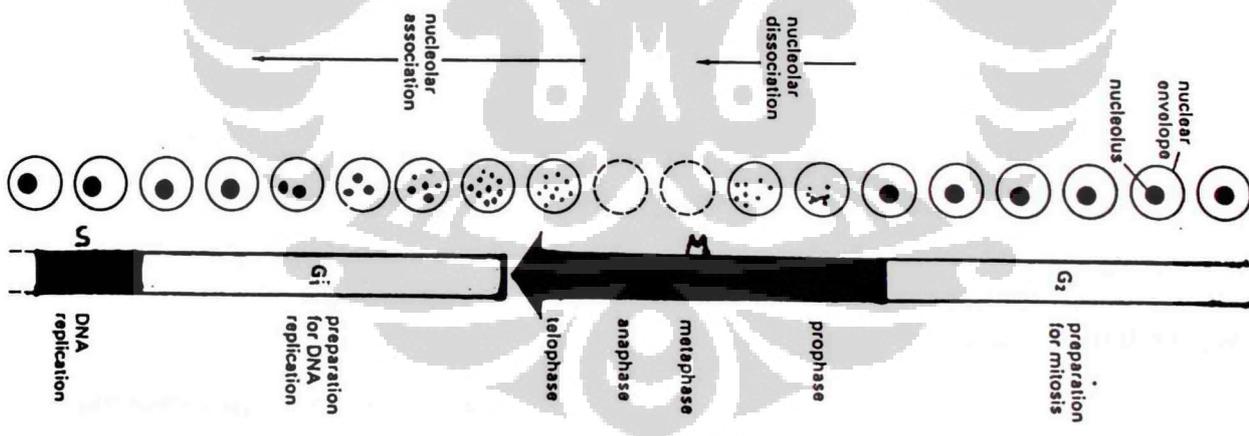
Gambar 1.
Nukleolus dan *nucleolar organizer region* (NOR)
(Dikutip dari ⁵⁵)

Abanti et al 55



2. Nukleolus dan siklus sel

Siklus pembelahan sel dibagi menjadi dua tahap yaitu tahap tidak membelah (interfase) dan tahap membelah (mitosis). Tahap interfase dibagi lagi menjadi fase G₁, S dan G₂ sedangkan tahap mitosis dibagi menjadi profase, metafase, anafase dan telofase. Gambaran nukleolus berubah selama siklus pembelahan sel. Saat sel mulai masuk dalam tahap mitosis, ukuran nukleolus mengecil dan kemudian menghilang saat kromosom berkondensasi dan seluruh sintesis RNA berhenti. Umumnya nukleolus tak tampak saat metafase dan muncul kembali berupa partikel partikel halus pada akhir mitosis (telofase). Nukleolus yang kecil ini dengan cepat akan bergabung pada tahap interfase membentuk nukleolus berukuran besar.⁵⁵



Gambar 2. Nukleolus dan siklus sel.
(Dikutip dari ⁵⁵)

C. Pulasan Ag NOR

Tehnik pulasan argirofilik untuk NOR yang dikenal sebagai pulasan AgNOR sebenarnya bukan untuk NOR melainkan untuk protein yang berhubungan dengan NOR. Meskipun demikian pulasan AgNOR mempunyai spesifisitas yang sangat tinggi dalam mendeteksi keberadaan NOR. Melalui cara elektroforesa, rangkaian protein yang mengikat perak diketahui mengandung banyak gugus sulfhidril.¹⁶

Ada 2 hal yang mendasari penggunaan reaksi AgNOR pada sel dan potongan jaringan yaitu¹⁶ :

- a. Penelitian secara sitogenetik menunjukkan bahwa AgNOR ektopik atau gambaran NOR yang berbeda dari biasanya ditemukan pada berbagai keganasan. Tampaknya letak dan penyebaran NOR juga penting selain jumlah dan ukuran AgNOR pada sel neoplastik.
- b. Tehnik pulasan AgNOR yang sederhana dapat digunakan untuk pulasan rutin pada sediaan blok parafin.

Pulasan AgNOR mulai dikenal tahun 1975 yang digunakan oleh ahli sitogenetika melalui hibridisasi in situ untuk menilai kelainan kromosom. Selanjutnya metode ini dimodifikasi oleh Ploton tahun 1986 sehingga dapat digunakan pada jaringan yang diembeding dengan parafin.⁵⁷

Crocker dan Nar⁵⁸ yang pertama kali menggunakan tehnik pulasan AgNOR ini pada limfoma non Hodgkin dan menemukan bahwa jumlah butir AgNOR dalam inti limfoma non Hodgkin yang berderajat tinggi lebih banyak dibandingkan yang berderajat rendah. Hall dan kawan-kawan¹⁷ juga melaporkan bahwa jumlah butir AgNOR sejalan dengan indeks Ki-67 dan derajat keganasan limfoma. Peneliti lain

melaporkan bahwa pulasan ini dapat digunakan pada lesi payudara jinak dan ganas yang secara histologik sulit dibedakan.¹⁸ Penelitian ini akhirnya meluas ke berbagai organ lain seperti serviks, epitel lambung, prostat, sel melanoma, sarkoma jaringan lunak dan kelenjar liur.^{19,20,21,22,23,24,25}

Umumnya para peneliti mendapatkan peningkatan jumlah butir AgNOR yang mencerminkan peningkatan protein NOR, berhubungan dengan aktivitas proliferasi tumor. Tetapi Leek dan kawan-kawan¹⁴, melaporkan bahwa bukan jumlah AgNOR melainkan peningkatan ukuran butir AgNOR yang berhubungan dengan peningkatan bromodeoxyuridine (BrdU) dan fraksi fase S sebagai parameter aktivitas proliferasi jaringan. Dikenal 3 macam distribusi AgNOR dalam inti sel sebagai berikut⁵⁹ :

1. Butir AgNOR tunggal berbentuk bulat yang mengisi seluruh nukleolus, biasanya dijumpai pada *resting lymphocytes* dan sel normal.
2. Butir-butir AgNOR terletak dalam beberapa nukleolus, biasanya dijumpai pada sel yang sedang berproliferasi.
3. Butir-butir AgNOR tersebar pada nukleoplasma, seringkali dijumpai pada sel ganas.

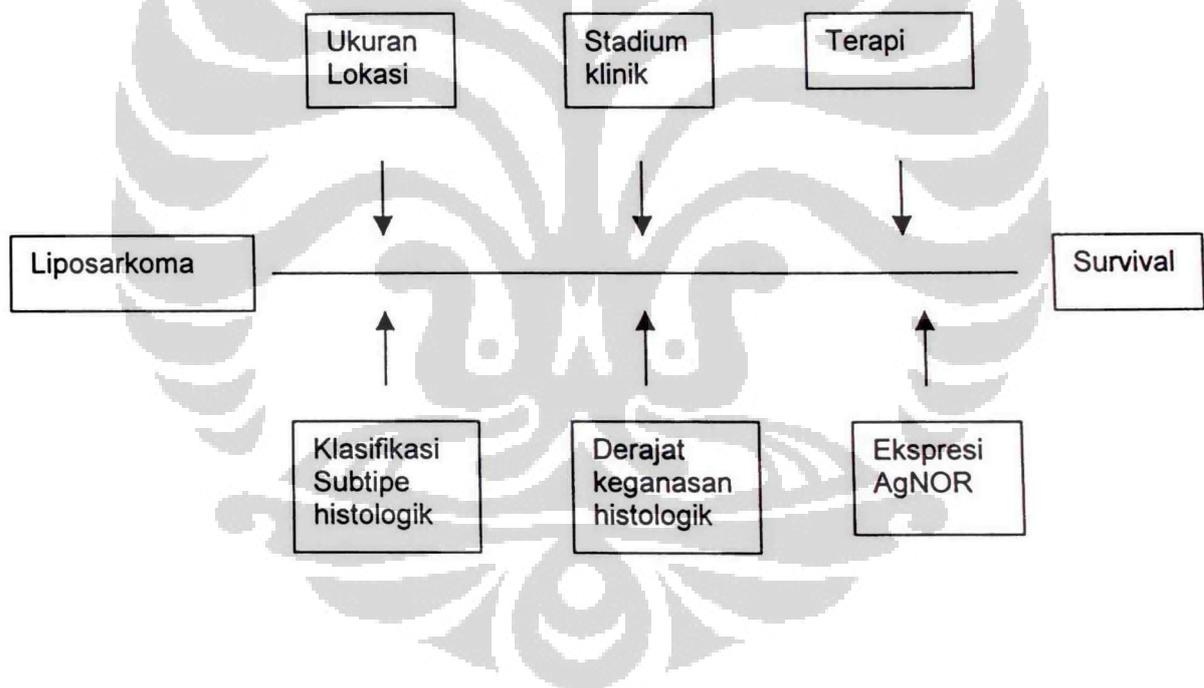
Ada 2 cara penghitungan butir AgNOR. Cara yang pertama yaitu hanya menghitung kelompok AgNOR dalam nukleolus sebagai satu unit ditambah butir AgNOR yang tersebar diluar nukleolus. Cara yang kedua adalah menghitung seluruh butir AgNOR baik yang didalam maupun diluar nukleolus. Cara pertama lebih efektif karena sulit untuk menghitung jumlah butir AgNOR didalam nukleolus. Selain itu perbedaan diantara pengamat menjadi lebih kecil karena unsur subjektivitasnya lebih sedikit.²²

Peran NOR dan fungsinya pada neoplasma termasuk sarkoma jaringan lunak belum sepenuhnya dimengerti. Kuratsu dan kawan-kawan⁶⁰ melaporkan bahwa jumlah AgNOR pada sarkoma jaringan lunak berhubungan secara bermakna dengan selularitas dan derajat keganasan histologik, tetapi tidak dengan jumlah mitosis. Hal ini disebabkan oleh karena penghitungan jumlah mitosis sangat tergantung pada aktivitas pemilihan lapangan pandang, kepadatan sel tumor dan fiksasi. Selain itu besarnya variasi pengamat dalam mengidentifikasi gambaran mitosis juga disebabkan karena seringkali dikelirukan dengan *karyorhexis*. Berbagai sarkoma jaringan lunak menunjukkan jumlah mitosis yang rendah meskipun mempunyai prognosis buruk. Penelitian lain terhadap sarkoma jaringan lunak yang disubklasifikasikan secara non spesifik menjadi pleomorfik, sel bulat, kumparan, epiteloid dan mikroid menunjukkan hubungan bermakna dengan grading histologik serta jumlah butir AgNOR.⁶¹ Dilaporkan juga bahwa jumlah AgNOR pada sarkoma jaringan lunak yang mengalami rekurensi secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan tumor primernya. Hal ini menunjukkan peningkatan aktivitas proliferasi klinik selama proses terjadinya rekurensi. Oleh karena itu AgNOR dapat digunakan sebagai faktor prognostik untuk meramalkan terjadinya rekurensi pada sarkoma jaringan lunak.⁶² Analisa *flow cytometric* dan *microspectrophotometric* untuk menilai *ploidy* DNA pada sarkoma jaringan lunak menunjukkan hubungan bermakna dengan jumlah AgNOR. Tumor-tumor yang *aneuploid* menunjukkan jumlah AgNOR yang tinggi dan umumnya mempunyai prognosis yang lebih buruk.⁶³ Tomita dan kawan-kawan⁶⁴ melaporkan bahwa jumlah butir AgNOR dan sel *mast* berhubungan bermakna dengan prognosis. Pada penelitian ini diajukan penentuan sistem grading

histologik yang baru menggunakan jumlah butir AgNOR sebagai pengganti jumlah mitosis.

Melihat sedemikian banyaknya manfaat pulasan AgNOR serta dapat dilakukan dengan tehnik yang cukup mudah dan sederhana, mungkin pulasan ini dapat digunakan secara rutin oleh ahli patologi.

D. Kerangka Teori



BAB III BAHAN DAN CARA KERJA

1. Disain penelitian

Penelitian ini merupakan studi kasus dengan pendekatan retrospektif.

2. Bahan

Bahan yang dipakai pada penelitian ini berasal dari arsip Bagian Patologi Anatomi FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSUPNCM). RSUPNCM 32 kasus, selama 10 tahun (1989-1998), RS. Islam 2 kasus dan RS. Sumber Waras 2 kasus. Seluruh kasus liposarkoma berjumlah 36 kasus. Lima kasus dikeluarkan dari penelitian, karena hasil pemeriksaan ulang mikroskopik ternyata suatu rhabdomyosarkoma embrional (2 kasus) dan rhabdomyosarkoma pleomorfik (2 kasus) serta satu kasus mesenchymoma ganas.

Untuk data klinik yang kurang lengkap kemudian dilengkapi melalui data klinik dari Bagian Rekam Medis.

3. Cara kerja

a. Evaluasi sediaan Hematoksilin & Eosin (H&E)

Sediaan histologi H&E diperiksa ulang diagnosanya dengan menggunakan mikroskop cahaya, kemudian dikonfirmasi oleh pembimbing. Penentuan subklasifikasi dilakukan berdasarkan kriteria dari Enzinger & Weiss¹ yaitu: liposarkoma berdiferensiasi baik, miksoid, sel bulat, pleomorfik dan dediferensiasi.

Khusus untuk subtype miksoid ditentukan lagi ada tidaknya diferensiasi sel bulat atau daerah transisi ke arah sel bulat berdasarkan kriteria dari Smith dan kawan-kawan.⁷

Kriteria klasifikasi

- Liposarkoma berdiferensiasi baik terdiri atas sel lemak matur yang kadang mengandung sel atipik yang hiperkromatik serta *lipoblast*.
- Liposarkoma miksoid ditandai oleh sel-sel *spindle* yang terletak pada matriks miksoid yang kaya akan pembuluh darah pleksiform serta mengandung *lipoblast*.
- Liposarkoma sel bulat terdiri atas sel bulat kecil, uniform dengan inti vesikuler, *lipoblast* sedikit. Matriks miksoid dan pembuluh darah kapiler yang pleksiform tidak dijumpai.
- Liposarkoma dediferensiasi terdiri atas daerah yang menunjukkan liposarkoma berdiferensiasi baik dan daerah sarkoma non lipogenik yang berdiferensiasi buruk.
- Liposarkoma pleomorfik : menunjukkan pleomorfisitas keras dengan sel-sel raksasa berbentuk *bizarre* yang mengandung butiran lemak dalam sitoplasmanya.
- Daerah transisi liposarkoma miksoid dengan sel bulat ditandai oleh daerah yang lebih hiperseluler dibandingkan subtype miksoid yang tipikal, selnya masih berbentuk *spindle* dan masih tampak gambaran pembuluh kapiler yang pleksiform.

b. Pulasan Ag NOR

Pulasan Ag NOR dengan metode Howat dan kawan-kawan⁶⁵ dilakukan pada sediaan parafin 31 kasus penelitian. Tahapan pulasan : - sediaan blok parafin dipotong dengan ketebalan 4 mikron - deparafinisasi dengan xylol 2x5 menit - serial alkohol menurun masing-masing 5 menit - cuci dalam *deionized water* selama 8-10 menit - larutkan gelatin 2% dalam *deionized water* pada temperatur 60°-70° C dalam *waterbath*, tambahkan *formic acid* 1 %. - buat larutan silver nitrat 50% - campurkan larutan gelatin dengan silver nitrat setiap akan dipakai, dalam perbandingan volume 1 : 2 - saring dengan *Millipore filter* 0,22 pim - simpan di tempat gelap sebelum digunakan - sediaan ditetesi larutan Ag NOR dan diinkubasi selama 45 menit di tempat gelap - cuci

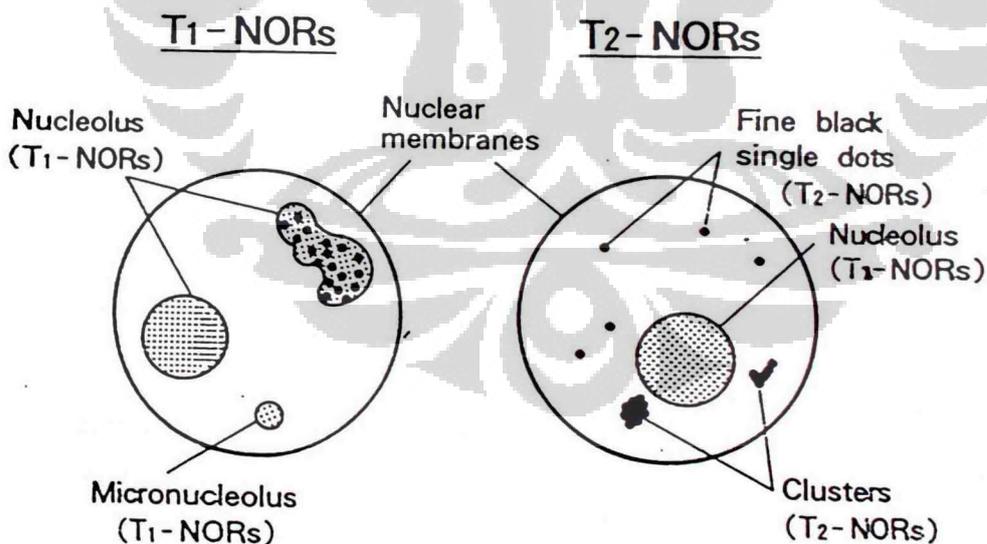
sediaan dengan *deionized water* selama 10 menit - dehidrasi dengan alkohol menaik - cuci dalam xylol - tutup dengan gelas penutup memakai entelan.

Penghitungan⁶⁶

tidak desain, absahny & kelen, pph kekinan, mungkin cara phisik (66) Mal

Sediaan ditetesi minyak imersi dan dengan menggunakan pembesaran 1000 x pada mikroskop cahaya biasa, dihitung jumlah butir-butir AgNOR dalam inti 50 sel tumor yang ditentukan secara acak. Rata-rata jumlah sel tumor yang dihitung per lapangan pandang adalah 4 sampai 5 sel. Batasan operasional butir AgNOR yang dihitung adalah sebagai berikut :

1. AgNOR tipe I (T1-NOR) ; butiran dengan ukuran bervariasi dan tepi teratur. Yang berukuran besar adalah nukleolus dan yang lebih kecil adalah mikronukleolus. Keduanya dapat berisi beberapa butir kecil berwarna hitam.
2. AgNOR tipe II (T2-NOR) ; butiran tunggal atau berkelompok dengan tepi tidak teratur, biasanya terietak di luar T1 -NOR tetapi masih didalam inti.



Gambar 3. AgNOR tipe I dan tipe II
(Dikutip dari Shiro dkk⁶⁶)

Pada penelitian ini dihitung seluruh butiran yang ada yaitu T1-NOR dan T2-NOR. Sebagai kontrol eksterna digunakan sediaan yang berasal dari kanker payudara dan untuk kontrol interna digunakan sel limfosit serta sel endotel pembuluh darah.

Penghitungan dilakukan oleh peneliti dan pembimbing secara terpisah pada sediaan yang sama. Data yang diperoleh dianalisis dengan uji *student's T* untuk mengetahui kemaknaan nilai AgNOR.

Seluruh sediaan yang telah dipulas dengan AgNOR kemudian dibandingkan dengan subtype histologik dan derajat keganasan.

c. Penentuan derajat keganasan (*grade*) menurut Coindre¹¹ dilakukan sebagai berikut:

| | | |
|----------------------|----------------------------------|--------|
| - Diferensiasi : | liposarkoma berdiferensiasi baik | skor 1 |
| | liposarkoma miksoid | skor 2 |
| | liposarkoma campuran | skor 2 |
| | liposarkoma sel bulat | skor 3 |
| | liposarkoma pleomorfik | skor 3 |
| | liposarkoma dediferensiasi | skor 3 |
| - Luasnya nekrosis : | 0 | skor 0 |
| | < 50% | skor 1 |
| | > 50% | skor 2 |
| - Jumlah mitosis : | 0-9/10 HPF | skor 1 |
| | 10-19/10 HPF | skor 2 |
| | > 20/10 HPF | skor 3 |

| | | |
|--------|-------|----------------|
| Skor : | 2,3 | <i>grade</i> 1 |
| | 4,5 | <i>grade</i> 2 |
| | 6,7,8 | <i>grade</i> 3 |

3. Analisis data

Data disajikan dalam tabel distribusi frekuensi dan diagram balok. Uji statistik menggunakan perbandingan analisis varian ANOVA dan uji *student's T* yang diolah dengan komputer. (SPSS versi 9.0)



BAB IV

HASIL

Pada penelitian ini kasus yang terkumpul seluruhnya adalah 31 kasus, 27 kasus berasal dari RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, 2 kasus dari RS Islam dan 2 kasus dari RS Sumber Waras (tabel 1). Jumlah tersebut terdiri dari 12 kasus (38,7%) penderita laki-laki dan 19 kasus (61,3%) penderita perempuan. Usia penderita yang kurang dari 40 tahun ditemukan sebanyak 7 kasus (22,6%) dan yang berusia 40 tahun atau lebih ditemukan sebanyak 24 kasus (77,4%).

Letak tumor umumnya di ekstremitas bawah, yaitu ; sebanyak 12 kasus (38,7%) terutama di paha 10 kasus dan sisanya di tungkai bawah 2 kasus. Kemudian di intraabdomen 6 kasus (19,4%), retroperitoneal 5 kasus (16,1%), dinding dada dan punggung 5 kasus (16,1%) serta kepala dan leher sebanyak 3 kasus (9,7%). Ukuran tumor didapatkan hasil rerata diameter tumor 20,85 cm, dengan ukuran tumor terkecil mempunyai diameter 6 cm dan ukuran diameter terbesar adalah 50 cm. Sebanyak 6 kasus tidak didapatkan keterangan ukuran tumornya.

Pemeriksaan ulang sediaan H&E didapatkan subtipe histologik terbanyak adalah liposarkoma miksoid 15 kasus (48,3%) terdiri atas liposarkoma miksoid murni 8 kasus, dengan daerah transisi 3 kasus dan campuran dengan sel bulat 4 kasus. Selanjutnya yaitu liposarkoma pleomorfik sebanyak 6 kasus (19,4%), liposarkoma

berdiferensiasi baik 5 kasus (16,1%), liposarkoma sel bulat 3 kasus (9,7%) dan liposarkoma dediferensiasi 2 kasus (6,4%).

Tabel 1. Distribusi 31 penderita liposarkoma jaringan lunak di RSUPN CM, RS. Islam dan RS. Sumber Waras periode 1989 –1998, berdasarkan beberapa variabel.

| Variabel | Jumlah | Persentase (%) |
|-----------------------------------|--------------|----------------|
| 1. Jenis kelamin | | |
| Laki-laki | 12 | 38,7 |
| Perempuan | 19 | 61,3 |
| 2. Usia | | |
| < 40 tahun | 7 | 22,6 |
| > 40 tahun | 24 | 77,4 |
| 3. Letak tumor | | |
| Ekstremitas bawah | 12 | 38,7 |
| Intraabdomen dan retroperitoneal | 11 | 35,5 |
| Dinding dada & punggung | 5 | 16,1 |
| Kepala & leher | 3 | 9,7 |
| 4. Ukuran tumor | | |
| Rerata | 20,85 cm | |
| Rentang ukuran | 6 cm – 50 cm | |
| 5. Klasifikasi subtipe histologik | | |
| Miksoid | 15 | 48,4 |
| Pleomorfik | 6 | 19,4 |
| Berdiferensiasi baik | 5 | 16,1 |
| Sel bulat | 3 | 9,7 |
| Dediferensiasi | 2 | 6,4 |

Tabel 2. Sebaran derajat keganasan histologik pada sub tipe liposarkoma.

| Subtipe histologik | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | % penderita |
|----------------------|------------|-----------|------------|-------------|
| Miksoid murni | 8 (100%) | | | 8 (25,8%) |
| + transisi | 1 (33%) | 2 (67%) | | 3 (9,7%) |
| + sel bulat | | 3 (75%) | 1 (25%) | 4 (12,8%) |
| Pleomorfik | | 1 (16,6%) | 5 (83,4%) | 6 (19,3%) |
| Berdiferensiasi baik | 5 (100%) | | | 5 (16,2%) |
| Sel bulat | | 1 (33%) | 2 (67%) | 3 (9,7%) |
| Dediferensiasi | | | 2 (100%) | 2 (6,5%) |
| Jumlah penderita | 14 (45,2%) | 7 (22,6%) | 10 (32,2%) | 31 (100%) |

Sebaran derajat keganasan dapat dilihat pada tabel 2. Semua kasus subtipe miksoid murni dan berdiferensiasi baik tergolong *grade* 1 dan semua subtipe dediferensiasi tergolong *grade* 3. Dari 3 kasus kelompok miksoid transisi, 1 kasus tergolong *grade* 1 dan 2 kasus tergolong *grade* 2. Sedangkan dari 4 kasus kelompok campuran subtipe miksoid dengan sel bulat, 3 kasus tergolong *grade* 2 dan 1 kasus tergolong *grade* 3. Untuk subtipe sel bulat dan pleomorfik umumnya masuk ke dalam golongan *grade* 3 dan sisanya masing-masing 1 kasus menunjukkan *grade* 2.

Tabel 3. Hasil penghitungan rerata nilai AgNOR diantara pengamat.

| | Nilai rerata AgNOR | SD | Rentang nilai |
|--------------|--------------------|------|---------------|
| Pemeriksa I | 5 | 1,76 | 2,1 – 8,8 |
| Pemeriksa II | 4,87 | 1,54 | 2,3 – 8,2 |

Hasil uji kemaknaan dengan uji *student's T* terhadap nilai AgNOR diantara pemeriksa I dan II didapatkan hasil tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). (Lihat lampiran 4)

Dari 31 kasus liposarkoma yang dipulas dengan pulasan AgNOR, hanya 27 kasus yang dapat dihitung jumlah butir AgNOR di dalam intinya. Hal ini disebabkan karena butiran AgNOR yang bergumpal dan pada kasus lainnya butir AgNOR sangat pucat sehingga sulit untuk dihitung.

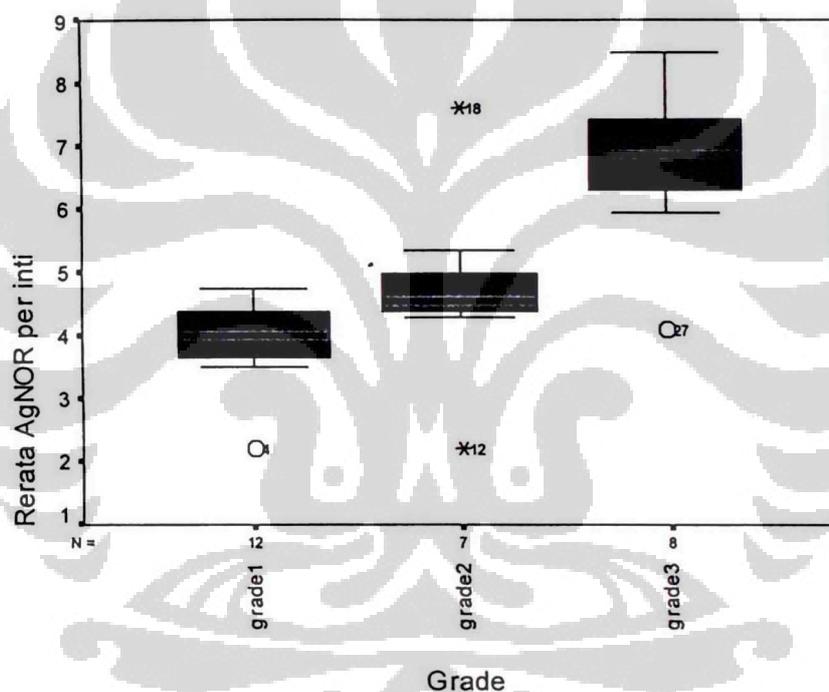
Tabel 4. Hubungan antara derajat keganasan (*grade*) dengan rerata jumlah AgNOR pada sediaan 27 penderita liposarkoma.

| <i>Grade</i> | Jumlah kasus | Rerata nilai AgNOR | Rentang nilai |
|--------------|--------------|--------------------|---------------|
| 1 | 12 | 3,90 | 2,2 – 4,75 |
| 2 | 7 | 4,72 | 2,2 – 7,6 |
| 3 | 8 | 6,73 | 4,1 – 8,5 |

Seperti terlihat pada tabel 4, rerata nilai AgNOR meningkat sesuai dengan peningkatan derajat keganasan. Uji kemaknaan terhadap derajat keganasan dengan

jumlah AgNOR (analisis varian ANOVA) memberikan hasil berbeda bermakna ($p < 0,05$) antara derajat keganasan (*grade*) 1 dengan 3 dan derajat keganasan (*grade*) 2 dengan 3. Tetapi derajat keganasan (*grade*) 1 dengan 2 tidak menunjukkan hasil berbeda bermakna ($p > 0,05$). (Lihat lampiran 5)

Gambar 4. Hubungan nilai AgNOR dengan derajat keganasan



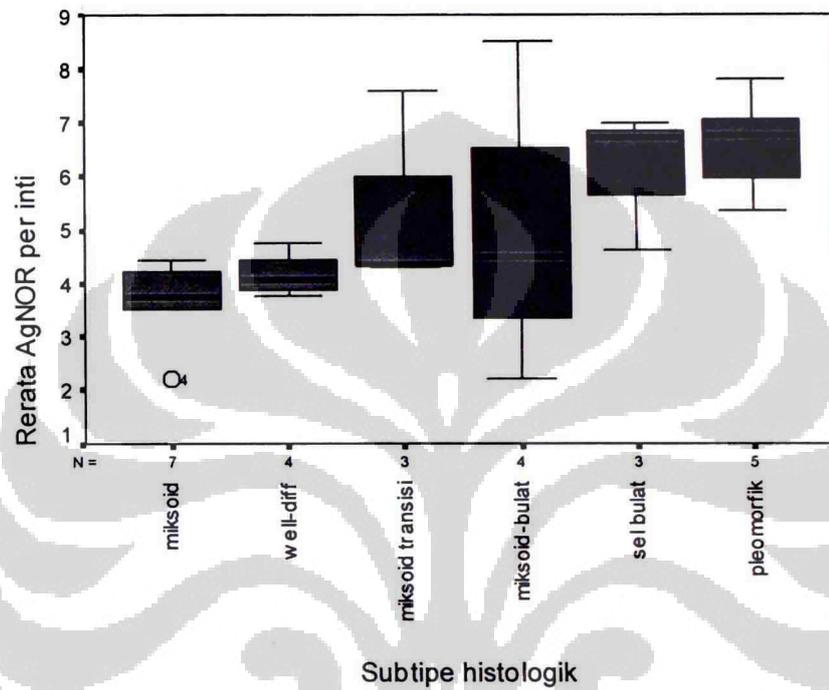
Gambar 4 memperlihatkan diagram balok hubungan antara jumlah rerata AgNOR per inti dengan derajat keganasan (*grade*). Tampak rerata jumlah AgNOR cenderung meningkat sesuai dengan peningkatan *grade*.

Tabel 5. Jumlah rerata AgNOR pada berbagai sub tipe histologik liposarkoma pada sediaan 27 penderita.

| Subtipe | Jumlah | Rerata nilai AgNOR | Rentang nilai |
|-------------------------|--------|--------------------|---------------|
| L. miksoid | 7 | 3,7 | 2,2 – 4,45 |
| L. berdiferensiasi baik | 4 | 4,15 | 3,75 – 4,75 |
| L. miksoid transisi | 3 | 5,42 | 4,3 – 7,6 |
| L. miksoid + sel bulat | 4 | 4,92 | 2,2 – 8,5 |
| L. sel bulat | 3 | 6,1 | 4,6 – 7 |
| L. pleomorfik | 5 | 6,58 | 5,35 – 7,8 |
| L. dediferensiasi | 1 | 4,1 | - |

Tabel 5 memperlihatkan hubungan antara masing-masing subtipe histologik dengan rerata nilai AgNOR. Tampak bahwa jumlah kasus dari masing-masing kelompok subtipe histologik kecil dan tidak seragam. Satu kasus subtipe dediferensiasi dikeluarkan dari penghitungan test kemaknaan karena tidak dapat diuji secara statistik. Hasil test kemaknaan (ANOVA) antara subtipe histologik dengan AgNOR tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). (Lihat lampiran 6)

Gambar 5. Hubungan nilai AgNOR dengan sub tipe histologik.



Gambar 5 memperlihatkan diagram balok hubungan antara jumlah AgNOR dengan sub tipe histologik liposarkoma. Tampak bahwa rentang nilai rerata jumlah AgNOR pada kelompok liposarkoma campuran miksoid dengan sel bulat sangat besar.

BAB V

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini kasus yang terkumpul seluruhnya adalah 31 kasus ; 27 kasus berasal dari RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, 2 kasus berasal dari RS Islam dan 2 kasus dari RS Sumber Waras. Didapatkannya hanya 31 kasus selama periode 10 tahun dari ketiga rumah sakit di Jakarta, menunjukkan bahwa liposarkoma jaringan lunak merupakan tumor yang sangat jarang. Tjarta dan Gumay³⁸ pada penelitian retrospektif sebelumnya terhadap kasus liposarkoma di RSUPN CM mendapatkan 22 (8,5%) kasus dari 259 kasus sarkoma jaringan lunak selama periode 5 tahun. Dibandingkan data dari Memorial Sloan Kettering Cancer Center New York selama periode 10 tahun, ditemukan 127 kasus liposarkoma. Sementara Reitan dan kawan-kawan³ pada penelitiannya di rumah sakit Norwegian Radium melaporkan 99 kasus liposarkoma selama periode 24 tahun. Orson dan kawan-kawan⁴ pada penelitiannya di Klinik Mayo mendapatkan 211 kasus liposarkoma selama 71 tahun.

Pada tabel 1, tampak bahwa penderita perempuan lebih banyak ditemukan yaitu 19 kasus (61,3%), sementara penderita laki-laki ditemukan sebanyak 12 kasus (38,7%). Menurut kepustakaan dikatakan angka kejadian pada laki-laki lebih sering (55%-61%) dibandingkan pada perempuan. Tetapi pada beberapa penelitian lain didapatkan lebih banyak pada perempuan.

Pasien dengan usia yang lebih dari 40 tahun didapatkan pada 24 kasus (77,4%) dan yang berusia kurang dari 40 tahun ditemukan sebanyak 7 kasus (22,6%), satu kasus tidak diketahui usianya. Rentang usia antara usia 1 tahun sampai dengan usia 79 tahun. Pada kepustakaan dikatakan liposarkoma sering ditemukan pada orang dewasa dengan angka kejadian tertinggi antara usia dekade ke 4 dan ke 6. Meskipun demikian tidak ada batasan usia yang pasti, usia tertua yang pernah dilaporkan adalah 87 tahun dan usia termuda adalah 8 bulan.

Pada penelitian ini, kasus pada anak yaitu usia 15 tahun kebawah didapatkan 2 kasus (6,4%) yaitu pada usia 1 tahun (kasus nomor 23) dengan diagnosa liposarkoma berdiferensiasi baik dan usia 15 tahun (kasus nomor 1) dengan diagnosa liposarkoma sel bulat. Beberapa peneliti melaporkan bahwa kasus liposarkoma pada anak sebagian besar umumnya jenis yang berderajat rendah yaitu subtype mikroid dan berdiferensiasi baik. Puncak angka kejadian liposarkoma pada anak adalah masa *infants* dan masa awal dewasa.^{67,68} Ke dua kasus yang didapatkan pada penelitian ini sesuai dengan kepustakaan yaitu ditemukan pada usia 1 tahun dan 15 tahun. Dikatakan juga bahwa umumnya liposarkoma pada anak mempunyai angka kejadian kekambuhan dan metastasis yang lebih rendah dibandingkan pada orang dewasa.^{67,68}

Pada penelitian ini tumor yang terletak di ekstremitas dan retroperitoneum/ intraabdomen didapatkan hampir sama banyak yaitu masing-masing sebanyak 12 kasus (38,7%) dan 11 kasus (35,5%). Sisanya 5 kasus (16,1%) di dada/punggung dan 3 kasus (9,7%) di kepala dan leher. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang

menyebutkan bahwa tempat predileksi utama liposarkoma adalah ekstremitas dan retroperitoneum.^{1,3,4,5}

Ukuran tumor didapatkan hasil rerata diameter tumor 21,6 cm dengan diameter tumor terkecil 6 cm dan ukuran diameter terbesar adalah 50 cm. Sebanyak 6 kasus tidak diketahui ukuran tumornya karena data klinik yang kurang lengkap. Dari hasil penelitian ini tampak bahwa rerata diameter ukuran tumor yaitu 21,6 cm jauh melebihi rerata diameter tumor dalam kepustakaan yaitu antara 5 cm sampai 10 cm. Tidak satupun pasien dalam penelitian ini yang ukuran diameter tumornya dibawah 5 cm. Hal ini penting mengingat stadium tumor bergantung pada ukuran tumor yang merupakan salah satu faktor prognostik yang berhubungan dengan angka ketahanan hidup. Ukuran diameter terbesar pada penelitian ini yaitu 50 cm, ditemukan di retroperitoneum (kasus nomor 31) dan 2 kasus (nomor 4 dan 21) dengan diameter tumor 40 cm ditemukan di intra abdomen. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa tumor yang letaknya di retroperitoneum dan intraabdomen umumnya berukuran lebih besar, mungkin karena lebih lambat terdeteksi dibandingkan yang terletak di ekstremitas.^{1,3,4,5}

Dari 31 kasus liposarkoma ini, 14 kasus (45,2%) adalah subtipe miksoid, 6 kasus (19,4%) subtipe pleomorfik, 5 kasus (16,1%) subtipe berdiferensiasi baik, 4 kasus (12,9%) subtipe sel bulat dan 2 kasus (6,4%) subtipe dediferensiasi. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang mengatakan bahwa subtipe miksoid merupakan jenis terbanyak yaitu 45% sampai 55% dari seluruh kasus liposarkoma. Dari 14 kasus (45,2%) subtipe miksoid pada penelitian ini didapatkan 3 kasus (9,7%) yang menunjukkan adanya daerah transisi, 3 kasus (9,6%) disertai daerah sel bulat dan 8

kasus (25,8%) merupakan subtipe miksoid murni. Kedua kasus subtipe dediferensiasi pada penelitian ini menunjukkan daerah yang masing-masing berdiferensiasi ke arah rhabdomyosarkoma dan hemangioperisitoma ganas.

Pada tabel 2 tampak bahwa semua kasus subtipe miksoid murni dan berdiferensiasi baik menunjukkan *grade* rendah (skor 1), sedangkan semua subtipe dediferensiasi menunjukkan *grade* tinggi (skor 3). Dari 3 kasus subtipe miksoid yang disertai daerah transisi, 1 kasus menunjukkan *grade* 1 dan 2 kasus menunjukkan *grade* 2. Sedangkan pada 4 kasus subtipe miksoid dengan campuran sel bulat, 3 kasus adalah *grade* 2 dan 1 kasus *grade* 3. Disini tampak bahwa keberadaan gambaran transisi maupun sel bulat pada liposarkoma miksoid dapat merubah derajat keganasan histologik menjadi lebih tinggi. Salah satu faktor yang menyebabkan perbedaan dalam derajat keganasan masing-masing kasus campuran tersebut mungkin adalah persentase luasnya keberadaan daerah transisi atau sel bulat. Smith dan kawan-kawan⁷ melaporkan bahwa keberadaan komponen sel bulat yang lebih dari 5% pada liposarkoma miksoid, secara bermakna akan meningkatkan angka kejadian metastasis dan kematian. Tetapi keberadaan daerah transisi saja tidak merubah prognosis liposarkoma miksoid. Kilpatrick dan kawan-kawan⁶ melaporkan bahwa keberadaan diferensiasi sel bulat lebih atau sama dengan 25% pada liposarkoma miksoid akan memperburuk prognosis. Pada penelitian ini persentase luasnya daerah transisi dan sel bulat pada liposarkoma miksoid tidak dihitung karena beberapa kasus berasal dari sediaan biopsi. Dari 3 kasus subtipe sel bulat, 2 kasus menunjukkan *grade* 3, dan 1 kasus *grade* 2. Pada kepustakaan disebutkan bahwa subtipe sel bulat biasanya mempunyai derajat keganasan tinggi,

umumnya *grade* 3. Kasus liposarkoma sel bulat dengan *grade* 2 pada penelitian ini ditemukan pada anak berusia 15 tahun. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa umumnya liposarkoma pada anak mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan pada orang dewasa. Kepustakaan lain menyebutkan bahwa penentuan *grade* sebaiknya tidak dilakukan pada pasien anak-anak karena tidak dapat dijadikan parameter untuk meramalkan prognosis.¹¹

Hasil penghitungan butir AgNOR pada sediaan yang sama secara terpisah oleh pemeriksa I (peneliti) rata-rata 5. Sedangkan pemeriksa II memperoleh hasil rata-rata 4,87. Dari hasil tersebut, dengan analisa statistik menggunakan uji *student't*, disimpulkan bahwa hasil penghitungan oleh pemeriksa I tidak berbeda bermakna dengan hasil penghitungan oleh pemeriksa II ($p > 0,05$).

Tabel 3 memperlihatkan hubungan rerata jumlah butir AgNOR yang tampak sejalan dengan peningkatan *grade*, walaupun uji statistik dengan ANOVA untuk kemaknaan perbedaan nilai AgNOR (Tabel 4) memberikan hasil tidak berbeda bermakna antara *grade* 1 dengan *grade* 2 ($p > 0,05$). Sedangkan uji kemaknaan perbedaan nilai AgNOR antara *grade* 2 dengan *grade* 3 serta *grade* 1 dengan *grade* 3 memberikan hasil berbeda bermakna ($p < 0,05$). Tidak adanya perbedaan bermakna antara nilai AgNOR pada *grade* 1 dengan *grade* 2 tampaknya disebabkan oleh karena besarnya rentang nilai AgNOR pada *grade* 2. Besarnya rentang nilai AgNOR pada *grade* 2 yang umumnya merupakan liposarkoma subtipe miksoid campuran dapat dikaitkan dengan luasnya keberadaan daerah diferensiasi sel bulat. Sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa prognosis liposarkoma campuran miksoid dan sel bulat bergantung pada luasnya daerah diferensiasi sel

BAB VI

RINGKASAN - KESIMPULAN - SARAN

RINGKASAN

Liposarkoma jaringan lunak diklasifikasikan ke dalam lima subtipe histologik yaitu berdiferensiasi baik, miksoid, sel bulat, pleomorfik dan dediferensiasi. Liposarkoma miksoid dan berdiferensiasi baik tergolong derajat keganasan rendah serta mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan subtipe lainnya. Tetapi penentuan subklasifikasi tersebut ternyata tidak selalu mudah dilakukan oleh karena ditemukannya berbagai tipe campuran antara subtipe yang berderajat rendah dengan yang tinggi. Selain itu penentuan *grading* histologik juga bergantung pada berbagai keadaan sehingga dapat menjadi kurang objektif nilainya. Oleh karena itu dilakukan pulasan AgNOR, yang pada berbagai penelitian terhadap sarkoma jaringan lunak telah terbukti menunjukkan hubungan bermakna dengan derajat keganasan histologik.

Pada penelitian retrospektif yang dilakukan, didapatkan 31 kasus liposarkoma dari 3 rumah sakit di Jakarta selama rentang waktu 10 tahun. Liposarkoma pada penelitian ini lebih banyak ditemukan pada perempuan (61,3%) dan berusia umumnya diatas 40 tahun (77,4%). Letak tumor terutama di ekstremitas bawah (38,7%) dan intraabdominal/retroperitoneal (35,5%), dengan rerata ukuran tumor 20,85 cm. Ukuran diameter terbesar pada penelitian ini yaitu 50 cm, ditemukan di retroperitoneum. Subtipe tersering adalah miksoid sebanyak 15 kasus (48,4%)

kemudian diikuti oleh subtipe pleomorfik 6 kasus (19,4%), berdiferensiasi baik 5 kasus (16,1%), sel bulat 3 kasus (9,7%) dan dediferensiasi 2 kasus (6,4%). Dari 15 kasus subtipe miksoid didapatkan 8 kasus miksoid tipikal, 3 kasus miksoid transisi dan 4 kasus miksoid campuran dengan sel bulat.

Dari hasil penghitungan *grade* didapatkan 14 kasus (45,2%) tergolong *grade* 1, 7 kasus (22,6%) *grade* 2 dan 10 kasus (32,2%) *grade* 3. Semua kasus subtipe miksoid murni dan berdiferensiasi baik tergolong *grade* 1, sedangkan semua subtipe dediferensiasi *grade* 3. Kasus subtipe miksoid campuran, sel bulat dan pleomorfik menunjukkan *grade* yang bervariasi. Dari 31 kasus liposarkoma hanya 27 kasus yang berhasil dipulas AgNOR dengan baik. Hasil uji statistik menunjukkan hubungan bermakna ($p < 0,05$) antara derajat keganasan (*grade*) dengan jumlah AgNOR meskipun pada *grade* 1 dengan *grade* 2 tidak didapatkan hubungan bermakna. Penghitungan uji statistik terhadap subtipe histologik dengan jumlah AgNOR tidak didapatkan hubungan bermakna ($p > 0,05$). Hal ini mungkin disebabkan oleh jumlah *sample* yang sedikit dan tidak seragam.

KESIMPULAN

1. Nilai AgNOR pada penelitian liposarkoma ini sejalan dengan derajat keganasan (*grade*) bila digunakan sistem pembagian *grade* menjadi dua tingkat yaitu *grade* rendah dan *grade* tinggi karena nilai AgNOR pada *grade* 1 (rendah) dan *grade* 2 (menengah) tidak didapatkan perbedaan bermakna.
2. Rerata nilai butir AgNOR adalah 5, nilai AgNOR kurang dari 5 mengarah ke *grade* rendah sedangkan nilai AgNOR lebih atau sama dengan 5 ke arah *grade* tinggi.

3. Nilai AgNOR tidak terkait dengan subtipe histologik liposarkoma sehingga tidak dapat digunakan untuk menentukan derajat keganasan subtipe liposarkoma walaupun ada kecenderungan meningkat pada jenis sel bulat dan pleomorfik.
4. Pulasan AgNOR dapat digunakan sebagai alat bantu yang lebih objektif untuk menunjang sistem penghitungan *grade* kasus liposarkoma yang prognosisnya sulit diramalkan misalnya pada tipe campuran.

SARAN

1. Penelitian ini perlu dilanjutkan dengan menambah jumlah kasus sehingga menjadi lebih seragam agar dapat dilihat apakah masing-masing subtipe mempunyai perbedaan bermakna dengan nilai AgNOR.
2. Karena liposarkoma umumnya berukuran besar, maka diperlukan jumlah potongan atau kupe yang lebih banyak agar didapat gambaran yang lebih representatif.
3. Perlu juga penelitian pembandingan indeks proliferasi sel dengan metoda lain seperti Ki-67 dan MIB-1 serta parameter klinik seperti lokasi dan kedalaman tumor serta angka kejadian rekurensi dan metastasis.
4. Perlu tinjauan ulang terhadap sistem pembagian *grade* menjadi dua tingkat pada liposarkoma dan sarkoma jaringan lunak secara umum.

RUJUKAN

1. Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors. 3th ed. St Louis : CV Mosby Company, 1994. p 431 – 66.
2. Weiss SW. Histological typing of soft tissue tumours, 2th ed. International Histological Classification of Tumours. World Health Organization. London : Springer Verlag, 1994.
3. Reitan JB, Kaalhus O, Brennhovd IO, Sager EM, Stenwig AE, Talle K. Prognostic factors in liposarcoma. *Cancer* 1985 ; 55 : 2482 – 90.
4. Orson GG, Sim FH, Reiman HM, Taylor WF. Liposarcoma of the musculoskeletal system. *Cancer* 1987 ; 60 : 1362 – 70.
5. Enterline HT, Culberson JD, Rochlin DB, Brady LW. Liposarcoma. A clinical and pathological study of 53 cases. *Cancer* 1960 ; 13 : 932 – 50.
6. Kilpatrick SE, Doyon J, Choong PFM, Sim FH, Nascimento AG. The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma. A study of 95 cases. *Cancer* 1996 ; 77 : 1450 – 7.
7. Smith TA, Easley KA, Goldblum JR. Myxoid/Round cell liposarcoma of the extremities. A clinicopathologic study of 29 cases with particular attention to extent of round cell liposarcoma. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20(2) : 171 – 80.
8. Sreekantaiah C, Karakousis CP, Leong SPL, Sandberg AA. Cytogenetic findings in liposarcoma correlate with histopathologic subtype. *Cancer* 1992 ; 69 : 2484 – 95.
9. Tallini G, Ackerman M, Cin PD, Wever I, Fletcher CD, Mandhal N, et al. Combined morphologic and karyotypic study of 28 myxoid liposarcomas. Implications for a revised morphologic typing. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 (9) : 1047 – 55.
10. Trojani M, Contessa G, Coindre JM et al. Soft tissue sarcoma of adults : study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984 ; 33 : 37 – 42.

11. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas, in : Allen PW. Long course on soft tissue pathology. XX International Congress of the International Academy of Pathology & 11th World Congress of Academic and Environmental Pathology, Hongkong October 9-14, 1994.
12. Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas. *Cancer* 1984 ; 53 : 530 – 41.
13. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP. Manual for staging of cancer. 3th ed. Philadelphia, ed 3, JB Lippincott Company 1992.
14. Leek RD, Alison MR, Sarraf CE. Variations in the occurrence of silver staining nucleolar organizer regions (AgNORs) in non-proliferating and proliferating tissues. *J Pathol* 1991 ; 165 : 43 – 51.
15. Walker RA. The histopathological evaluation of nucleolar organizer region proteins. *Histopathology* 1988 ; 12 : 221 – 3.
16. NORs, a new method for the pathologist. (editorial). *Lancet* 1987 ; June 20 : 1413 – 4.
17. Hall PA, Crocker J, Watts A, Stansfeld AG. A comparison of nucleolar organizer region staining and Ki-67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphoma. *Histopathology* 1988 ; 12 : 373 – 81.
18. Smith R, Crocker J. Evaluation of nucleolar organizer region – associated proteins in breast malignancy. *Histopathology* 1988 ; 12 : 113 – 25.
19. Taufik E, Kanoko M, Lestari S. Pewarnaan AgNOR pada epitel serviks normal dan karsinoma serviks. Dalam : Kumpulan makalah lengkap KONAS IAPI X Jakarta, 1990 : 82 – 3.
20. Suarez V, Newman J, Hiley C, Crocker J, Collins M. The value of NOR numbers in neoplastic and non neoplastic epithelium of the stomach. *Histopathology* 1989 ; 14 : 61 – 6.
21. Cheville JC, Clamon GH, Robinson RA. Silver stained nucleolar organizer regions in the differentiation of prostatic hyperplasia, intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1990 ; 3 : 596 – 8.

22. Orrell JM, Evans AT, Grant A. A critical evaluation of AgNOR counting in benign naevi and malignant melanoma. *J Pathol* 1991 ; 163 : 239 – 44.
23. Wrba F, Austin I, Fertl H. Nucleolar organizer regions in soft tissue sarcomas. *Oncology* 1991 ; 48 : 166 – 70.
24. De Rosa G, Staibano S, Barra E, Zeppa P, Salvatore G, Vetrani A, et al. Nucleolar organizer regions in aggressive and non aggressive basal cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1992 ; 69 : 124 – 6.
25. Vuhahula EAM, Nikai H, Ogawa I, Miyauchi M, Takata T, Ito H. Prognostic value of argyrophilic nucleolar organizer regions (AgNOR) count in adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Pathol Int* 1994 ; 44 : 368 – 73.
26. Kroese MCS, Rutgers DH, Wils IS, Unnik JAM, Rohol PJM. The relevance of the DNA index and proliferation rate in the grading of benign and malignant soft tissue tumors. *Cancer* 1990 ; 65 : 1782 – 8.
27. Ueda T, Aozasa K, Tsujimoto M, Ohsawa M, Uchida A, Aoki Y, et al. Prognostic significance of Ki-67 reactivity in soft tissue sarcomas. *Cancer* 1989 ; 63 : 1607 – 11.
28. Tjarta A, Gumay S. Histopathological aspect of soft tissue sarcomas. In : Berkel HJ, Kresno SB, Tjarta A, Susworo R, Kampono N, Kurniawan AN et al, eds. *Jakarta International Cancer Conference*. Jakarta : Gaya Baru 1997, p 533 – 42.
29. Data Rekam Medik Bagian Patologi Anatomi FKUI/RSUPNCM tahun 1991-1994. (Unpublished)
30. Ross JA, Severson RK, Davis S, Brooks JJ. Trends in the incidence of soft tissue sarcomas in the United States from 1973 through 1987. *Cancer* 1993 ; 72 : 486 – 90.
31. Arbabi L, Warhol MJ. Pleomorphic liposarcoma following radiotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 1982 ; 49 : 878 – 80.
32. De Santos LA, Ginaldi S, Wallace S. Computed tomography in liposarcoma. *Cancer* 1981 ; 47 : 46 – 51.

33. Snover DC, Sumner HW, Dehner LP. Variability of histologic pattern in recurrent soft tissue sarcomas originally diagnosed as liposarcoma. *Cancer* 1982 ; 49 : 1005 – 14.
34. Kindblom LG. Liposarcoma : Diagnostic pitfalls and controversies, in : Allen PW. Long course of soft tissue pathology. XX International Congress of the International Academy of Pathology & 11th World Congress of Academic and Environmental Pathology, Hongkong October 9-14, 1994.
35. Dei Tos AP, Mentzel T, Newman PL, Fletcher CDM. Spindle cell liposarcoma. A hitherto unrecognized variant of liposarcoma. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18(9) : 913 – 21.
36. Fletcher CDM. Will we ever reliably predict prognosis in a patient with myxoid and round cell liposarcoma ? *Advances in Anatomic Pathology*. 1997; 4 : 108 – 13.
37. Mentzel T, Fletcher CDM. Dedifferentiated myxoid liposarcoma : a clinicopathological study suggesting a closer relationship between myxoid and well differentiated liposarcoma. *Histopathology* 1997 ; 30 : 457 – 63.
38. Weiss SW, Rao VK. Well differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum and miscellaneous sites. *Am J Surg Pathol* 1992 ; 16(11) : 1051 – 58.
39. Evans HL, Khurana KK. Heterologous elements in the dedifferentiated component of dedifferentiated liposarcoma. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 (11) ; 1150 – 7.
40. McCormick D, Mentzel T, Beham A, Fletcher CM. Dedifferentiated liposarcoma. Clinicopathologic analysis of 32 cases suggestig a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18(2) : 1213 – 23.
41. Russell WO, Cohen J, Enzinger FM, Hajdu SI, Heise H, Meissner W, et al. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer* 1977 ; 44 : 1562 – 70.

42. Suit HD, Russell WO, Martin RG. Sarcoma of soft tissue ; clinical and histopathological parameter and response to treatment. *Cancer* 1975 ; 35 : 1478 - 83.
43. Markhede G, Angervall L, Stener BA. Multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft tissue tumors. *Cancer* 1982 ; 49 : 1721 – 33.
44. Coindre JM, Bui NB, Bonichon F, Mascarel I, Trojani M. Histopathological grading in spindle cell soft tissue sarcomas. *Cancer* 1988 ; 61 ; 2305 – 9.
45. Hajdu SI : History and classification of soft tissue tumors. In : Hajdu SI, ed. *Pathology of soft tissue tumors*. Philadelphia : Lea and Febiger 1979, p 1 – 55.
46. Baak JPA. Mitotic counting in tumors. *Hum Pathol* 1990 ; 21 : 683 – 5.
47. Tsujimoto M, Aozasa K, Ueda T, Morimura Y, Komatubara Y, Doi T. Multivariate analysis of histologic prognostic factors in soft tissue sarcomas. *Cancer* 1988 ; 62 : 994 – 8.
48. Mandard AM, Petiot JF, Marray J, Mandard JC, Chasle J, Rarieli E, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas. A multivariate analysis of 109 cases. *Cancer* 1989 ; 63 : 1437 – 51.
49. Kulander BG, Polissar L, Yang CY, Woods JS. Grading of soft tissue sarcomas. Necrosis as a determinant of survival. *Mod Pathol* 1989 ; 2 : 205 – 8.
50. Hashimoto H, Daimanu Y, Takeshita S, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Prognostic significance of histologic parameters of soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992 ; 70 : 2816 – 22.
51. Enneking WF, Spanier SS, Malawar MM. The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft part sarcoma of the thigh. *Cancer* 1981 ; 47 : 1005 – 11.
52. Suit HD, Proppe KH, Marikin HJ, Woods WC. Preoperative radiation therapy for sarcoma of soft tissue. *Cancer* 1981 ; 47 : 2269 – 74.

53. Tapper JE, Suit HD. Radiation therapy of soft tissue sarcomas. *Cancer* 1985 ; 55 : 2273 – 7.
54. Casper ES, Gaynor JJ, Harrison LB, Panicek DM, Hajdu SI, Brennan MF. Preoperative and postoperative adjuvant combination chemotherapy for adults with high grade soft tissue sarcoma. *Cancer* 1994 ; 73 ; 1644 – 51.
55. Albert B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular biology of the cell*. 3th ed. New York : Garland Publishing, 1994. p 379 – 85.
56. Ploton D, Menager M, Adnet JJ. Simultaneous high resolution localization of AgNOR proteins and nucleoproteins in interphasic and mitotic nuclei. *Histochem J* 1984 ; 16 : 897 – 906.
57. Ploton D, Menager M, Jeannesson P, Himber G, Pigeon J, Adnett JJ. Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. *Histochem J* 1986 ; 18 : 5 – 14.
58. Crocker J, Nar P. Nucleolar organizer regions in lymphoma. Sited from : Walker RA. The histopathological evaluation of nucleolar organizer region proteins. *Histopathology* 1988 ; 12 : 221 – 3.
59. Crocker J, Boldy DAR, Egan MJ. How should we count AgNORs ? Proposal for a standardized approach. *J Pathol* 1989 ; 158 ; 185 – 8.
60. Kuratsu S, Aozasa K, Myoui A, Tsujimoto M, Ueda T, Hamada H, et al. Prognostic significance of argyrophilic nucleolar organizer staining in soft tissue sarcomas. *Int J Cancer* 1991 ; 48 : 211 – 4.
61. Kuratsu S, Myoui A, Tomita Y, Naka N, Uchida A, Ono K, et al. Usefulness of argyrophilic nucleolar organizer staining for histologic grading of soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol* 1993 ; 54 : 139 – 45.
62. Kuratsu S, Ohsawa M, Naka N, Myoui A, Tomita Y, Uchida A, et al. Usefulness of argyrophilic nucleolar organizer staining for predicting prognosis of patients with recurrent soft tissue sarcoma. *Oncology* 1994 ; 51 ; 244 – 50.

63. Kuratsu S, Tomita Y, Myoui A, Uchida A, Ono K, Aozasa K. DNA ploidy pattern and cell cycle stage of tumor cells in soft tissue sarcomas : clinical implications. *Oncology* 1995 ; 52 : 363 – 70.
64. Tomita Y, Aozasa K, Myoui A, Kuratsu S, Uchida A, Ono K, et al. Histologic grading in soft tissue sarcomas. An analysis of 194 cases including AgNOR count and mast cell count. *Int j Cancer* 1993 ; 54 : 194 – 9.
65. Howat AJ, Giri DD, Cotton DWK, Slater DN. Nucleolar organizer regions in spitz nevi and malignant melanomas. *Cancer* 1989 ; 63 : 474 – 8.
66. Shiro T, Seki T, Naitoh UY, Inoue K, Okamura A. A correlation of argyrophilic nucleolar organizer regions with stages of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1993 ; 71 : 44 – 9.
67. Shmookler BM, Enzinger FM. Liposarcoma occurring in children. An analysis of 17 cases and review of the literature. *Cancer* 1983 ; 52 : 567 – 74. ←
68. Castleberry RP, Kelly DR, Wilson ER, Cain WS, Salter MR. Childhood liposarcoma. Report of a case and review of the literature. *Cancer* 1984 ; 54 : 579 – 84.

Lampiran 1.

Tabel induk data penelitian

| No. | Nomor PA | P/L | Umur | Lokasi | Ukuran | Diagnosa PA | Grade | AgNOR I | AgNOR II | Rerata AgNOR |
|-----|---------------|-----|------|-----------------|-----------|--------------------------|-------|-----------|----------|--------------|
| 1 | 08904232 | L | 15 | gluteus | | B L. sel bulat | | | | |
| 2 | 09001457 | L | 65 | paha | 15x11x5,5 | O L. pleomorfik | 2 | 4.5 | 4.7 | 4.6 |
| 3 | 09004172 | L | 50 | intraabdomen | 40x20x12 | O L. miksoid | 3 | bergumpal | | |
| 4 | 09004478 | L | 50 | paha | 30x28x13 | O L. pleomorfik | 1 | 3.8 | 3.7 | 3.75 |
| 5 | 09004797 | P | 50 | retroperitoneal | 31x30x25 | O L. miksoid | 3 | 6.7 | 6.8 | 6.75 |
| 6 | 09006296 | P | 34 | retroperitoneal | 24x23x9 | O L. miksoid | 1 | 3.4 | 3.7 | 3.55 |
| 7 | 09007092 | P | 50 | subskapula | | B L. miksoid | 1 | 4.2 | 3.9 | 4.05 |
| 8 | 09012048 | P | 25 | leher & axilla | | B L. miksoid transisi | 1 | pucat | | |
| 9 | 09106373 | P | 50 | femur | 10x7x6 | B L. pleomorfik | 1 | 4.2 | 4.5 | 4.35 |
| 10 | 09106520 | P | 44 | cruris | 11 cm | O L. miksoid + sel bulat | 3 | 8.2 | 7.4 | 7.8 |
| 11 | 09202067 | P | | occipital | 25x20x13 | O L. sel bulat | 2 | 4.7 | 4.2 | 4.45 |
| 12 | 09203001 | P | 42 | intraabdomen | | B L. sel bulat | 3 | 7.1 | 6.9 | 7 |
| 13 | 09306022 | P | 55 | intraabdomen | 15 cm | O L. pleomorfik | 3 | 7.2 | 6.2 | 6.7 |
| 14 | 9405435 | L | 42 | femur | 27x26x9 | O L. miksoid | 2 | 5.6 | 5.1 | 5.35 |
| 15 | 951275 (SW) | P | 29 | paha | 16x8x5 | O L. miksoid transisi | 1 | 2.3 | 2.1 | 2.2 |
| 16 | 951286 (SW) | L | 64 | intraabdomen | 15 cm | O L. miksoid | 2 | 4.2 | 4.4 | 4.3 |
| 17 | 9502079 | L | 35 | paha | 6x4x4 | O L. miksoid | 1 | 4.8 | 4.1 | 4.45 |
| 18 | 9505886 | P | 47 | intraabdomen | 40x30x20 | O L. well diff. | 1 | 3.2 | 3.8 | 3.5 |
| 19 | 9602272 | P | 74 | skapula | 14x8x8 | O L. pleomorfik | 1 | 4.1 | 3.8 | 3.95 |
| 20 | 9604748 | P | 55 | tungkai bawah | 6x5x3 | O L. miksoid transisi | 3 | 5.7 | 5.2 | 5.45 |
| 21 | 9960872 | L | 74 | paha | 36x10x5 | B L. well diff. | 2 | 7.8 | 7.4 | 7.6 |
| 22 | 9970890 | P | 1 | punggung | 12x7x5 | O L. well diff. | 1 | pucat | | |
| 23 | 9703814 | P | 36 | paha | 20x10x3 | O L. well diff. | 1 | 3.6 | 3.9 | 3.75 |
| 24 | 9705170 | P | 42 | retroperitoneal | 50x30x25 | B L. well diff. | 1 | 4.2 | 4.1 | 4.15 |
| 25 | 9705483 | P | 49 | intraabdomen | 29x25x12 | O L. miksoid + sel bulat | 2 | 2.1 | 2.3 | 2.2 |
| 26 | 9705907 | P | 46 | kepala | | O L. miksoid | 1 | 4.1 | 4.7 | 4.4 |
| 27 | 9703182 (RSI) | P | 46 | kepala | | B L. pleomorfik | 3 | 7.2 | 6.9 | 7.05 |
| 28 | 9703182 (RSI) | L | 79 | dinding dada | 23x8x6 | L. miksoid + sel bulat | 3 | 8.8 | 8.2 | 8.5 |
| 29 | 9602279 (RSI) | L | 40 | paha | | L. miksoid + sel bulat | 2 | 4.4 | 4.7 | 4.55 |
| 30 | 9800371 | L | 73 | retroperitoneal | 19x12x11 | O L. dediferensiasi | 3 | pucat | | |
| 31 | 9802682 | P | 50 | retroperitoneal | 22x5x8 | O L. well diff. | 1 | 4.7 | 4.8 | 4.75 |
| 32 | 9804538 | L | 45 | punggung | 13x8x5 | O L. dediferensiasi | 3 | 4.2 | 4.0 | 4.1 |

Lampiran 2.
Nilai AgNOR pada masing-masing kelompok *grade*

| Grade | AgNOR |
|-------|-------|
| 1 | 3.75 |
| 1 | 3.55 |
| 1 | 4.05 |
| 1 | 2.2 |
| 1 | 4.45 |
| 1 | 3.5 |
| 1 | 4.4 |
| 1 | 4.35 |
| 1 | 3.95 |
| 1 | 3.75 |
| 1 | 4.15 |
| 1 | 4.75 |
| 2 | 4.6 |
| 2 | 2.2 |
| 2 | 4.45 |
| 2 | 4.3 |
| 2 | 7.6 |
| 2 | 5.35 |
| 2 | 4.55 |
| 3 | 4.1 |
| 3 | 8.5 |
| 3 | 6.75 |
| 3 | 7.8 |
| 3 | 5.45 |
| 3 | 7.05 |
| 3 | 7 |
| 3 | 6.7 |

Lampiran 3.

Nilai AgNOR pada masing-masing kelompok subtype

| | |
|-------------------------|-------|
| L. miksoid | 3.75 |
| L. miksoid | 3.55 |
| L. miksoid | 4.05 |
| L. miksoid | (2.2) |
| L. miksoid | 4.45 |
| L. miksoid | 3.5 |
| L. miksoid | 4.4 |
| L. berdiferensiasi baik | 3.95 |
| L. berdiferensiasi baik | 3.75 |
| L. berdiferensiasi baik | 4.15 |
| L. berdiferensiasi baik | 4.75 |
| L. miksoid transisi | 4.35 |
| L. miksoid transisi | 4.3 |
| L. miksoid transisi | 7.6 |
| L. miksoid + sel bulat | 2.2 |
| L. miksoid + sel bulat | 4.55 |
| L. miksoid + sel bulat | 8.5 |
| L. miksoid + sel bulat | 4.45 |
| L. sel bulat | 4.6 |
| L. sel bulat | 7 |
| L. sel bulat | 6.7 |
| L. pleomorfik | 5.35 |
| L. pleomorfik | 6.75 |
| L. pleomorfik | 7.8 |
| L. pleomorfik | 5.45 |
| L. pleomorfik | 7.05 |
| L. dediferensiasi | 4.1 |

Lampiran 4.
Perhitungan statistik tabel 3 (perbedaan rerata nilai AgNOR diantara pengamat)

| | | Independent Samples Test | | | | | | | | |
|--------|-----------------------------|-----------------------------------------|------|------------------------------|--------|-----------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------------------|--------|
| | | Levene's Test for Equality of Variances | | t-test for Equality of Means | | | | | | |
| | | F | Sig. | t | df | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | Std. Error Difference | 95% Confidence Interval of the Difference | |
| | | | | | | | | | Lower | Upper |
| AGNOR3 | Equal variances assumed | .733 | .396 | .287 | 52 | .775 | .1296 | .4509 | -.7751 | 1.0344 |
| | Equal variances not assumed | | | .287 | 51.087 | .775 | .1296 | .4509 | -.7755 | 1.0348 |

Lampiran 5.
Perhitungan statistik tabel 4 (Hubungan antara *grade* dengan rerata nilai AgNOR)

ANOVA

AGNOR1

| | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| Between Groups | 38.873 | 2 | 19.437 | 14.534 | .000 |
| Within Groups | 32.096 | 24 | 1.337 | | |
| Total | 70.970 | 26 | | | |

Multiple Comparisons

Dependent Variable: AGNOR1

Scheffe

| (I) grade | (J) grade | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|-----------|-----------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| grade1 | grade2 | -.8173 | .5500 | .348 | -2.2521 | .6175 |
| | grade3 | -2.8271* | .5278 | .000 | -4.2041 | -1.4501 |
| grade2 | grade1 | .8173 | .5500 | .348 | -.6175 | 2.2521 |
| | grade3 | -2.0098* | .5985 | .010 | -3.5712 | -.4484 |
| grade3 | grade1 | 2.8271* | .5278 | .000 | 1.4501 | 4.2041 |
| | grade2 | 2.0098* | .5985 | .010 | .4484 | 3.5712 |

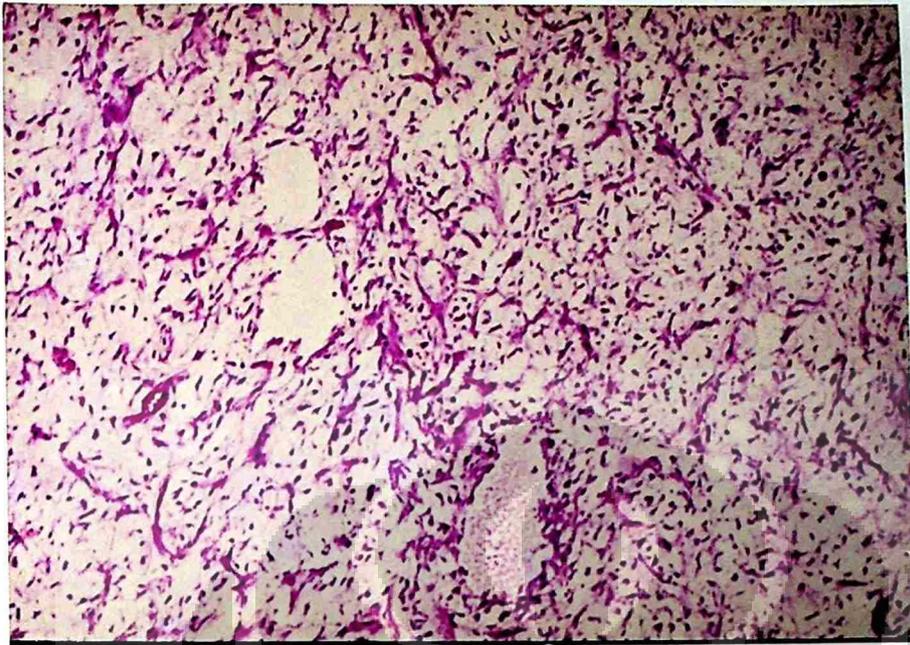
*. The mean difference is significant at the .05 level.

Lampiran 6.
Perhitungan statistik tabel 5 (Hubungan antara subtype histologik dengan rerata nilai AgNOR)

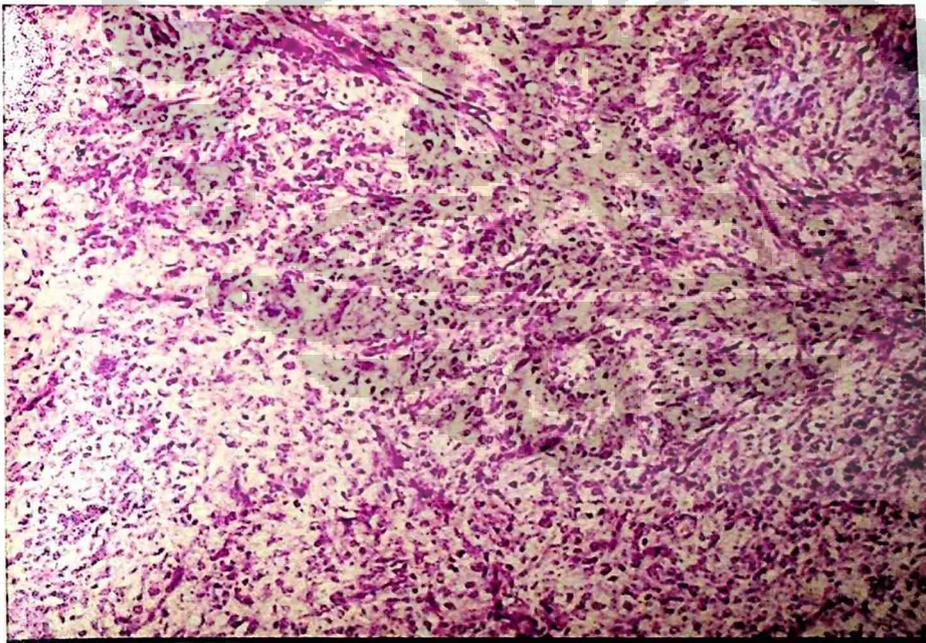
Multiple Comparisons

Dependent Variable: AGNOR2
Scheffe

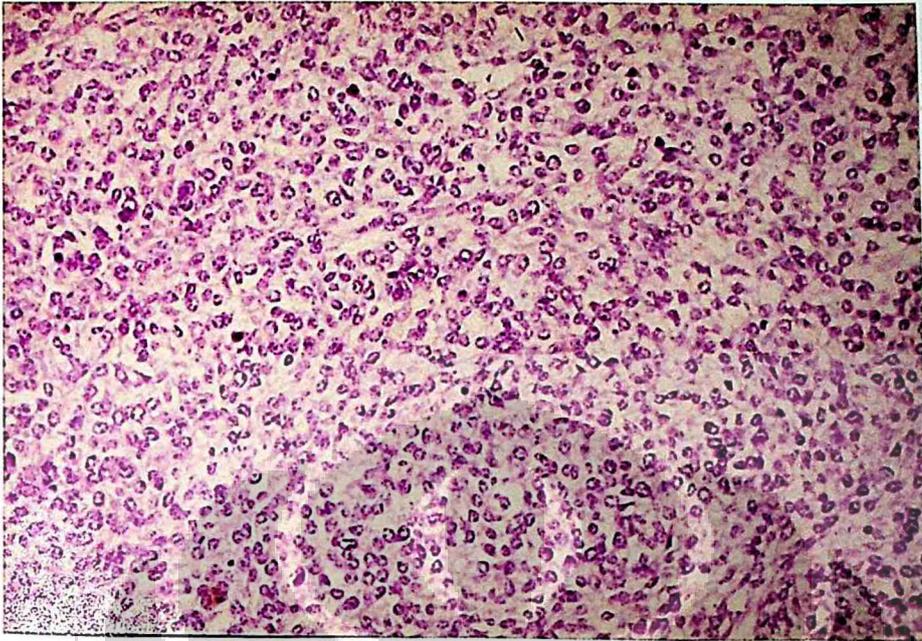
| (I) subtype | (J) subtype | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|------------------|------------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| mikroid | well-diff | -.4500 | .8735 | .998 | -3.6658 | 2.7658 |
| | mikroid transisi | -1.7167 | .9617 | .674 | -5.2572 | 1.8239 |
| | mikroid-bulat | -1.2250 | .8735 | .848 | -4.4408 | 1.9908 |
| | sel bulat | -2.4000 | .9617 | .325 | -5.9405 | 1.1405 |
| | pleomorfik | -2.8800 | .8160 | .066 | -5.8842 | .1242 |
| well-diff | mikroid | .4500 | .8735 | .998 | -2.7658 | 3.6658 |
| | mikroid transisi | -1.2667 | 1.0644 | .917 | -5.1853 | 2.6520 |
| | mikroid-bulat | -.7750 | .9854 | .985 | -4.4030 | 2.8530 |
| | sel bulat | -1.9500 | 1.0644 | .650 | -5.8686 | 1.9686 |
| | pleomorfik | -2.4300 | .9349 | .284 | -5.8718 | 1.0118 |
| mikroid transisi | mikroid | 1.7167 | .9617 | .674 | -1.8239 | 5.2572 |
| | well-diff | 1.2667 | 1.0644 | .917 | -2.6520 | 5.1853 |
| | mikroid-bulat | .4917 | 1.0644 | .999 | -3.4270 | 4.4103 |
| | sel bulat | -.6833 | 1.1379 | .996 | -4.8725 | 3.5059 |
| | pleomorfik | -1.1633 | 1.0177 | .929 | -4.9103 | 2.5836 |
| mikroid-bulat | mikroid | 1.2250 | .8735 | .848 | -1.9908 | 4.4408 |
| | well-diff | .7750 | .9854 | .985 | -2.8530 | 4.4030 |
| | mikroid transisi | -.4917 | 1.0644 | .999 | -4.4103 | 3.4270 |
| | sel bulat | -1.1750 | 1.0644 | .938 | -5.0936 | 2.7436 |
| | pleomorfik | -1.6550 | .9349 | .681 | -5.0968 | 1.7868 |
| sel bulat | mikroid | 2.4000 | .9617 | .325 | -1.1405 | 5.9405 |
| | well-diff | 1.9500 | 1.0644 | .650 | -1.9686 | 5.8686 |
| | mikroid transisi | .6833 | 1.1379 | .996 | -3.5059 | 4.8725 |
| | mikroid-bulat | 1.1750 | 1.0644 | .938 | -2.7436 | 5.0936 |
| | pleomorfik | -.4800 | 1.0177 | .999 | -4.2269 | 3.2669 |
| pleomorfik | mikroid | 2.8800 | .8160 | .066 | -.1242 | 5.8842 |
| | well-diff | 2.4300 | .9349 | .284 | -1.0118 | 5.8718 |
| | mikroid transisi | 1.1633 | 1.0177 | .929 | -2.5836 | 4.9103 |
| | mikroid-bulat | 1.6550 | .9349 | .681 | -1.7868 | 5.0968 |
| | sel bulat | .4800 | 1.0177 | .999 | -3.2669 | 4.2269 |



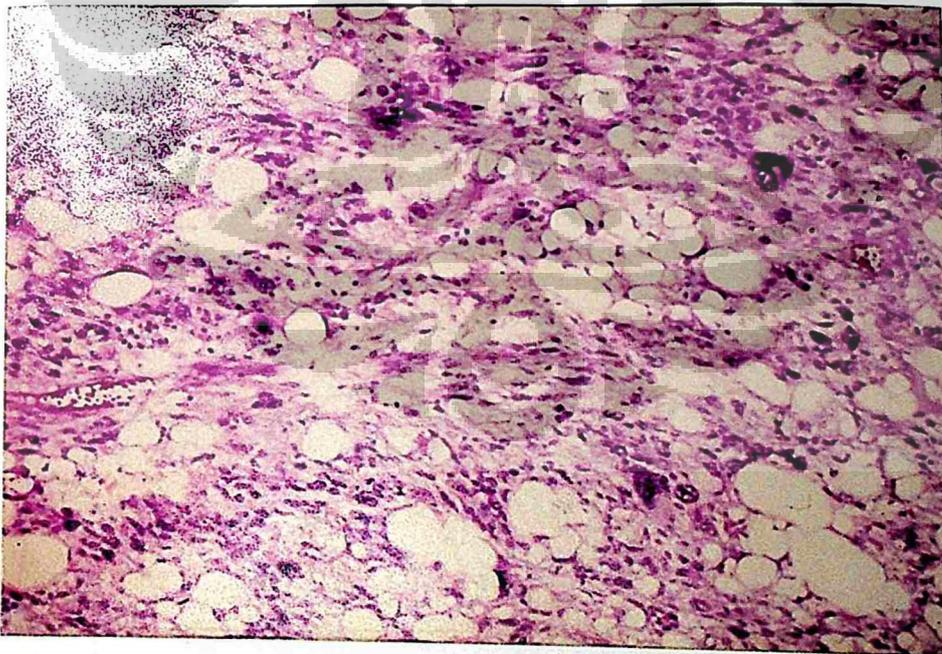
Gambar 6. Liposarkoma miksoid tipikal (HE 264 x)
Tampak anyaman pembuluh darah yang pleksiform, pulau-pulau musin dan *lipoblast*.



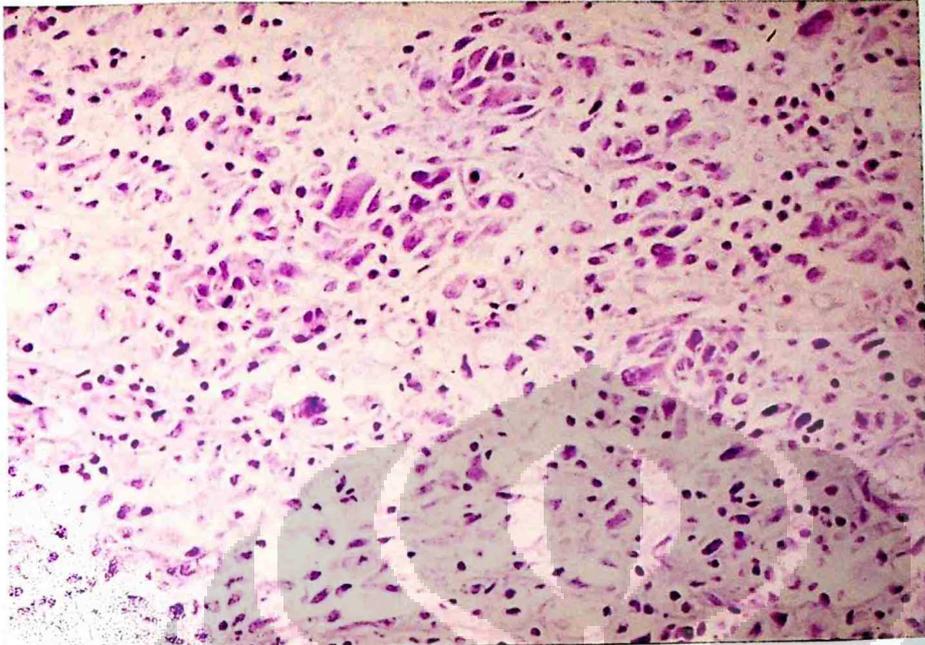
Gambar 7. Liposarkoma miksoid transisi (HE 264 x)
Tampak lebih seluler, dibandingkan yang miksoid tipikal tetapi anyaman pembuluh darah yang pleksiform masih terlihat jelas.



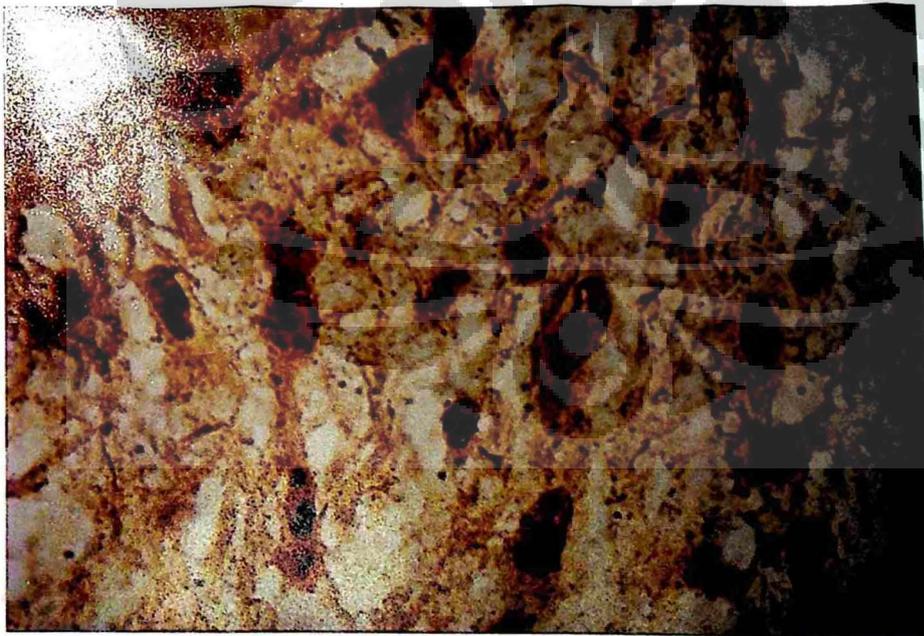
Gambar 8. Liposarkoma sel bulat (HE 528 x)
Sel bulat uniform, sitoplasma vesikuler, anyaman pembuluh darah tak tampak.



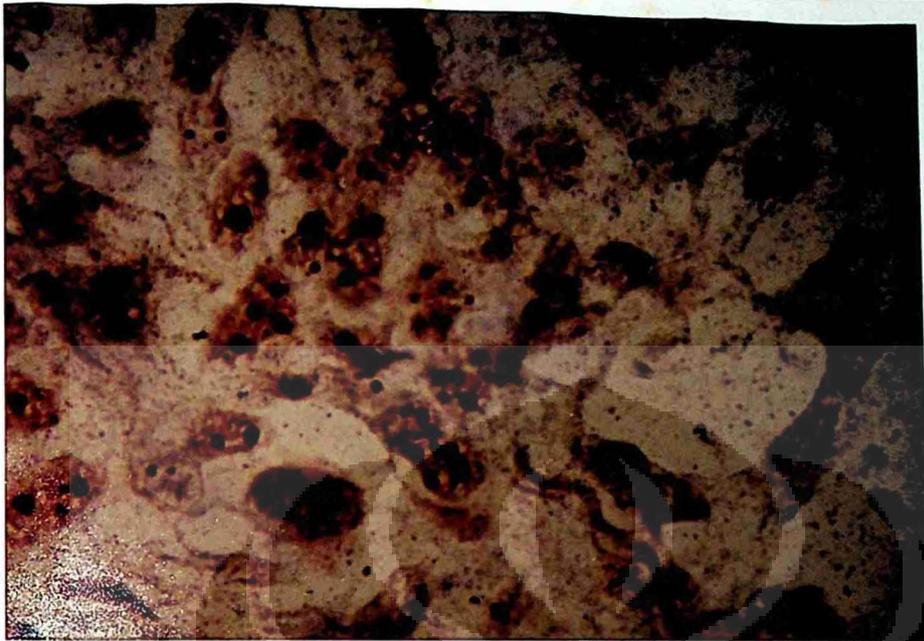
Gambar 9. Liposarkoma pleomorfik (HE 528 x)
Tampak sel raksasa dan sel *lipoblast*



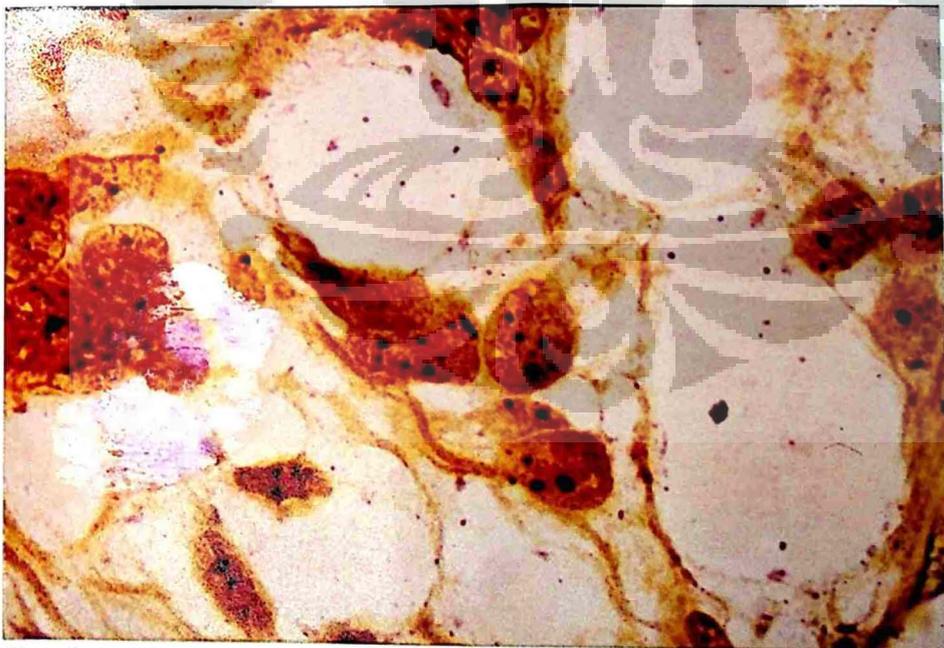
Gambar 10. Liposarkoma dediferensiasi (HE 528 x)
Tampak gambaran rabdomiosarkoma



Gambar 11. Butir AgNOR pada derajat keganasan rendah (1320 x)
Didapat nilai rerata jumlah AgNOR per inti 3,9



Gambar 12. Butir AgNOR pada derajat keganasan menengah (1320 x)
Didapat nilai rerata jumlah AgNOR per inti 4,72



Gambar 13. Butir AgNOR pada derajat keganasan tinggi (1320 x)
Didapat nilai rerata jumlah AgNOR per inti 6,73

RIWAYAT HIDUP

Nama : Heriawaty Hidajat
NIP : 140238009
Pangkat/Gol. : Penata Tk I / Gol. III C
Tempat/tgl. Lahir : Jakarta, 11 Desember 1959
Agama : Kristen Protestan
Suami : Ir. Wawan Setiawan
Anak : Adrian Setiawan
Yoshua Setiawan
Alamat : Komplek Perumahan Banjar Wijaya
Blok XXIII/21 Cipondoh,
Tangerang

Pendidikan

1965 – 1971 : SD. Tjandra Naya, Jakarta
1971 – 1974 : SMP Bintang Kejora, Jakarta
1975 – 1977 : SMA Tarsisius, Jakarta
1978 – 1984 : Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta
Memperoleh gelar dokter ujian negara pada April 1985
1994 – 1999 : Program Pendidikan Dokter Spesialis I – FKUI/RSCM

Pengalaman kerja

1989 – 1993 : Kepala Instalasi Gawat Darurat RSUD. Balikpapan
1991 – 1993 : Staf pengajar pada Sekolah Perawat Kesehatan (SPK)
RSUD. Balikpapan.

Organisasi Profesi : Anggota IDI – Balikpapan