

ALVEOLAR SOFT PART SARCOMA

Sanggam B Hutagalung¹, Jekson Martiar Siahaan²

¹Staf Pengajar Departemen Patologi Anatomi, ² Staf Pengajar Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia

e-mail: sg_pa26@yahoo.co.id¹, jekson.siahaan.sked@gmail.com²

ABSTRACT

Alveolar Soft Part Sarcoma (ASPS) is a rare sarcoma, this sarcoma occurs around 0,2 – 0,9% of all soft tissue sarcomas. This tumour can occur at any age, but the peak incidence is in the age range of 15 – 35 years, rarely under the age of 5 years and after the age of 50 years. In adults, ASPS most often occur in deep soft tissues in the lower extremities, especially the anterior part of the thighs and buttocks. But in children and infants these tumours often occur in the area of the head and neck, especially the tongue and eyes. Tumours that occur in the head and neck are usually smaller in size may be due to earlier detection. Diagnostic of ASPS can be through CT – Scan/MRI examination, FnaB Cytology, Histopathology, and Immunophenotype.

Keyword : *Alveolar Soft Part Sarcoma, CT-Scan/MRI, FnaB Cytology, Histopathology, Immunophenotype*

1. PENDAHULUAN

Alveolar soft part sarcoma (ASPS) pertama kali diperkenalkan oleh Christopherson dkk pada tahun 1952. Sebelumnya tumor ini didiagnosis sebagai malignant myoblastoma, angioendothelioma dan bahkan liposarkoma. Sejak tahun 1952, beberapa contoh telah dilaporkan dan diteliti dengan pewarnaan imunohistokimia dan mikroskop elektron, namun masih terdapat ketidakpastian asal tumor ini. ASPS merupakan tumor yang jarang terjadi, kebanyakan tumor ini terjadi pada remaja dan dewasa muda. Tumor ini terdiri dari sel-sel besar, seragam, sel epiteloid dengan sitoplasma bergranul dan banyak yang tersusun dalam sarang-sarang solid atau struktur alveolar yang dipisahkan pembuluh darah sinusoidal yang tipis.¹⁻⁴

2. TINJAUAN PUSTAKA

Epidemiologi

ASPS merupakan sarkoma yang jarang terjadi, sekitar 0,2-0,9% dari seluruh sarkoma jaringan lunak. Tumor ini dapat terjadi pada usia berapa saja, namun insidensi puncaknya pada rentang usia 15- 35 tahun, jarang pada usia dibawah 5 tahun maupun setelah usia 50 tahun. Perbandingan angka kejadian tumor ini pada

perempuan dibanding laki-laki adalah 2:1 pada usia dewasa muda (dibawah 30 tahun) namun untuk usia yang lebih tua (lebih dari 30 tahun) perbandingan angka kejadian pada laki-laki sedikit lebih banyak.^{1,2}

Pada orang dewasa, ASPS terjadi paling sering pada jaringan lunak dalam pada ekstremitas bawah, terutama bagian anterior paha dan bokong. Namun pada anak-anak dan bayi, tumor ini sering terjadi di daerah kepala dan leher terutama lidah dan mata. Tumor yang terjadi pada daerah kepala dan leher biasanya berukuran lebih kecil, mungkin disebabkan deteksi yang lebih dini. Selain lokasi yang disebut diatas paru, lambung, hati, payudara, tulang, laring, jantung, kantong kemih dan traktus genital wanita merupakan lokasi dimana tumor ini pernah ditemukan.^{1,3}

Gejala Klinis

Gejala klinis ASPS biasanya berupa massa yang tumbuh lambat tanpa disertai rasa nyeri maupun gangguan fungsional. Tumor ini kaya akan pembuluh darah, dapat menimbulkan pulsasi atau *bruit* yang dapat di dengar dengan jelas dan dapat juga menimbulkan erosi maupun destruksi pada tulang dibawahnya. Metastasis ke paru dan otak sering menjadi manifestasi

pertama dari penyakit ini. Gejala klinis yang timbul pada umumnya tergantung pada organ dimana tumor ini terjadi. Lesi-lesi pada orbita biasanya dengan proptosis dan pembengkakan kelopak mata. Lesi pada traktus genitalis perempuan biasanya menimbulkan gejala perdarahan pervaginam. Namun pada lokasi lain seperti paru, jantung, laring, tulang, lambung dan kantong kemih seringkali berupa massa tumor yang tumbuh lambat.^{1,2,5,6,7,8,9,10}

Radiologi

Pada pemeriksaan CT- scan dengan kontras dan angiografi tampak hipervaskularitas dengan vena kuncup yang dominan dan lesi target yang berupa bagian berwarna terang pada bagian pinggirnya dan gelap pada bagian tengahnya. Pada *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* tumor menunjukkan intensitas sinyal yang tinggi pada gambaran T2 dan T1 serta tumor berlobus dengan septa hipointens dan *target sign*. *Target sign* ini pada umumnya patognomonik untuk peripheral nerve sheath tumor dan dihubungkan dengan fibrosis sentral dan kolagen namun pada peripheral nerve sheath tumor ukuran target sign umumnya lebih besar dan bervariasi, berbeda dengan ASPS dimana target sign ini umumnya berukuran lebih kecil dan seragam. Pada peripheral nerve sheath tumor juga tidak banyak dijumpai pembuluh darah, dimana pada ASPS pembuluh darah sangat dominan. Pada bagian pangkal tumor dapat juga dijumpai *split-fat sign*.

4,10,11,12,13



Gambar 1. A. Tampak tumor membentuk lesi target B. Tumor telah menginvasi sampai ke tulang menyebabkan terjadinya fraktur patologis. C Pada pemeriksaan MRI tampak tumor yang berlobus-lobus dipisahkan oleh septa tipis hipointens serta *target sign* dan *split-fat sign*.⁴

Klasifikasi

Menurut WHO tahun 2002 Tumor dengan diferensiasi yang tidak pasti terbagi menjadi tiga kategori, yakni *benign*, *intermediate* dan *malignant*. ASPS masuk kedalam kategori tumor dengan diferensiasi yang tidak pasti kategori *malignant* (Gambar 3).¹

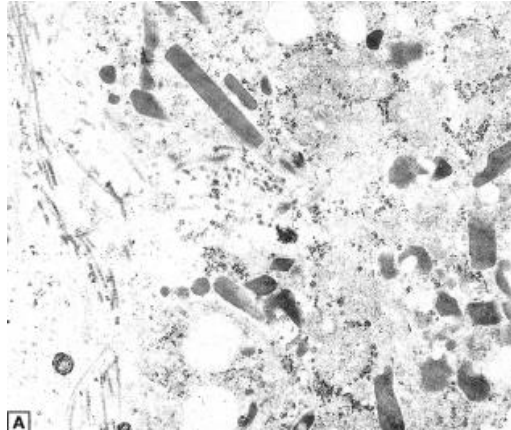
TUMOURS OF UNCERTAIN DIFFERENTIATION	
Benign	
Intramuscular myxoma (incl. cellular variant)	8840/0
Juxta-articular myxoma	8840/0
Deep ('aggressive') angiomyxoma	8841/0
Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumour	
Ectopic hamartomatous thymoma	8587/0
Intermediate (rarely metastasizing)	
Angiomatoid fibrous histiocytoma	8836/1
Ossifying fibromyxoid tumour (incl. atypical / malignant)	8842/0
Mixed tumour/ Myoepithelioma/ Parachordoma	8940/1 8982/1 9373/1
Malignant	
Synovial sarcoma	9040/3
Epithelioid sarcoma	8904/3
Alveolar soft part sarcoma	9581/3
Clear cell sarcoma of soft tissue	9044/3
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma ('chordoid' type)	9231/3
PNET / Extraskeletal Ewing tumour	
pPNET	9364/3
extraskeletal Ewing tumour	9260/3
Desmoplastic small round cell tumour	8806/3
Extra-renal rhabdoid tumour	8963/3
Malignant mesenchymoma	8990/3
Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComa)	
clear cell myomelanocytic tumour	
Intimal sarcoma	8800/3

Gambar 2. Klasifikasi soft tissue tumor menurut WHO 2002¹

Temuan Ultrastruktural

Mikroskop elektron menunjukkan sel-sel yang terdiri dari banyak mitokondria, retikulum endoplasma yang halus dan dominan, glikogen, dan golgi apparatus yang berkembang baik. Gambaran khas yang dijumpai terdapat kristal rhomboid, berbentuk kerucut dengan pola jeruji yang teratur dan granula sekretori yang padat. Baik kristal maupun granula-granula padat terikat pada membran dan mengandung filamen terkrystalisasi maupun yang tidak terkrystalisasi yang berukuran diameter 4-6 nm. Filamen-filamen ini tersusun paralel dengan jarak 10 nm.

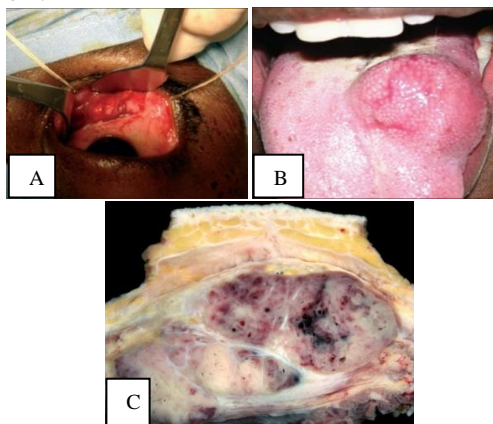
Sel-sel poligonal yang besar dipisahkan dari pembuluh darah yang menghalangi oleh basal lamina yang terputus-putus. Tampak desmosom dan hemidesmosom diantar sel-sel dan disekeliling basal lamina.¹⁵



Gambar 3. Struktur kristal pada ASPS pada mikroskop elektron¹⁵

Makroskopis

Tumor ini berbatas tidak tegas, lunak dan rapuh. Pada pembedahan jaringan berwarna kuning-putih keabuan, biasanya dengan area nekrosis yang luas dan perdarahan. Tumor ini juga seringkali dikelilingi oleh pembuluh darah yang besar. Ukuran tumor ini sekitar 2-14 cm.^{1,2,3,6-9,15}



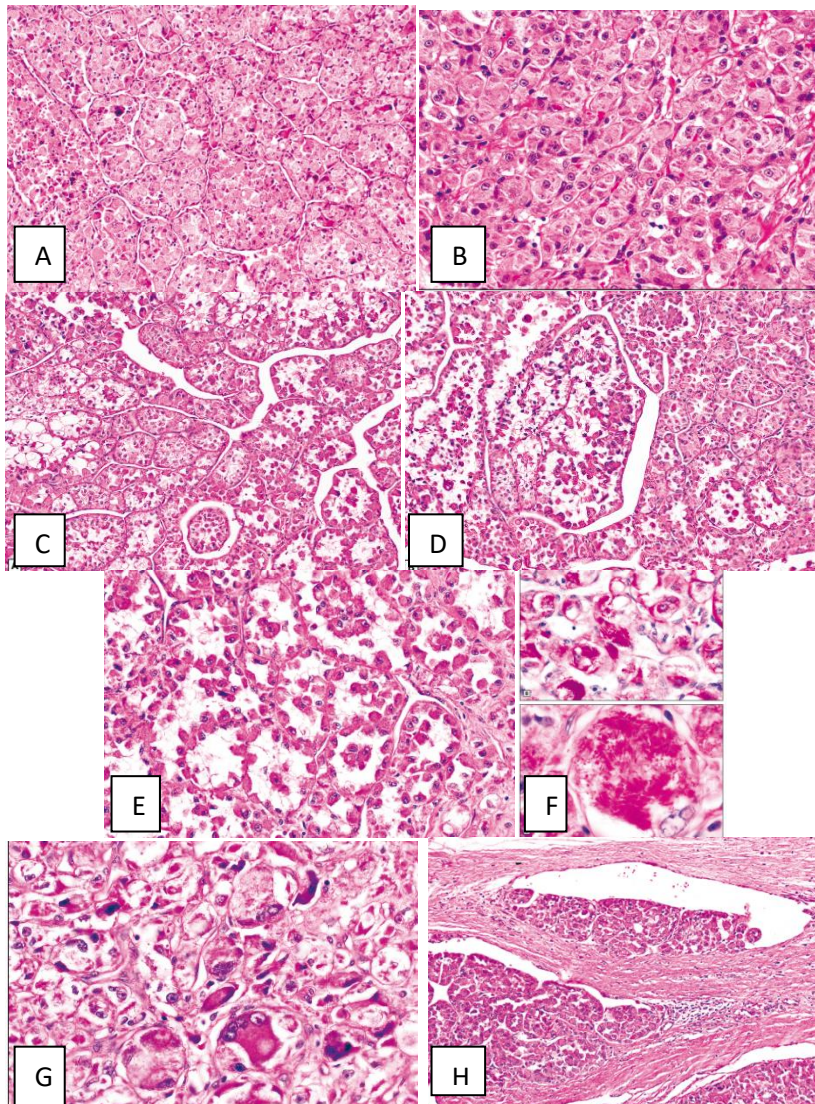
Gambar 4. A. ASPS pada orbita B. ASPS pada lidah C. Tampak massa ASPS yang berlobus-lobus dengan massa yang tidak homogen.³

Mikroskopis

Karakteristik khas dari tumor ini adalah keseragamannya. Trabekula jaringan ikat fibrous yang padat membagi tumor menjadi kelompok-kelompok padat dengan ukuran yang tidak beraturan yang kemudian terbagi-bagi lagi menjadi sarang atau kelompokan sel tumor yang berbatas tegas (Gambar 6). Sarang-sarang cenderung uniform meskipun ukuran dan bentuknya dapat bervariasi. Sarang-sarang ini dipisahkan oleh partisi-partisi jaringan ikat tipis yang mengandung pembuluh darah sinusoidal. Hilangnya kohesi sel dan nekrosis pada sel-sel yang terletak dibagian tengah sarang-sarang biasanya ditemukan pada pola pseudoalveolar. Pola pseudoalveolar tidak terlalu sering ditemukan, lebih banyak ditemukan pola difus pada tumor ini. Terkadang pola sarang-sarang tidak jelas atau bahkan sama sekali tidak ada, dan tumor hanya terdiri dari lembaran-lembaran seragam dari sel-sel granular yang besar dengan saluran pembuluh darah yang sedikit atau bahkan tidak terlihat. Tipe yang lebih padat atau solid ini pada umumnya terjadi pada bayi atau anak-anak.

Sel-sel tumor pada umumnya berukuran seragam, bulat atau poligonal dengan membran sel yang ireguler yang menyerupai gambaran epiteloid. Nukleus berada di tengah dengan anak inti menonjol. Multinukleasi dan atipia inti dapat dijumpai meskipun jarang. Sitoplasma banyak, eosinofilik kadang bergranul, namun kadang sitoplasma jernih menyerupai *renal cell carcinoma*.

Mitosis jarang dijumpai, namun invasi ke pembuluh darah sering dijumpai. Sel-sel tumor sering mengandung kristal rhomboid atau yang berbentuk kerucut, yang samar-samar terlihat pada pewarnaan hematoxilin eosin, namun jelas terlihat pada pewarnaan PAS. Kristal ini kadang mudah dijumpai, kadang jarang bahkan tidak ada sama sekali. Masson merupakan orang pertama yang mendeskripsikan kristal ini sebagai ciri diagnostik dari ASPS. Kristal ini ditemukan pada 80% ASPS, granul-granul dengan PAS positif mungkin merupakan prekursor dari kristal ini. Kristal ini merupakan ciri dari ASPS primer maupun metastasis.^{1,2,3,6,7,8,9,15}



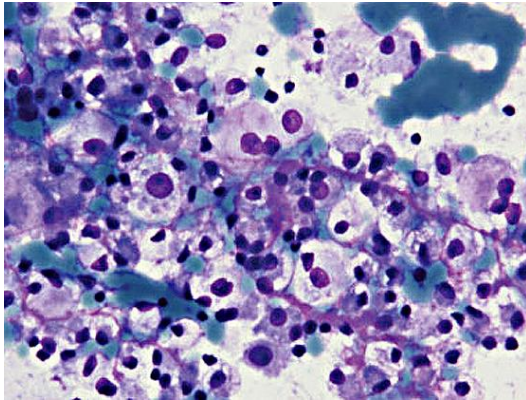
Gambar 5 A. Sel-sel tumor yang tersusun atas sarang-sarang B. Pada anak dan bayi sel-sel tumor tersusun seperti lembaran C&D. Pada pola pseudoalveolar tampak sel-sel tumor pada bagian tengah sarang yang memiliki kohesi yang jelek (panah) E&F. Pada pewarnaan PAS tampak material kristal intraselular G. Sel-sel dengan inti multinuklear dan atipik. H. Sel-sel tumor yang telah menginvasi pembuluh darah.¹⁵

3. PEMBAHASAN

Sitologi

Gambaran sitologi dari tumor ini sangat mirip dengan *renal cell carcinoma, clear cell type*, terdiri dari apusan sel-sel dengan tingkat selularitas yang bervariasi yang terdiri dari sel-

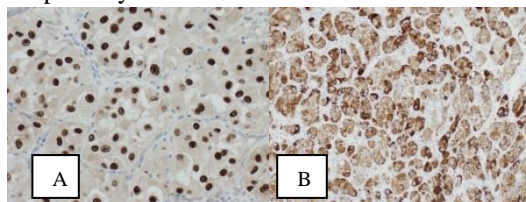
sel besar dengan sitoplasma yang banyak, bergranul dan bervakuol.^{3,11}



Gambar 6. Sitologi biopsi aspirasi jarum halus pada ASPS tampak sel-sel tumor yang hiperseluler, dengan inti pleomorfik dan atipik dan sitoplasma yang banyak dan bergranul.³

Immunophenotype

ASPS telah diperiksa dengan berbagai pewarnaan imunohistokimia, namun tidak dijumpai pewarnaan yang signifikan dan konsisten. Dari marker otot, kadang desmin tertampil positif khususnya pada *frozen section*, sedang MyoD1 sering tertampil pada sitoplasma sel pada tumor ini bukan pada intinya, myogenin biasanya negatif. S100 dan enolase neuron-spesifik tertampil pada 25% kasus ASPS yang diperiksa. ASPS juga tidak mengekspresikan *synaptophysin*, *chromogranin*, protein neurofilamen, *cytokeratin* maupun *epithelial membrane antigen*. Mayoritas sel tumor ini menunjukkan pewarnaan sedang hingga kuat terhadap antibodi carboxy-terminal portion dari TFE3 yang terwarnai pada intinya. Granul sitoplasma yang resisten terhadap PASdiastase yang berhubungan dengan pembentukan kristal imunoreaktif terhadap MCT1 dan CD147. MCT1 merupakan sebuah transporter monokarboksilat dan CD147 merupakan protein chaperonnya.^{1,3,11,16,17}



Gambar 7. A. Pewarnaan imunohistokimia TFE3 yang tertampil pada inti sel tumor ASPS B. Pewarnaan imunohistokimia MyoD1 yang tertampil pada sitoplasma sel tumor ASPS.³

Genetik

Karakteristik yang paling sering dijumpai adalah translokasi yang tidak seimbang $der(17)t(X;17)(p11;q25)$, membuat terbentuknya protein ASPL-TFE3. Translokasi ini eksklusif paling sering ditemukan pada ASPS dan beberapa *renal cell carcinoma* pada anak-anak. Antibodi yang secara langsung melawan *C-terminus* dari protein TFE3 merupakan marker yang sangat sensitif untuk ASPS.

Peneliti-peneliti menarik kesimpulan bahwa peningkatan insidensi ASPS pada perempuan berkaitan dengan dua kromosom X yang dimiliki perempuan, yang menyebabkan dua kali kemungkinan terjadinya translokasi ini dibanding pada pria.^{11,16,17}

Diagnosis Banding

Diagnosis banding dari ASPS antara lain metastasis *renal cell carcinoma*, paraganglioma dan *granular cell tumor*.^{1,3,15}

Tabel 1. Diagnosis banding dari ASPS¹⁵

Lesion	Glycogen	Crystals	Immunohistochemistry
Alveolar soft part sarcoma	+	+	Variable muscle markers; TFE3
Renal cell carcinoma	+	-	Epithelial membrane antigen
Paraganglioma	-	-	Neuroendocrine markers (synaptophysin, chromogranin); S-100 protein in sustentacular cells
Granular cell tumor	-	-	S-100 protein

Renal cell carcinoma, baik yang primer maupun metastasis mirip dengan ASPS, namun dapat dibedakan dengan adanya material kristal yang terwarnai positif dengan PAS yang hanya dijumpai pada ASPS.

Pewarnaan imunohistokimia EMA dapat digunakan untuk mengkonfirmasi renal cell carcinoma, karena EMA tertampil negatif untuk ASPS namun tertampil positif untuk *renal cell carcinoma*. Pewarnaan TFE3 memang menolong untuk mendiagnosis ASPS namun pada beberapa kasus *renal cell carcinoma* yang terjadi pada anak-anak dan *granular cell tumor* juga mengekspresikan TFE3. Glikogen juga tampak pada ASPS dan *renal cell carcinoma* namun tidak dijumpai pada *granular cell tumor* dan paraganglioma. Sel-sel pada granular cell juga memiliki batas yang tegas dengan sitoplasma bergranul dan berwarna kuat dengan pewarnaan imunohistokimia S100.^{10,11,14,15,16,17}

Penanganan

Penanganan utama dari ASPS adalah pembedahan komplit dari tumor primer dan radioterapi untuk residual yang terdapat pada daerah primer tersebut. Pada orang dewasa, ASPS resisten terhadap kemoterapi yang standar. Pada anak-anak kasus ini jarang ditemukan, sehingga kemoterapi tumor ini pada anak-anak belum ditetapkan dengan jelas.^{1,15,19,20,21}

Prognosis

ASPS jarang kambuh setelah reseksi komplit, namun metastasis sering dijumpai pada follow-up jangka panjang. Metastasis dapat terjadi pada awal penyakit, bahkan sebelum lesi primer terdeteksi atau beberapa waktu kemudian, bisa beberapa dekade setelah reseksi tumor primer. Angka ketahanan hidup pasien-pasien tanpa metastasis mencakup 60% untuk 5 tahun, 38% untuk 10 tahun dan 15% untuk 20 tahun. Faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis antara lain usia pasien saat terdiagnosis, dimana terdapat laporan yang menyatakan bahwa dengan meningkatnya usia terdapat peningkatan kecenderungan metastasis; ukuran tumor, semakin besar ukuran tumor semakin besar kemungkinannya untuk bermetastasis dan ada atau tidaknya metastasis pada saat terdiagnosis. Metastasis paling sering terjadi ke paru, diikuti tulang dan otak, namun jarang ke kelenjar getah bening. Gambaran histologi tidak berpengaruh secara signifikan.^{1,5,15,18}

DAFTAR PUSTAKA

1. Ladanyi M, Ordenez N. Alveolar soft part sarcoma. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Editors. World health organization classification of tumours pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. IARC Pres;2002.p.208-210
2. Alveolar Soft Part Sarcoma. 2005. available at: http://surgpathcriteria.stanford.edu/softmisc/alveolar_soft_part_sarcoma/printable.html
3. Shankar V. Soft tissue other tumours alveolar soft part sarcoma.2018. available at : <http://www.pathologyoutlines.com/topic/softtissuealveolarsoft.html>
4. McCarville MB, Muzzafar S, Kao SC, Coffin CM, Parham DM, Anderson JR, Spun SL. Imaging features of alveolar soft-part sarcoma: a report from children's oncology group study ARST0332. American Journal of Roentgenology.2014;203:1345-1352.10.2214/AJR.14.12462
5. Pennacchioli E, Fiore M, Collini P, et al. Alveolar soft part sarcoma: clinical presentation, treatment, and outcome in a series of 33 patients at a single institution. Ann Surg Oncol 2010; 17:3229–3233
6. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology, 6th ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins, 2011:971–972
7. Orbach D, Brennan B, Casanova M, et al. Paediatric and adolescent alveolar soft part sarcoma: a joint series from European cooperative groups. Pediatr Blood Cancer 2013; 60:1826–1832
8. Casanova M, Ferrari A, Bisogno G, et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: a report from the Soft-Tissue Sarcoma Italian Cooperative Group. Ann Oncol 2000; 11:1445–1449
9. Koguchi Y, Yamaguchi T, Yamato M, Osada D, Saotome K. Alveolar soft part sarcoma of bone. J Orthop Sci 2005; 10:652–655
10. Kim HS, Lee HK, Weon YC, Kim HJ. Alveolar soft-part sarcoma of the head and

- neck: clinical and imaging features in five cases. *AJNR* 2005; 26:1331–1335
11. Williamson SR, Bunde PJ, Montironi R, et al. Malignant perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the urinary bladder with TFE3 gene rearrangement: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features. *Am J Surg Pathol* 2013; 37:1619–1626
 12. Viry F, Orbach D, Klijanienko J, et al. Alveolar soft part sarcoma: radiologic patterns in children and adolescents. *Pediatr Radiol* 2013; 43:1174–1181
 13. Stein-Wexler R. Pediatric soft tissue sarcomas. *Semin Ultrasound CT MR* 2011; 32:470–488
 14. Daigeler A, Kuhnen C, Hauser J, et al. Alveolar soft part sarcoma: clinicopathological findings in a series of 11 cases. *World J Surg Oncol* 2008; 6:71
 15. Weiss SW, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumours*. 5th edition. Philadelphia: Elsevier; 2008
 16. Ladanyi M, Lui MY, Antonescu CR, et al. The der(17)t(X;17)(p11;q25) of human alveolar soft part sarcoma fuses the TFE3 transcription factor gene to ASPL, a novel gene at 17q25. *Oncogene* 2001; 20: 48-57
 17. Argani P, Lal P, Hutchinson B, Lui MY, Reuter VE, Ladanyi M. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 750-61
 18. Kayton ML, Meyers P, Wexler LH, Gerald WL, LaQuaglia MP. Clinical presentation, treatment, and outcome of alveolar soft part sarcoma in children, adolescents, and young adults. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 187-93
 19. Kummar S, Allen D, Monks A, et al. Cediranib for metastatic alveolar soft part sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(18):2296–2302.
 20. Reichardt P, Lindner T, Pink D, Thuss-Patience P. C, Kretzschmar A, Dörken B. Chemotherapy in alveolar soft part sarcomas. What do we know? *European Journal of Cancer*. 2003;39(11):1511–1516.
 21. Shido Y, Matsuyama Y. Advanced alveolar soft part sarcoma treated with pazopanib over three years. *Caserep oncol Med*. 2017:3738562