

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tumor

1. Definisi

Istilah tumor kurang lebih merupakan sinonim dari istilah neoplasma. Semua istilah tumor diartikan secara sederhana sebagai pembengkakan atau gumpalan, dan kadang-kadang istilah “ tumor sejati” dipakai untuk membedakan neoplasma dengan gumpalan lainnya. Neoplasma dapat dibedakan berdasarkan sifat-sifatnya ada yang jinak dan ada pula yang ganas (Price *et al.*, 2012).

Berdasarkan pertumbuhannya tumor dapat dibedakan menjadi 2 yaitu : malignant tumor (tumor ganas) dan benign tumor (tumor jinak). Perbedaan keduanya tampak sangat jelas, malignant tumor disebut juga dengan kanker. Kanker dapat menyerang bahkan merusak jaringan dan bermetastase (gerakan atau penyebaran sel kanker dari organ ke organ lainnya). Sedangkan benign tumor tidak menyerang jaringan dan tidak bermetastase, namun dapat tumbuh besar. Kanker sudah pasti tumor namun tumor belum pasti kanker (Saleh , 2016).

Tumor adalah benjolan jinak, secara mikroskopis dan makroskopik benjolan tidak menyerang jaringan di sekitarnya. Pertumbuhan tumor jinak dapat dihentikan melalui prosedur operasi lokal sehingga pasien dapat bertahan hidup. Tumor jaringan lunak adalah tumor yang di klasifikasikan berdasarkan jaringan berasal dari lemak, neurovaskular, dan masih banyak lagi. Beberapa tumor jaringan lunak memiliki derivasi yang tidak diketahui (Kumar, 2015).

B. Jaringan Lunak

1. Definisi

Jaringan lunak merupakan jaringan yang menyokong, mengelilingi, dan menghubungkan struktur ke organ tubuh. Jaringan lunak meliputi otot, tendon, ligamentum, fascia, saraf perifer, jaringan serabut, lemak, dan pembuluh darah. Tumor yang sering berada di jaringan lunak adalah tumor yang berasal dari mesenchymal tidak termasuk epitel, jaringan skeletal, sistem retikuloendotelial, penutup otak dan visera padat dari tubuh (Sajjad *et al.*, 2016).

2. Etiologi Tumor Jaringan Lunak

Pada tahun 2013, WHO mengungkapkan dari penelitian terbarunya etiologi tumor jaringan lunak jinak dan ganas masih belum diketahui (WHO, 2013). Ilmuan didunia juga masih belum tahu persis apa yang menyebabkan kasus sarkoma jaringan lunak. Namun mereka telah menemukan beberapa faktor risiko yang dapat membuat seseorang terkena tumor ganas pada jaringan lunak (cancer.org, 2016).

American Cancer Society mengungkapkan beberapa faktor risiko ini mempengaruhi DNA sel dalam jaringan lunak. Para Ilmuan telah membuat kemajuan besar dalam memahami bagaimana perubahan DNA dapat menyebabkan sel normal menjadi kanker. DNA dibagi menjadi unit yang disebut gen. Gen membawa resep untuk membuat protein menentukan semua fungsi sel (cancer.org, 2016).

Beberapa gen mengandung protein untuk mengontrol pertumbuhan sel dan pembelahan. Gen tertentu yang mempromosikan pembelahan sel disebut

onkogen. Gen lain dapat memperlambat pembelahan sel atau menyebabkan sel mati disebut gen supresor tumor. Kanker dapat disebabkan oleh mutasi DNA (cacat) yang mengaktifkan onkogen atau mematikan gen supresor tumor. Gen supresor dapat diwariskan dari orang tua. Peneliti dunia masih belum mengetahui mengapa kebanyakan sarkoma jaringan lunak berkembang pada orang yang tidak memiliki faktor risiko yang jelas (cancer.org, 2016).

3. Epidemiologi Tumor Jaringan Lunak

Tumor jaringan lunak ganas lebih umum terjadi dibanding tumor jaringan lunak jinak. Sekitar 8.000 kasus baru tumor terjadi setiap tahun di Amerika Serikat, yang mewakili 1% dari semua tumor ganas (Reshadi *et al.*, 2014). Lipoma intramuscular merupakan kondisi yang relatif tidak umum dan menyumbang lebih dari 1,8% dari semua tumor primer jaringan adiposa dan kurang dari 1% dari seluruh lipoma (McTighe and Chernev, 2014).

4. Diagnosis Tumor Jaringan Lunak

1. Manifestasi Klinis

Salah satu tumor jaringan lunak yang paling umum adalah lipoma, ditemukan massa tanpa gejala atau pembengkakan. Nyeri adalah gejala yang tidak umum, biasanya terjadi pada lipoma yang sangat besar dan kemungkinan besar karena kompresi dari saraf perifer sekitarnya. Parestesis dan defisit neurologis dari distribusi saraf dapat terjadi karena saraf yang terperangkap. Ketika massa bertambah besar ukurannya, maka terjadi penurunan jangkauan

gerak. Durasi gejala bisa bervariasi dari beberapa bulan hingga tahun (McTighe and Chernev, 2014).

Gejala spesifik dan gejala klinis tergantung pada lokasi dan volume tumor. Ketika berada di otot supraspinatus, lipoma intramuskular dapat menyebabkan *impingement syndrome*. Jika berada di otot pectoralis, mungkin menyerupai kanker payudara. Ketika ditemukan di otot-otot ruang retropharyngeal, pasien dapat mengalami disfagia dan dysphonia karena kompresi saraf laring berulang atau efek massa. Ketika dilaporkan pada lidah, maka dapat menyebabkan kesulitan mengunyah makanan dan berbicara. (McTighe and Chernev, 2014).

2. Pemeriksaan pencitraan (*Imaging examination*)

a. Plain X-Ray

Plain X-Ray dapat digunakan untuk pencitraan massa, tetapi masih kurang detail dan hanya dapat melihat bentuk kasarnya (sarcoma, 2016).

b. PET (*Positron Emission Tomography*)

Teknik pencitraan ini digunakan untuk mengamati pencitraan metabolik (Zhang *et al.*, 2018).

c. Ultrasonography

Ultrasonografi (USG) berguna dalam membedakan cystic dari massa padat. HF-USG (*High frequency ultrasonography*) ≥ 20 MHz dapat membantu merencanakan perawatan dan apabila dilakukan

sebelum terapi photodynamic maka dapat digunakan untuk memprediksi probabilitas kekambuhan lokal setelah perawatan. Sejumlah penelitian telah menunjukkan korelasi tinggi antara pengukuran ultrasonik dan histologis ketebalan tumor (Zhang *et al.*, 2018).

d. CT-Scan (*Computed tomography scans*)

CT-Scan digunakan dalam kasus sarkoma tulang dan jaringan lunak untuk memberikan keuntungan dalam pertumbuhan tumor awal, pemeringkatan tumor, penilaian terapi, dan deteksi kekambuhan tumor (Zhang *et al.*, 2018).

e. MRI (*Magnetic resonance imaging scans*)

MRI memberikan akurasi yang lebih besar daripada prosedur pencitraan yang lain. MRI dapat digunakan sebagai prosedur pencitraan dalam pertumbuhan dan evaluasi respon terapeutik pada tumor jaringan lunak (Zhang *et al.*, 2018).

3. Biopsi

Pengambilan contoh jaringan tumor untuk pemeriksaan patologi dapat dilakukan dengan dua cara yaitu biopsi terbuka atau biopsi tertutup. Teknik paling umum untuk biopsi jaringan lunak adalah biopsi jarum dan biopsi bedah terbuka (sarcoma, 2016). Biopsi terbuka memiliki kelebihan dalam hal memperoleh spesimen yang lebih banyak untuk diagnosa sehingga akurasi diagnosa histopatologi sangat tinggi. Tindakan biopsi terbuka dapat menimbulkan infeksi,

jaringan parut, resiko kontaminasi ke jaringan sekitar, kerusakan pada tulang dan perdarahan (Norahmawati, 2009).

Biopsi jarum dibedakan menjadi dua jenis yaitu aspirasi jarum halus / *Fine Needle Aspiration* (FNA) dan biopsi jarum inti (*core needle biopsy*). Pada aspirasi jarum halus, dokter menggunakan jarum dan syringe yang sangat tipis untuk menarik potongan kecil jaringan dari massa tumor. Biopsi jarum inti menggunakan jarum yang lebih besar dari jarum FNA (sarcoma, 2016).

CT-scan atau USG dapat digunakan dalam membantu mengarahkan jarum biopsi. Terutama jika benjolan tidak dekat dengan permukaan tubuh. Prosedur ini berguna untuk tumor yang sulit dijangkau, seperti sarkoma retroperineal (sarcoma, 2016). Terdapat dua jenis biopsi bedah yaitu eksisi dan insisi. Biopsi eksisi, ahli bedah mengangkat seluruh tumor dan kadang-kadang jaringan di sekitarnya. Biopsi insisional, hanya sepotong tumor besar yang diangkat (cancer.org, 2016).

4. Pemeriksaan Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi adalah pemeriksaan sampel jaringan di bawah mikroskop. Imunohistokimia (IHC) adalah penanda tumor dengan konsep tanda sel khusus. Satu jenis kanker biasanya ditampilkan dengan satu atau lebih penanda tumor cytokeratins ditemukan di sel-sel epitel, vimentin dalam sel mesechymal, neurofilamen di sel-sel saraf, desmin dalam sel otot, dan glial fibrillary acidic protein (GFA) dalam sel glial (Parham, 2015).

IHC menggunakan noda spesifik pada sel spesifik seperti: CD34, desmin, epithelial membrane antigen (EMA), keratin cocktail AE1 / AE3, S100 protein dan alpha smooth muscle actin (SMA). Contoh IHC yang digunakan untuk mendeteksi tumor jaringan lunak adalah anti-CD117 dan MoAb terhadap c-kit (Parham, 2015).

5. Klasifikasi Tumor Jaringan Lunak

WHO mengklasifikasikan Tumor Jaringan Lunak terbaru pada tahun 2013 . Pembaruan didasarkan pada identifikasi temuan genetik baru dalam berbagai jenis tumor. Perubahan yang paling penting dalam kategori tumor ini adalah penghapusan istilah "*round cell liposarcoma*" dan kategori "*mixed-type liposarcoma*" (Doyle, 2014).

Table 2.2. Klasifikasi WHO tumor jaringan lunak 2013

Klasifikasi WHO tumor jaringan lunak				
No	Subclass	Benign	Intermediate	Malignant
1.	Tumor Adipositik	1. Lipoma 2. Lipomatosis 3. Lipomatosis saraf 4. Lipoblastoma 5. Lipoblastomatosis 6. Angiolipoma 7. Myolipoma jaringan lunak 8. Lipoma Chondroid 9. Ekstra renal angiolipoma 10. Myelolipoma adrenal tambahan		- Liposarkoma berdiferensiasi - Liposarkoma myxoid - Liposarkoma pleomorfik - Tidak ditentukan - Tumor lipomatous atipikal / liposarkoma berdiferensiasi baik

		11. Sel spindle / pleomorfik lipoma 12. Hibernoma		
2.	Tumor fibroblastik/miofibroblastik	1. Fasciitis nodular 2. Fasciitis proliferaatif 3. Myositis proliferaatif 4. Myositis ossificans 5. Pseudotumor fibroosseum dari digit 6. Fasciitis iskemik 7. Elastofibroma 8. Jaringan hamartoma pada bayi 9. Colli fibromatosis 10. Juvenile hyaline fibromatosis 11. Fibroma dari selubung tendon 12. Fibroblastoma desmoplastik 13. Mammary – tipe myofibroblastoma 14. Calcifying aponeurotic fibroma 15. Angiomyofibroblastoma 16. Angiofibroma seluler	Agersif lokal - Fibromatosis palmar/plantar - Desmoid – tipe fibromatosis - Lipofibromatosis - Fibroblastoma sel raksasa Jarang bermetastasi - Dermato fibrosarcoma protuberans - Tumor berserat soliter - Tumor myofibroblastik inflamatorik grade rendah - Myxoinflamatorik fibroblastik sarcoma / tumor myxoinflamatorik fibroblastik atypical - Fibrosarkoma infantile	- Fibrosarcoma dewasa - Myxofibrosarkoma - Sarkoma fibromyoid derajat rendah - Sklerosis epithelioid fibroma

		17. Nuchal jenis fibroma 18. Fibroma gardner 19. Tumor fibrosis yang mengapur		
3.	Tumor fibrohistiocytic	1. Tumor sel raksasa tenosinovial (tipe lokal, difus, ganas) 2. Histiocytoma berserat jinak	- Tumor fibrohistiocytic plexiform. - Tumor sel raksasa dari jaringan lunak	
4.	Tumor otot polos	1. Leiomioma jaringan lunak dalam		- Leiomyosarcoma (tidak termasuk kulit)
5.	Tumor periktik (perivaskular)	1. Tumor Glomus (glomatosis) 2. Myopericytoma 3. angioleiomyoma		- Tumor glomus ganas
6.	Tumor otot rangka	1. Rhabdomyoma		- Rhabdomyosarcoma embrional - Rhabdomyosarcoma pleomorfik - Sclerosing rhabdomyosarcoma sel spindel
7.	Tumor Vaskular	1. Haemangioma (sinovial, vena, arteriovenous/malformation) 2. Epithelioid haemangioma 3. Angiomatosis	- Kaposiform haemangioma - Endothelioma - Retiform haemangioma - endothelioma intralymphatic - angioendothelioma papiler - Haemangioma endothelioma gabungan	- Epithelioid hemangioendothelioma - Angiosarcoma jaringan lunak - Pseudomyogenic (epithelioid sarkoma)

			<ul style="list-style-type: none"> - Pseudomyogenic (seperti epithelioid) hemangioendothelioma - Sarkoma kaposi 	
8.	Tumor chondrosesous	<ol style="list-style-type: none"> 1. Chondroma jaringan lunak 2. Mesenkimal ekstra skeletal 		<ul style="list-style-type: none"> - Osteosarkoma ekstraskletal
9.	Tumor stroma gastrointestinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stroma gastrointestinal tumor jinak 	<ul style="list-style-type: none"> - Stroma gastrointestinal ganas 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor stroma gastrointestinal, ganas
10.	Tumor selubung saraf	<ol style="list-style-type: none"> 1. Schwannoma 2. Melanotic schwannoma 3. Neurofibroma 4. Perineurioma 5. Tumor sel granula 6. Neuroma selubung saraf 7. Meningioma ektopik 8. Nasal glial heterotopia 9. Tumor jinak triton 10. Tumor selubung saraf hibrid 		<ul style="list-style-type: none"> - Perineuroma ganas - Tumor ganas selubung saraf perifer - Tumor ganas selubung saraf epiteloid - Tumor ganas triton - Tumor ganas sel granular - Ectomesenchymae
11.	Tumor diferensiasi tidak pasti	<p>Acral fibromyxoma</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mixoma intramuskular (termasuk varian seluler) 2. Angiomyxoma dalam 3. Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumor 4. Ektopik hamartomatos thymoma 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor fibrolipomatos - Haemosiderotik - Fibroxanthoma atipikal - Angiomatoid fibrous histiocyoma - tumor fibromyxoid yang mengeras 	<ul style="list-style-type: none"> - Ossifikasi tumor fibromyxoid, ganas - karsinoma myoepithelial - Phosphaturic tumor mesenchymal, ganas

			<ul style="list-style-type: none"> - Tumor campuran NOS - Myoepithelioma - Tumor mesenkimal fosfomik, jinak 	<ul style="list-style-type: none"> - sarkoma sinovial, sel spindel - sarkoma sinovial, biphasic - sarkoma epiteloid - alveolar soft - bagian sarkoma - sarkoma sel jernih pada jaringan lunak - chondrosarcoma myxoid ekstraskletal - tumor sel bulat kecil desmoplastic - tumor rhabdoid ekstra ginjal - neoplasma dengan diferensiasi sel epiteloid perivaskular
12.	Sarkoma tidak terdiferensiasi / tidak terklasifikasi			<ul style="list-style-type: none"> - sarkoma sel spindle yang tidak terdiferensiasi - sarkoma pleomorfik yang tidak terdiferensiasi - sarkoma epiteloid yang tidak terdiferensiasi

6. Grade dan Staging Tumor Jaringan Lunak

Dua sistem yang paling banyak digunakan adalah sistem NCI (*United States National Cancer Institute*) dan sistem FNCLCC (*French Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer*) (cancer.org, 2016).

- T berarti ukuran tumor.
- N singkatan dari penyebaran ke kelenjar getah bening.
- M untuk metastasis (menyebarkan ke organ yang jauh).

Grade (G)

Grade adalah tanda seberapa besar kemungkinan kanker akan menyebar. Pada sistem terbaru (sistem Perancis atau FNCLCC), nilai didasarkan pada 3 faktor:

1. Diferensiasi

Diferensiasi : sel-sel kanker diberi skor 1 sampai 3, dengan 1 digunakan ketika terlihat mirip dengan sel normal dan 3 digunakan ketika sel-sel kanker terlihat sangat tidak normal.

2. Hitungan mitosis

Hitungan mitosis adalah banyak sel kanker yang terlihat di bawah mikroskop; diberi skor dari 1 sampai 3 (skor yang lebih rendah berarti lebih sedikit sel yang terlihat pada mikroskop).

3. Nekrosis tumor

Nekrosis tumor : seberapa besar tumor yang terbentuk dari jaringan yang mulai mati; dapat diukur dengan skor mulai dari 0 sampai 2 (skor yang lebih rendah berarti terdapat jaringan yang mulai mati).

GX : *Grade* tidak dapat dinilai (karena informasi yang tidak lengkap).

Grade 1 (G1): Skor total 2 atau 3

Grade 2 (G2): Skor total 4 atau 5

Grade 3 (G3): Skor total 6 atau lebih tinggi

Tumor (T)

T1 : Sarkoma berukuran 5 cm (2 inci) atau kurang

T1a : Tumor superfisial dengan ukuran 5 cm atau kurang

T1b : Tumor jauh di dalam anggota badan atau perut dengan ukuran 5 cm atau kurang

T2 : Sarkoma yang lebih besar dari 5 cm (2 inci)

T2a : Tumor superfisial dengan ukuran > 5cm

T2b : Tumor ada di dalam anggota tubuh atau perut dengan ukuran > 5 cm

Kelenjar getah bening (N)

N0: Sarkoma belum menyebar ke kelenjar getah bening sampai di sekitarnya

N1: Sarkoma telah menyebar ke kelenjar getah bening sampai di sekitarnya

Metastasis (M)

M0: Tidak ditemukan metastasis sarkoma yang jauh

M1: Sarkoma sudah menyebar ke organ atau jaringan yang jauh

(seperti paru-paru)

Tingkatan atau tahapan digambarkan dengan angka Romawi dari I hingga IV dan huruf A atau B. Tingkatan atau tahapan digunakan untuk menentukan terapi dan prognosis (*cancer.org*, 2016).

Tahap IA : T1, N0, M0, G1 atau GX

Tahap IB : T2, N0, M0, G1 atau GX

Tahap IIA: T1, N0, M0, G2 atau G3

Tahap IIB: T2, N0, M0, G2

Tahap III : dapat menggunakan T2, N0, M0, G3 atau T, N1, M0, G

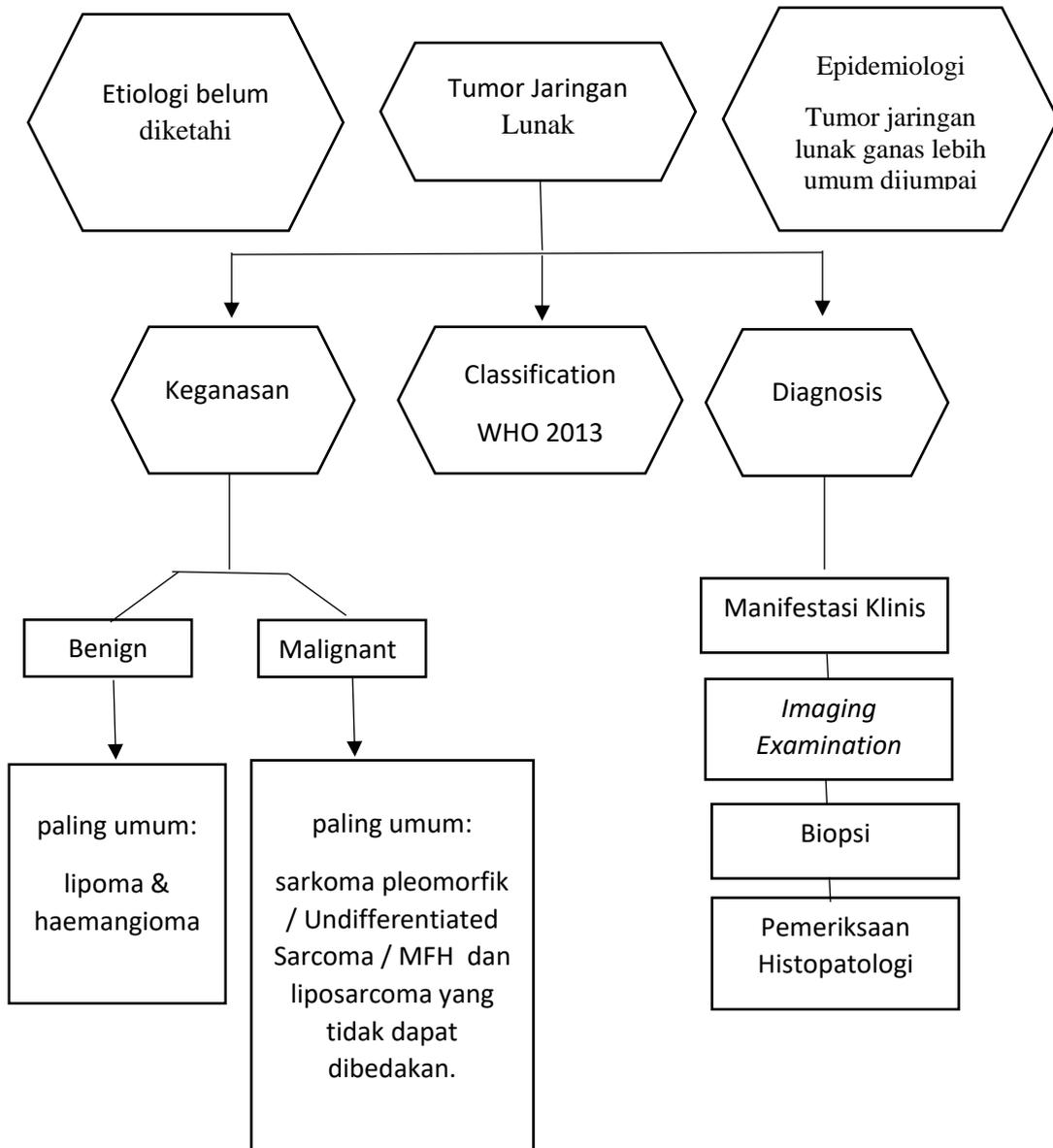
Tahap IV : T, N, M1, G

Diferensiasi tumor sangat tergantung pada tipe dan subtype histologis.
(WHO, 2013).

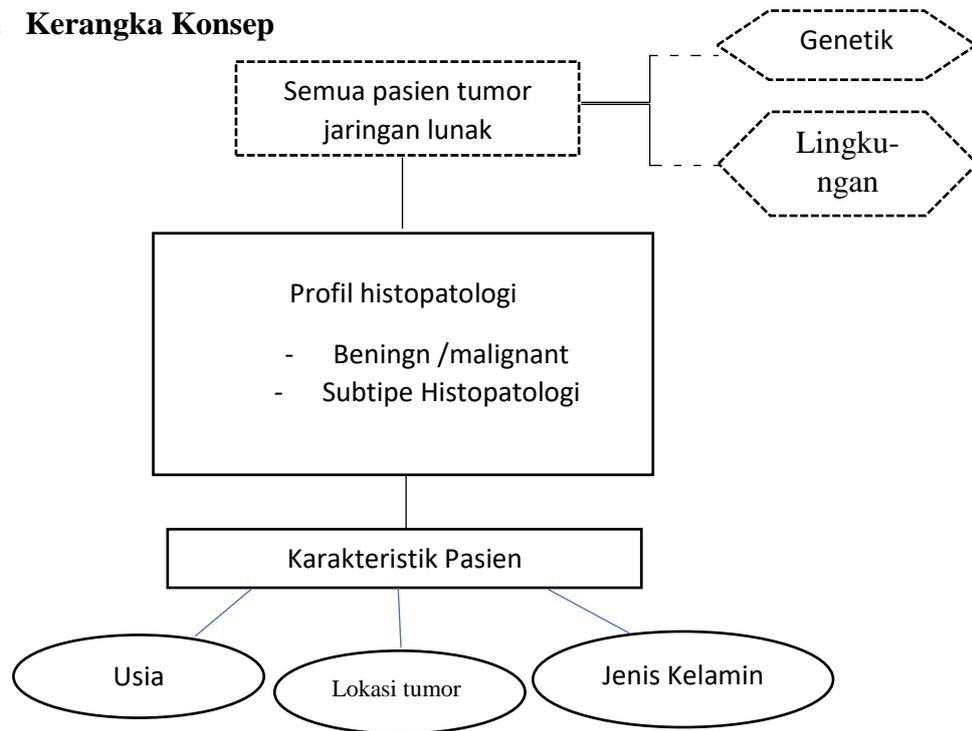
6. Kerangka Teori

- Tumor jaringan lunak adalah tumor yang berasal dari jaringan lunak seperti: otot, lemak, pembuluh darah, saraf, tendon, dan lapisan sendi.
- Klasifikasi tumor terbaru pada tahun 2013 oleh WHO menjadi beberapa tumor adipositik, tumor fibroblastik, fibriohystiocyt, tumor vaskular, tumor pericyte, tumor otot polos, tumor chndroosseous, tumor otot rangka, tumor tidak teridifereensiasi, dan tumor yang tidak jelas asalnya.
- Diagnosis tumor jaringan lunak dapat dicapai melalui tes pencitraan menggunakan USG, CT-Scan , PET(*Positron Emission Tomography*), MRI (*Magnetic resonance imaging*), X-ray, biopsi, dan IHC (*Immunohistochemistry*).

Gambar 2.1. Kerangka Teori



7. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

- = Variabel Independent
- = Variabel Dependent
- ⬡ = Faktor yang mempengaruhi

8. Hipotesis

Adanya hubungan yang signifikan dan terbukti secara statistik antara karakteristik pasien dengan profil penyakit tumor jaringan lunak.