



Hubungan Ekspresi CDK4 dengan Karakteristik Klinikopatologis Kasus *Atypical Lipomatous Tumor/Well-Differentiated Liposarcoma* dan *Dedifferentiated Liposarcoma*

Association Between CDK4 Expression and Clinicopathological Characteristics of Atypical Lipomatous Tumor/Well-Differentiated Liposarcoma and Dedifferentiated Liposarcoma

Sia Elizabeth Ariel Setiawan^{1*}, Meira Dewi Kusuma Astuti², Siti Amarwati², Devia Eka Listiana², Udadi Sadhana²

¹Residen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

²Dosen Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ Kelompok Staf Medik Patologi Anatomi Rumah Sakit Kariadi, Semarang, Indonesia

*Penulis Korespondensi. Sia Elizabeth Ariel Setiawan. Email: s.elizabethariel@gmail.com

Article Info

Article History:

Received : 19 Mei 2025

Accepted : 18 Juni 2025

Abstrak

Latar Belakang: *Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma* (ALT/WDLPS) meliputi 40-45% kasus tumor ganas jaringan adiposa, sementara *Dedifferentiated liposarcoma* (DDLPS) merupakan sarkoma pleomorfik terbanyak pada retroperitoneum. Keduanya memiliki kelainan genetik serupa yaitu amplifikasi 12q14-q15, dengan ekspresi berlebih MDM2 (12q15) sebagai pencetus tumorigenesis. Koamplifikasi gen CDK4 (12q14.1) sering ditemukan pada ALT/WDLPS dan DDLPS, namun hubungannya dengan karakteristik klinikopatologis ALT/WDLPS dan DDLPS masih belum diketahui. Penelitian ini bertujuan membuktikan dan menganalisis hubungan ekspresi CDK4 dengan karakteristik klinikopatologis pada ALT/WDLPS dan DDLPS.

Metode: Studi observasional analitik dengan desain potong lintang menggunakan sampel histopatologi ALT/WDLPS dan DDLPS di RS Kariadi selama periode Januari 2019-Desember 2023. Data ekspresi imunohistokimia CDK4 dianalisis bersama data karakteristik klinikopatologis pasien yaitu usia, ukuran tumor, lokasi anatomik, sub tipe histologi tumor pada ALT/WDLPS, dan *grading* FNCLCC menggunakan uji *Chi-Square* dan uji T tidak berpasangan atau *Mann-Whitney*.

Hasil: Didapatkan 36 sampel yaitu 18 kasus ALT/WDLPS dan 18 kasus DDLPS. CDK4 positif pada 12 kasus ALT/WDLPS (7 sub tipe adipositik, 4 sub tipe sklerotik, dan 1 sub tipe inflamatorik) dan 17 kasus DDLPS ($p=0,035$ dan $0,024$, bermakna). Tidak ditemukan hubungan bermakna ekspresi CDK4 dengan usia, ukuran tumor, dan *grading* FNCLCC pada ALT/WDLPS dan DDLPS, sub tipe pada ALT/WDLPS, serta lokasi pada DDLPS, namun terdapat hubungan bermakna antara ekspresi CDK4 dengan lokasi tumor pada ALT/WDLPS ($p=0,019$).

Kesimpulan: Ekspresi imunohistokimia CDK4 memiliki hubungan bermakna dengan tipe histologi ALT/WDLPS dan DDLPS, serta lokasi tumor pada ALT/WDLPS.

Abstract

Background: *Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma* (ALT/WDLPS) accounts for 40–45% of malignant adipocytic tumors, while *dedifferentiated liposarcoma* (DDLPS) is the most common retroperitoneal pleomorphic sarcoma. Both share similar genetic alterations of 12q14-q15 amplification, with tumorigenesis driven by MDM2 (12q15) overexpression. CDK4 (12q14.1) is frequently co-amplified with MDM2, but its relationship with clinicopathological characteristics in ALT/WDLPS and DDLPS remains

Kata Kunci:

Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma, dedifferentiated liposarcoma, CDK4

Keywords:

Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma, dedifferentiated liposarcoma, CDK4

unclear. This study aims to investigate and analyze the association between expression of CDK4 and the clinicopathological characteristics of ALT/WDLPS and DDLPS.

Method: This is a cross-sectional analytical observational study of ALT/WDLPS and DDLPS histopathology cases at Kariadi Hospital from January 2019 to December 2023. CDK4 immunohistochemical expression was analysed with patient clinicopathological characteristics including age, tumor size, anatomical location, histological subtype (ALT/WDLPS), and FNCLCC grading using Chi-square and T-test or Mann-Whitney.

Result: Thirty-six samples consisting of 18 ALT/WDLPS and 18 DDLPS cases were obtained. CDK4 positivity was found in 12 ALT/WDLPS (11 adipocytic subtype, 4 sclerotic subtype, 1 inflammatory subtype) and 17 DDLPS cases ($p=0.035$ and 0.024 , significant). No significant association was found between CDK4 expression with age, tumor size, and FNCLCC grading (both ALT/WDLPS and DDLPS), subtype (ALT/WDLPS), and location (DDLPS), while CDK4 expression was significantly associated with tumor location in ALT/WDLPS ($p=0.019$).

Conclusion: CDK4 immunohistochemical expression is significantly associated with histological type in ALT/WDLPS and DDLPS, as well as tumor location in ALT/WDLPS.

PENDAHULUAN

Atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcoma (ALT/WDLPS) meliputi 40-45% dari seluruh kasus liposarkoma, sedangkan *Dedifferentiated liposarcoma* (DDLPS) merupakan sarkoma pleomorfik yang paling sering ditemukan pada retroperitoneum. Kedua jenis keganasan jaringan adiposa ini sering dijumpai pada usia dewasa-tua, dan memiliki kecenderungan yang tinggi untuk mengalami rekurensi, mulai dari 43% dalam 8 tahun pada ALT/WDLPS, hingga 100% dalam 10-20 tahun pada DDLPS^{1,2}. ALT/WDLPS berisiko mengalami dediferensiasi, dan potensi metastasis muncul setelah dediferensiasi, dengan kejadian metastasis jauh pada 15-20% kasus. Kematian umumnya diakibatkan efek lokal yang tidak terkontrol sebagai akibat dediferensiasi dan metastasis sistemik.²

Kelainan genetik utama pada ALT/WDLPS dan DDLPS adalah amplifikasi kromosom 12q14-q15, yang menyebabkan ekspresi berlebih gen MDM2 (12q15) sebagai pencetus utama tumorigenesis, disertai ko-amplifikasi pada gen lain pada regio yang sama, salah satunya CDK4 (12q14.1).² Gen CDK4 mengkodekan protein *cyclin-dependent kinase* (CDK) 4 yang berperan dalam

progresi siklus sel dengan cara memfosforilasi protein RB, menyebabkan lepasnya ikatan antara RB dengan faktor transkripsi E2F dan mendorong siklus sel menuju fase sintesis.^{3,4} Selain digunakan sebagai penanda biologis untuk diagnostik ALT/WDLPS dan DDLPS, beberapa studi juga telah menunjukkan bahwa ALT/WDLPS dan DDLPS dengan ekspresi CDK4 positif, khususnya pada tingkat amplifikasi gen yang lebih tinggi, cenderung memiliki karakteristik klinikopatologis lebih buruk, seperti *grading* lebih tinggi, lokasi di bagian tubuh area sentral (non-perifer), dan angka kekambuhan lebih tinggi dibandingkan dengan tumor CDK4 negatif.⁵⁻⁷

Tata laksana utama ALT/WDLPS dan DDLPS berdasarkan panduan *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) yaitu pembedahan dengan batas sayatan bebas tumor, dan kemoterapi neoadjuvan maupun adjuvan menggunakan regimen doxorubicin/epirubicin, ifosfamide, dan mesna, atau regimen berbasis antrasiklin sebagai terapi lini pertama tumor stadium lanjut atau metastasis, namun regimen di atas memiliki efektivitas yang terbatas pada ALT/WDLPS dan DDLPS.⁸ Saat ini telah tersedia obat inhibitor CDK4 seperti palbociclib, ribociclib, dan abemaciclib, dengan hasil uji klinis berupa respon sebagian hingga total

dan peningkatan angka harapan hidup bebas progresi penyakit (PFS) pada ALT/WDLPS dan DDLPS, menjadikan CDK4 lebih dari sekadar penanda diagnostik atau prognostik, namun juga sebagai target terapi potensial. Di dalam panduan NCCN, palbociclib sudah dicantumkan sebagai terapi yang dapat berguna untuk kasus ALT/WDLPS dan DDLPS tertentu, yaitu pada tumor retroperitoneal yang tidak dapat direseksi.⁹⁻¹²

Saat ini ekspresi CDK4 masih belum dipertimbangkan dalam penentuan prognosis maupun tata laksana ALT/WDLPS dan DDLPS. Hal ini disebabkan minimnya informasi mengenai ekspresi CDK4 pada ALT/WDLPS dan DDLPS, karena belum ada penelitian yang mengkaji ekspresi CDK4 pada pasien ALT/WDLPS dan DDLPS di Indonesia. Maka dari itu, penelitian ini bertujuan untuk membuktikan serta menganalisis hubungan ekspresi IHC CDK4 dengan berbagai karakteristik klinikopatologis pada kasus ALT/WDLPS dan DDLPS.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi RS Kariadi selama enam bulan. Desain penelitian yaitu observasional analitik dengan pendekatan potong lintang. Sampel yang digunakan berupa blok parafin dan *slide* HE dari pasien yang telah didiagnosis secara histopatologi sebagai ALT/WDLPS dan DDLPS di RS Kariadi selama periode Januari 2019 hingga Desember 2023. Kriteria inklusi pemilihan sampel yaitu ketersediaan blok parafin dan *slide* HE dengan diagnosis ALT/WDLPS atau DDLPS, sedangkan kriteria eksklusi yaitu diagnosis yang tidak sesuai saat peninjauan ulang, data klinikopatologis tidak lengkap, atau jaringan tidak memadai untuk pemeriksaan IHC.

Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* hingga jumlah minimal terpenuhi, yaitu 34 sampel. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekspresi IHC CDK4 (*Cell Marque CDK4 (DCS-31) Mouse Monoclonal Antibody*) yang dinilai dengan

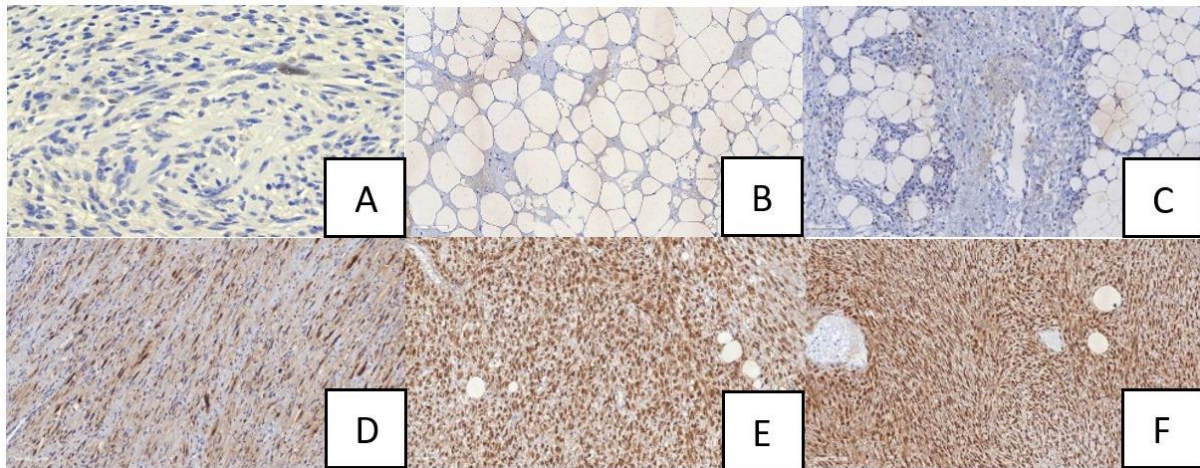
skor Allred, yaitu jumlah total skor proporsi sel yang terpulas (rentang skor 0-5) dan intensitas pulasan warna coklat pada inti sel tumor (rentang skor 0-3). Ekspresi IHC CDK4 positif bila total skor ≥ 3 , dan negatif bila total skor < 3 (gambar 1).¹³ Variabel terikat meliputi usia, ukuran tumor, lokasi anatomik (dikelompokkan menjadi ekstremitas dan batang tubuh), tipe histologi (adipositik, sklerotik, atau inflamatorik untuk ALT/WDLPS), serta *grading Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC) berdasarkan skor diferensiasi, mitosis, dan nekrosis.

Jenis data yang dikumpulkan terdiri dari data primer (ekspresi IHC CDK4) dan data sekunder dari rekam medik (karakteristik klinikopatologis). Prosedur kerja meliputi pencatatan nomor PA dan pelengkapan data klinik, pengambilan blok parafin dan *slide* HE pasien, peninjauan ulang sediaan, dan dilanjutkan pewarnaan IHC CDK4 dengan hasil dievaluasi oleh dua pembaca independen secara *blind*. Kesepakatan antar pembaca diuji menggunakan uji Kappa.

Analisis data dilakukan menggunakan program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) versi 21. Data kategorik (lokasi, tipe histologi, *grading*) ditampilkan dalam bentuk frekuensi dan proporsi, dan data numerik (usia dan ukuran tumor) dalam bentuk rerata $\pm$ standar deviasi bila distribusi normal atau median atau rentang interkuartil (IQR) bila distribusi tidak normal. Uji Chi-square digunakan untuk menganalisis hubungan antara CDK4 dan variabel kategorik, sementara analisis variabel numerik dilakukan menggunakan uji t tidak berpasangan untuk data terdistribusi normal dan uji *Mann-Whitney* untuk data yang tidak terdistribusi normal, dengan nilai signifikansi $p < 0,05$.

Penelitian ini dilakukan setelah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (no. 460/EC/KEPK/FK-UNDIP/VIII/2024) dan izin penelitian

dari RS Kariadi. Seluruh biaya penelitian ditanggung oleh peneliti.



Gambar 1. CDK4, 400x. Contoh penilaian ekspresi IHC CDK4 dengan sistem Allred: (A) Proporsi 0, intensitas 0 (total skor 0, negatif). (B) Proporsi 1, intensitas 1 (total skor 2, negatif). (C) Proporsi 2, intensitas 2 (total skor 4, positif). (D) Proporsi 3, intensitas 3 (total skor 6, positif). (E) Proporsi 4, intensitas 3 (total skor 7, positif). (F) Proporsi 5, intensitas 2 (total skor 7, positif).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Setelah melalui proses eksklusi, didapatkan jumlah akhir sampel yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 36 kasus, terdiri atas 18 kasus ALT/WDLPS dan 18 kasus DDLPS. Karakteristik sampel (Tabel 1) ALT/WDLPS menunjukkan median usia pasien 55,5 tahun dan rata-rata ukuran tumor 17,5 cm. Delapan kasus berlokasi di ekstremitas dan sepuluh di batang tubuh. Subtipe yang paling umum adalah adipositik (11 kasus), diikuti sklerotik (4 kasus) dan inflamatorik (3 kasus). Sebanyak 17 kasus ALT/WDLPS tergolong FNCLCC *grade* 1, dan satu kasus FNCLCC *grade* 2. Pada DDLPS, usia rata-rata pasien 53,7 tahun dan median ukuran tumor 11,2 cm. Terdapat masing-masing 18 kasus ekstremitas dan 18 kasus batang tubuh. Sebanyak 11 kasus ter-

masuk FNCLCC *grade* 2 dan 7 kasus *grade* 3.

Pada analisis hubungan ekspresi CDK4 dengan tipe dan subtipe histologi yang melibatkan ALT/WDLPS dan DDLPS (tabel 2), dari 18 kasus ALT/WDLPS didapatkan 12 kasus dengan ekspresi CDK4 positif, meliputi 7 dari 11 kasus subtipe adipositik, 4 dari 4 kasus subtipe sklerotik, dan 1 dari 3 kasus subtipe inflamatorik. Sementara itu, dari 18 kasus DDLPS, 17 menunjukkan ekspresi CDK4 positif. Kedua analisis tersebut menunjukkan hubungan yang bermakna ($p=0,035$ dan $p=0,024$).

Pada analisis hubungan ekspresi CDK4 dengan usia pasien dan ukuran tumor (tabel 3), pasien ALT/WDLPS dengan CDK4 positif memiliki median usia 56 tahun (IQR 46,5-62,5), dan CDK4 negatif memiliki median 55,5 tahun (IQR 44-62,8).

Tabel 1. Data karakteristik klinikopatologis sampel ALT/WDLPS dan DDLPS

Variabel	Frekuensi (n)	Proporsi (%)	Rata-rata $\pm$ SD / Median [IQR] [†]
ALT/WDLPS			
Usia pasien	-	-	55.5 [49.5-62.3]
Ukuran tumor (cm)	-	-	17.5 $\pm$ 8.3
Lokasi anatomik			
Ekstremitas	8	22.2	-
Batang tubuh	10	27.8	-
Subtipe histologi			
Adipositik	11	30.6	-
Sklerotik	4	11.1	-
Inflamatorik	3	8.3	-
Grading FNCLCC			
1	17	47.2	-
2	1	2.8	-
3	0	0	-
DDLPS			
Usia pasien	-	-	53.7 $\pm$ 11.6
Ukuran tumor (cm)	-	-	11.2 [6-20.9]
Lokasi anatomik			
Ekstremitas	9	25	-
Batang tubuh	9	25	-
Grading FNCLCC			
1	0	0	-
2	11	30.6	-
3	7	19.4	-

[†]Data dengan distribusi normal ditampilkan menggunakan rata-rata $\pm$ SD, sedangkan data dengan distribusi tidak normal ditampilkan menggunakan median [IQR].

Tabel 2. Hubungan ekspresi CDK4 dengan tipe/subtipe histologi ALT/WDLPS dan DDLPS

Varian histologi	Total (n, %)	CDK4		Nilai p
		Positif (n, %)	Negatif (n, %)	
Tipe histologi				
ALT/WDLPS	18 (50%)	12 (33.3%)	6 (16.7%)	0.035*
DDLPS	18 (50%)	17 (47.2%)	1 (2.8%)	
Subtipe histologi				
ALT/WDLPS - adipositik	11 (30.6%)	7 (19.4%)	4 (11.1%)	0.024*
ALT/WDLPS - sklerotik	4 (11.1%)	4 (11.1%)	0 (0%)	
ALT/WDLPS - inflamatorik	3 (8.3%)	1 (2.8%)	2 (5.6%)	
DDLPS	18 (50%)	17 (47.2%)	1 (2.8%)	

* Nilai p < 0.05 (bermakna).

Pada analisis hubungan ekspresi CDK4 dengan variabel kategorik (Tabel 4), dari antara 8 kasus ALT/WDLPS di ekstremitas, 3 (8,3%) positif CDK4 dan 5 (13,9%) negatif, sedangkan dari 10 kasus di batang tubuh, 9 (25%) positif CDK4 dan 1 (2,8%) negatif CDK4. Berdasarkan subtipe histologi, ekspresi CDK4 positif ditemukan pada 7

dari 11 kasus adipositik, keseluruhan 4 kasus sklerotik, dan 1 dari 3 kasus inflamatorik ($p > 0,05$). Sebanyak 11 (30,6%) dari kasus FNCLCC *grade* 1 dan satu-satunya kasus FNCLCC *grade* 2 positif CDK4. Dari 18 kasus DDLPS, 8 dari 9 kasus di ekstremitas dan seluruh 9 kasus di batang tubuh menunjukkan ekspresi CDK4 positif, sementara

berdasarkan *grading* FNCLCC, 10 dari 11 kasus *grade* 2 dan seluruh 7 kasus *grade* 3 positif CDK4. Didapatkan hubungan signifikan antara ekspresi CDK4 dengan lokasi

anatomik tumor pada ALT/WDLPS ($p=0,019$), namun tidak pada variabel lainnya ($p>0,05$).

Tabel 3. Hubungan ekspresi CDK4 dengan variabel numerik

Variabel	Rata-rata ± SD / Median [IQR]†	CDK4		Nilai p
		Positif (rata-rata ± SD/ Median [IQR]†)	Negatif (rata-rata ± SD/ Median [IQR]†)	
ALT/WDLPS				
Usia pasien	55.5 [49.5-62.3]	56 [46.5-62.5]	55.5 [44-62.8]	0.963‡
Ukuran tumor	17.5 ± 8.3	18.6 ± 7.8	15.4 ± 9.6	0.459§
DDLPS				
Usia pasien	53.7 ± 11.6	53.9 ± 11.9	50.0	0.757§
Ukuran tumor	11.2 [6-20.9]	11.3 [6-21.4]	5.6	0.210‡

[†]Data dengan distribusi normal ditampilkan menggunakan rata-rata $\pm$ SD, sedangkan data dengan distribusi tidak normal ditampilkan menggunakan median [IQR].

[‡]Uji Mann-Whitney untuk analisis data dengan distribusi tidak normal.

[§] Uji T tidak berpasangan untuk analisis data dengan distribusi normal.

Tabel 4. Hubungan ekspresi CDK4 dengan variabel kategorik

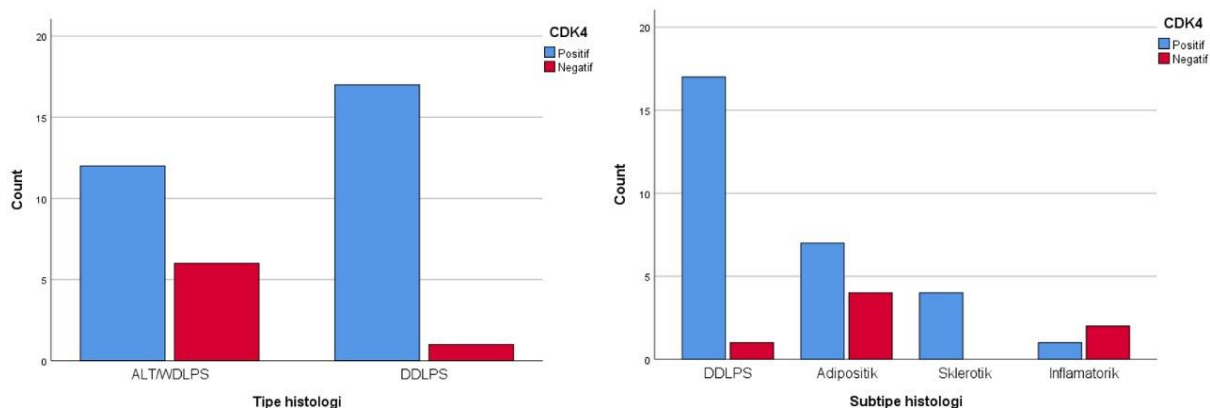
Variabel	Total (n, %)	CDK4		Nilai p
		Positif (n, %)	Negatif (n, %)	
ALT/WDLPS				
Lokasi anatomik				0.019*
Ekstremitas	8 (22.2%)	3 (8.3%)	5 (13.9%)	
Batang tubuh	10 (27.8%)	9 (25%)	1 (2.8%)	
Subtipe histologi				0.170
Adipositik	11 (30.6%)	7 (19.4%)	4 (11.1%)	
Sklerotik	4 (11.1%)	4 (11.1%)	0 (0%)	
Inflamatorik	3 (8.3%)	1 (2.8%)	2 (5.6%)	
Grading FNCLCC				0.467
1	17 (47.2%)	11 (30.6%)	6 (16.7%)	
2	1 (2.8%)	1 (2.8%)	0 (0%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
DDLPS				
Lokasi anatomik				0.303
Ekstremitas	9 (25%)	8 (22.2%)	1 (2.8%)	
Batang tubuh	9 (25%)	9 (25%)	0 (0%)	
Grading FNCLCC				0.412
1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
2	11 (30.6%)	10 (27.8%)	1 (2.8%)	
3	7 (19.4%)	7 (19.4%)	0 (0%)	

*Nilai $p<0.05$ (bermakna).

Penilaian kesepakatan antar pengamat yang terdiri atas satu orang dokter spesialis Patologi Anatomi dan satu orang peserta

pendidikan dokter spesialis Sp-1 Patologi Anatomi terhadap ekspresi CDK4 dilakukan dengan uji Kappa.¹⁴ Hasil menunjukkan nilai

0,789 yang mengindikasikan tingkat kesepakatan yang baik antara kedua pengamat.



Gambar 2. Grafik hubungan ekspresi CDK4 dengan tipe dan subtipe histologi ALT/WDLPS dan DDLPS

Pembahasan

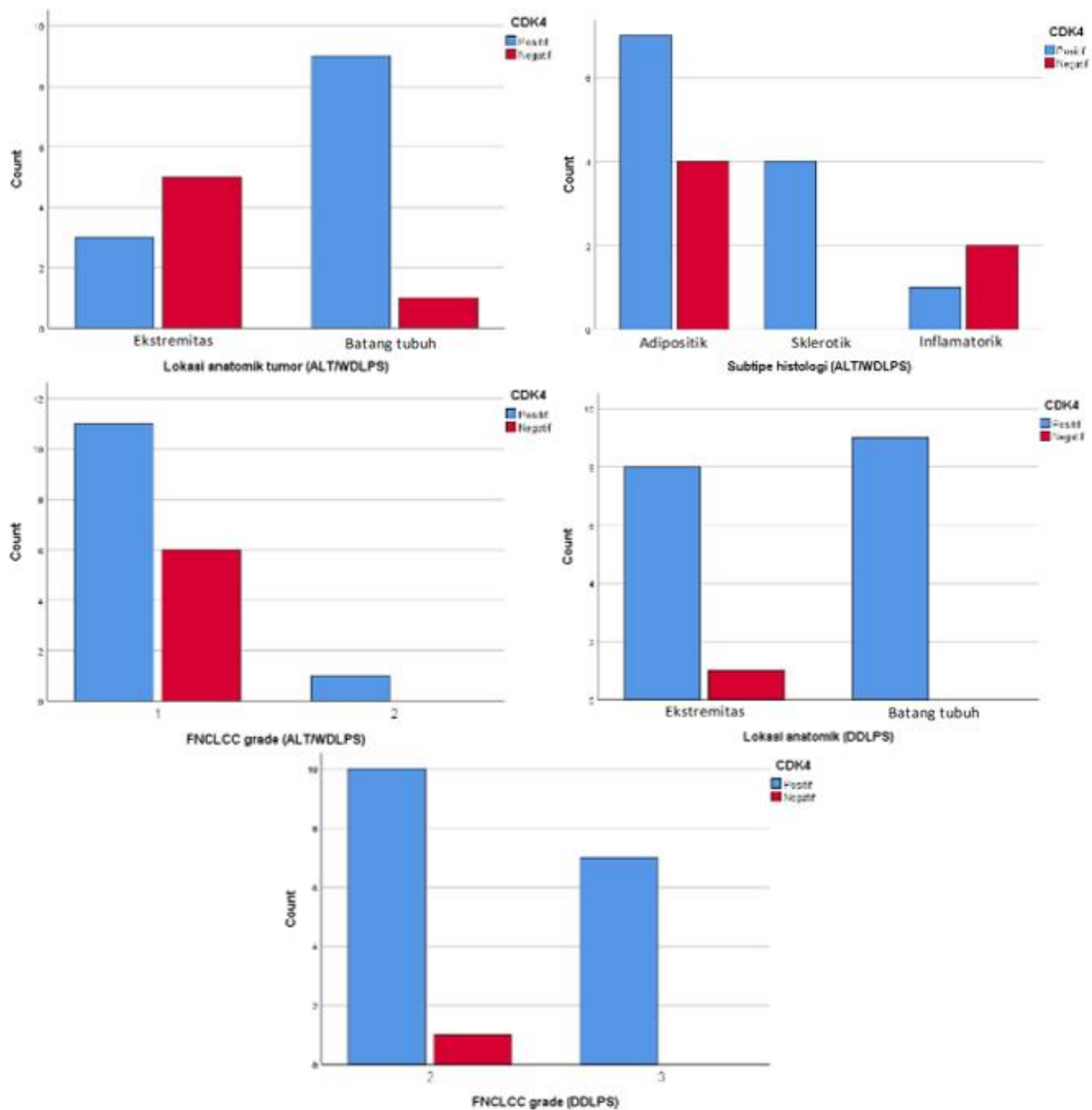
Hasil penelitian kami menunjukkan adanya hubungan bermakna antara ekspresi CDK4 dengan tipe histologi ALT/WDLPS dan DDLPS, serta subtipe histologi pada ALT/WDLPS. Ekspresi CDK4 lebih sering ditemukan pada DDLPS dibandingkan semua subtipe ALT/WDLPS, sejalan dengan temuan dari Italiano *et al.*, Segura-Sánchez *et al.*, dan Vanni *et al.*^{5,15,16} Tingginya ekspresi CDK4 pada DDLPS kemungkinan dipengaruhi oleh koamplifikasi MDM2 yang lebih tinggi, mengingat kedua gen ini terletak berdekatan di kromosom 12 dan sering teramplifikasi bersamaan. Studi Kim YJ dkk., Giuliana C dkk., dan Lee SE dkk. yang menunjukkan bahwa amplifikasi gen MDM2 dan CDK4 secara kuantitatif lebih tinggi pada DDLPS dibandingkan dengan ALT/WDLPS dapat mendukung temuan ini.^{7,17,18} Selain itu, kompleksitas genomik DDLPS juga memungkinkan adanya perubahan pada jalur alternatif yang mempengaruhi ekspresi CDK4.

Jalur RB yang berperan dalam regulasi CDK4 terdiri atas berbagai komponen yang masing-masing dapat dipengaruhi oleh mutasi pada gen lain yang terlibat dalam

siklus sel, dan tidak menutup kemungkinan ada di antaranya yang berperan dalam mempengaruhi ekspresi CDK4, namun sayangnya saat ini belum terdapat penelitian yang membahas mengenai hal tersebut.

Meskipun terdapat hubungan bermakna saat DDLPS disertakan dalam analisis, hubungan tersebut menjadi tidak signifikan ketika hanya subtipe ALT/WDLPS saja yang dianalisis secara terpisah. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh ukuran sampel yang kecil dan distribusi yang kurang merata antar subtipe, sehingga kekuatan statistiknya menurun. Sebaliknya, perbedaan yang lebih kontras antara CDK4 positif dan negatif dalam analisis gabungan dengan DDLPS memiliki kekuatan statistik yang lebih besar, sehingga memberikan hasil analisis yang signifikan.

Pada analisis variabel usia dan ukuran tumor, ekspresi CDK4 pada ALT/WDLPS dan DDLPS cenderung ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan usia lebih tua dan tumor yang lebih besar, namun hasilnya tidak signifikan secara statistik. Tidak ditemukan juga hubungan bermakna antara ekspresi CDK4 dengan grading FNCLCC pada ALT/WDLPS maupun DDLPS.



Gambar 3. Grafik hubungan ekspresi CDK4 dengan lokasi anatomik, subtipe histologi, dan grading FNCLCC pada ALT/WDLPS, serta lokasi anatomik dan grading FNCLCC pada DDLPS

Namun, terdapat hubungan bermakna antara ekspresi CDK4 dan lokasi tumor pada ALT/WDLPS, dengan ekspresi positif lebih sering ditemukan pada tumor batang tubuh dibandingkan ekstremitas, meskipun hasil serupa tidak didapatkan pada DDLPS. Temuan ini konsisten dengan studi Italiano dkk. yang menemukan bahwa kasus dengan ekspresi CDK4 positif lebih sering terletak

di retroperitoneum.⁵ Saat ini memang diketahui terdapat perbedaan klinis antara ALT pada ekstremitas dan WDLPS pada batang tubuh, di antaranya yaitu kecenderungan WDLPS yang lebih tinggi untuk mengalami dediferensiasi dan rekurensi.^{2,19} Sejauh ini hal tersebut dianggap sebagai fenomena yang tergantung waktu, namun di saat yang sama masih belum ada studi yang mengidentifikasi

adanya perbedaan genetik yang tergantung pada lokasi tumor. Meskipun demikian, kemungkinan bias antara WDLPS dengan komponen berdiferensiasi baik pada DDLPS juga harus dipertimbangkan. Tumor DDLPS yang besar dan terletak dalam area sulit dijangkau seperti retroperitoneum bisa saja tidak terangkat seluruhnya saat operasi, atau hanya sebagian area yang terambil pada pemotongan makroskopik dalam proses pemeriksaan histopatologi, sehingga sediaan yang diperiksa mungkin hanya mencerminkan komponen berdiferensiasi baik saja. Hal ini dapat menyebabkan ekspresi CDK4 yang tinggi layaknya DDLPS, walaupun kasus diklasifikasikan sebagai WDLPS.

Diperlukan penelitian lanjutan untuk eksplorasi kemungkinan adanya perbedaan molekuler spesifik yang tergantung pada lokasi tumor, serta perbedaan ekspresi genetik antar bagian yang berbeda dari satu tumor yang sama.

Keterbatasan penelitian ini terletak pada jumlah sampel, yang meskipun telah memenuhi kebutuhan minimal berdasarkan perhitungan, namun tetap memiliki kekuatan statistik yang kurang memadai pada beberapa analisis. Selain itu, desain potong lintang hanya dapat menunjukkan hubungan tanpa membuktikan kausalitas, dan populasi penelitian terbatas pada satu institusi di Jawa Tengah, sehingga generalisasi ke populasi lain masih terbatas. Penelitian lanjutan multi senter perlu dilakukan untuk validasi lebih lanjut.

Di sisi lain, sedikitnya studi yang mengkaji hubungan ekspresi CDK4 dengan karakteristik klinikopatologis secara komprehensif dapat menjadi kelebihan dari penelitian ini. Hubungan bermakna antara ekspresi CDK4 dan lokasi tumor pada ALT/WDLPS merupakan temuan penting yang belum banyak dilaporkan, dan dapat menjadi dasar penelitian lanjutan untuk mengeksplorasi mekanisme molekuler yang mendasarinya.

Implikasi klinis dari temuan penelitian ini yaitu WDLPS pada batang tubuh dan DDLPS cenderung menunjukkan ekspresi CDK4 positif, dan ekspresi CDK4 berkaitan

dengan prognosis yang lebih buruk. Informasi ini penting untuk disampaikan oleh patolog kepada klinisi, karena dapat membantu klinisi dalam pengambilan keputusan terapeutik yang lebih tepat. Hasil penelitian ini juga membuka peluang untuk studi lebih lanjut terkait efektivitas terapi inhibitor CDK4 pada pasien ALT/WDLPS dan DDLPS dengan CDK4 positif, mengingat pedoman NCCN sudah mencantumkan terapi ini untuk kasus WDLPS atau DDLPS retroperitoneal yang tidak dapat direseksi. Meskipun bukan merupakan terapi lini pertama, namun bila ditemukan bahwa penggunaannya meningkatkan kualitas dan harapan hidup pasien, dapat menjadi pertimbangan klinisi dalam memberikan obat inhibitor CDK4 untuk tata laksana pasien ALT/WDLPS dan DDLPS.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Penelitian ini membuktikan adanya hubungan bermakna antara ekspresi IHK CDK4 dengan tipe histologi ALT/WDLPS dan DDLPS, serta lokasi anatomik tumor pada ALT/WDLPS. Tidak ditemukan hubungan bermakna antara ekspresi CDK4 dengan sub tipe histologi ALT/WDLPS, lokasi tumor pada DDLPS, serta usia, ukuran tumor, dan grading FNCLCC pada ALT/WDLPS dan DDLPS.

Saran

Studi lanjutan perlu dilakukan untuk melihat lebih jauh mengenai hubungan ekspresi CDK4 dengan karakteristik klinikopatologis maupun prognostik pasien. Diperlukan penelitian lanjutan yang berskala multisenter dengan desain studi lebih kuat dan jumlah sampel lebih besar untuk memperkuat temuan yang didapatkan dari penelitian ini.

Diharapkan hasil dari penelitian ini dapat memberikan informasi bagi klinisi

terkait positività CDK4 pada ALT/WDLPS danDDLPS serta implikasinya terhadap prognosis pasien yang lebih buruk, sehingga dapat menimbulkan kesadaran klinisi untuk memantau secara lebih ketat dan menyusun strategi tata laksana yang sesuai. Temuan penelitian ini juga dapat menjadi referensi studi terkait efektivitas terapi inhibitor CDK4 pada pasien ALT/WDLPS danDDLPS dengan CDK4 positif, sehingga meskipun bukan merupakan terapi lini pertama ALT/WDLPS danDDLPS, pengaruh positif obat tersebut terhadap kualitas dan harapan hidup pasien ALT/WDLPS danDDLPS dengan CDK4 positif dapat menjadi pertimbangan bagi klinisi untuk pemberian inhibitor CDK4 bagi pasien ALT/WDLPS danDDLPS di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tyler R, Wanigasooriya K, Taniere P, Almond M, Ford S, Desai A, et al. A review of retroperitoneal liposarcoma genomics. *Cancer Treat Rev*. 2020 Jun;86(102013):1–9.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. World Health Organization (WHO), editor. World Health Organization. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
3. Thiel JT, Daigeler A, Kolbenschlág J, Rachunek K, Hoffmann S. The Role of CDK Pathway Dysregulation and Its Therapeutic Potential in Soft Tissue Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3380):1–20.
4. Ghafouri-Fard S, Khoshbakht T, Hussen BM, Dong P, Gassler N, Taheri M, et al. A review on the role of cyclin dependent kinases in cancers. *Cancer Cell Int*. 2022 Oct;22(325):1–69.
5. Italiano A, Bianchini L, Gjernes E, Keslair F, Ranchere-Vince D, Dumollard JM, et al. Clinical and biological significance of CDK4 amplification in well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Clin Cancer Res*. 2009 Sep;15(18):5696–703.
6. Lee S, Park H, Ha SY, Paik KY, Lee SE, Kim JM, et al. CDK4 predicts recurrence of well-differentiated liposarcoma of the abdomen. Lo AWI, editor. *PLoS One*. 2014 Aug;9(8):1–9.
7. Lee SE, Kim YJ, Kwon MJ, Choi DI, Lee J, Cho J, et al. High level of CDK4 amplification is a poor prognostic factor in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Histol Histopathol*. 2014 Jan;29(1):127–38.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): Soft Tissue sarcoma [Internet]. NCCN. 2024. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1464>
9. Zhou MY, Bui NQ, Charville GW, Ganjoo KN, Pan M. Treatment of dedifferentiated liposarcoma in the era of immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2023 May;24(11):9571.
10. M.S A, K C, Bhargavan R V., Somanathan T, Subhadradevi L. An overview on liposarcoma subtypes: Genetic alterations and recent advances in therapeutic strategies. *J Mol Histol*. 2024 Jun;55(3):1–14.
11. Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, D'Angelo SP, Gounder MM, Antonescu CR, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4 -amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol*. 2013 Jun;31(16):2024–8.
12. Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF, Witteveen PO, Chugh R, Ribrag V, et al. A phase I study of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor ribociclib (LEE011) in patients with advanced solid tumors and lymphomas. *Clin Cancer Res*. 2016 Dec;22(23):5696–705.
13. Yamashita K, Kohashi K, Yamada Y, Akatsuka S, Ikuta K, Nishida Y, et al. Prognostic significance of the MDM2/HMGA2 ratio and histological

- tumor grade in dedifferentiated liposarcoma. *Genes, Chromosom Cancer*. 2021 Jan;60(1):26–37.
14. Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Hall/CRC Press; 1999.
 15. Segura-Sánchez J, González-Cámpora R, Pareja-Megía MJ, García-Escudero A, Galera-Ruiz H, López-Beltrán A. Chromosome-12 copy number alterations and MDM2, CDK4 and TP53 expression in soft tissue liposarcoma. *Anticancer Res*. 2006;26(6C):4937–42.
 16. Vanni S, Miserocchi G, Gallo G, Fausti V, Gabellone S, Liverani C, et al. Role of CDK4 as prognostic biomarker in soft tissue sarcoma and synergistic effect of its inhibition in dedifferentiated liposarcoma sequential treatment. *Exp Hematol Oncol*. 2024 Aug;13(1):74.
 17. Kim YJ, Kim M, Park HK, Yu DB, Jung K, Song K, et al. Co-expression of MDM2 and CDK4 in transformed human mesenchymal stem cells causes high-grade sarcoma with a dedifferentiated liposarcoma-like morphology. *Lab Investig*. 2019 Sep;99(9):1309–20.
 18. Cassinelli G, Pasquali S, Lanzi C. Beyond targeting amplified MDM2 and CDK4 in well differentiated and dedifferentiated liposarcomas: From promise and clinical applications towards identification of progression drivers. *Front Oncol*. 2022 Sep;12(965261).
 19. 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 Nov;16(11):1051–8.