BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Glioma adalah tumor intrakranial primer yang paling umum (Ostrom T.,et al. 2018). Angka kejadian glioma 40-50% dari seluruh tumor otak dan 2-3 % dari semua kanker secara global (Phuttharak W., et al. 2020). Data tahun 2009 menunjukkan bahwa kejadian pasien glioma yang diverifikasi secara histologis adalah 7,3 kasus per 100.000 orang per tahun. Glioma mewakili 31% dari seluruh tumor otak dan Sistem Saraf Pusat (SSP). 81% dari tumor ganas otak dan SSP yang didiagnosis di Amerika Serikat, dengan tingkat kejadian tahunan glioma di Amerika Serikat adalah sekitar 5 dari 100.000 populasi dan mewakili 4,9% dari semua jenis kasus kanker (Ferlay J., et al. 2014).

Glioma mengacu pada tumor yang memiliki gambaran histologi sel glial (termasuk oligodendrosit, astrosit, dan sel ependymal). Menurut klasifikasi *World Health Organization* (WHO) 2016, Glioma dibagi menjadi empat *grade* berdasarkan neoangiogenesis, pleomorfisme nuklear, derajat efek massa, edema perifokal dan selularitas. *Grade* yang paling agresif adalah glioblastoma multiform (*grade* IV), yang menyumbang 47% dari tumor SSP ganas, dan prognosisnya adalah yang terburuk di antara semua kanker dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun hanya 5,5% (Khan R., et al. 2023). Banyak faktor yang terkait dengan kelangsungan hidup yang buruk pada pasien glioma termasuk usia tua, tingkat tumor yang tinggi, lesi multiple, dan *Karnofsky Performance Score* (KPS) yang rendah (Kurniawan KW., et al. 2023). Glioblastoma multiform adalah histologi glioma yang paling umum, memiliki waktu kelangsungan hidup rata-rata yang jauh lebih pendek dengan kelangsungan hidup yang jauh lebih buruk daripada glioma tingkat rendah (Momeni F., et al. 2021). Oleh karena itu penentuan derajat glioma yang akurat sangat penting untuk memandu terapi dan memperkirakan prognosis pasien (Phuttharak W., et al. 2020).

Diffusion-weighted imaging (DWI) adalah sekuens *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) yang menyediakan gambar mikroanatomi jaringan berdasarkan gerakan difusi molekul proton, yang sesuai dengan *Brownian motion*. DWI juga dapat meningkatkan spesifisitas dan sensitivitas gambar MRI konvensional pada tumor kepala dan leher, DWI digunakan untuk karakterisasi tumor primer dan

metastasis nodal; prediksi serta pemantauan respons pengobatan setelah kemoterapi dan/ atau terapi radiasi; diferensiasi perubahan radiasi pasca-terapi dan penyakit residual atau berulang (Widmann G., et al. 2017).

Apparent diffusion coefficient (ADC) adalah modalitas yang didasarkan pada sifat difusi molekul air di dalam jaringan pada tiga tingkat anatomis. Pola difusi molekul air sangat berbeda dengan pola *Brownian Motion* di parenkim otak karena molekul air harus melewati sawar darah otak dan berinteraksi dengan komponen jaringan seperti membran sel, serat sel, dan makromolekul. Karena heterogenitas mikroarsitektur otak, area otak yang normal dan yang sakit memiliki ADC yang berbeda. Jaringan dengan tingkat difusivitas molekul air yang lebih tinggi, seluleritas yang berkurang, dan massa yang padat memiliki ADC yang lebih tinggi. Oleh karena itu, ADC mencirikan jaringan secara kuantitatif, dan temuan divalidasi dalam beberapa studi. ADC merupakan modalitas pencitraan dengan merupakan turunan dari DWI yang secara berkorelasi lemah dengan indeks proliferasi sel dan terbukti memiliki potensi yang meningkat sebagai biomarker pencitraan non-invasif untuk penilaian tumor pra operasi (Khan R., et al. 2023).

Agresivitas glioma terutama ditentukan oleh kemampuannya untuk menginfiltrasi parenkim otak dan untuk merekrut, mensintesis, dan memperbanyak jaringan pembuluh darah untuk pertumbuhan lebih lanjut. Perfusi jaringan, permeabilitas mikrovaskular, angiogenesis pada berbagai penyakit intrakranial dapat diukur dengan menggunakan *perfusion-weighted imaging*. *Dynamic contrast enhanced* (DCE-MRI) merupakan pencitraan perfusi yang telah banyak digunakan dalam penilaian tumor otak. Sejumlah peneliti telah menunjukkan potensinya dalam menilai glioma. Penilaian DCE-MRI secara garis besar ada 3 yaitu secara kualitatif, semikuantitatif dan kuantitatif. Penilaian secara kuantitatif yaitu *volume transfer constant* (K^{trans}), *plasma volume fraction* (Kep), *volume of extravascular extracellular space per unit volume of tissue* (Ve) dan penilaian secara kualitatif yaitu *time-signal intensity* (TIC) *curve* untuk menilai kebocoran mikrovaskular dan mencerminkan permeabilitas mikrovaskular tumor yang menunjukkan keakuratan dalam menilai grading glioma (Choi SH., et al. 2013; Zhao M., et al. 2017).

Menurut penelitian yang dilakukan Phuttharak et al (2019) pada 38 pasien skla visual DWI memiliki sensitivitas, spesifisitas, (*Positive predictive value*) PPV (*Negative predictive value*) NPV dan akurasi masing-masing adalah 50%, 100%, 100%, 64,3%, 73,68% dan ADC memiliki sensitivitas, spesifisitas, (*Positive predictive value*) PPV (*Negative predictive value*) NPV dan akurasi masing-masing

90%, 88,89% , 90%, 88,9% dan 89,47%. Penilitian ini berkesimpulan skala visual DWI dan ADC *value* mampu membedakan antara glioma tingkat rendah dan tinggi. Kemudian penelitian yang dilakukan Kurniawan et al (2022) pada 35 pasien periode 2016-2020 di Rumah sakit akademik Dr Soetomo Surabaya menemukan adanya hubungan antara DWI dan grading glioma serta ADC *value* memberikan hasil yang sama. Penelitian Khan et al (2023) berkesimpulan ADC modalitas pilihan non-invasif dengan akurasi diagnostik yang tinggi dalam membedakan glioma derajat rendah dan tinggi. Penelitian yang dilakukan Choi et al (2013) berkesimpulan *volume of extravascular extracellular space per unit volume of tissue* (Ve) tampaknya sebanding dengan *volume transfer constant* (K^{trans}) dalam membedakan h*igh grade dan low grade* glioma. Pengukuran ini menunjukkan bahwa DCE-MRI dapat digunakan sebagai pemeriksaan penting untuk memperkirakan permeabilitas neovaskular dan untuk menilai glioma sebelum operasi. Dan penelitian sebelumnya berkesimpulan bahwa *time-signal intensity* (TIC) *curve* dapat digunakan dalam membedakan h*igh grade dan low grade* meningioma, keganasan pada tumor jaringan lunak serta tumor pada adnexa (Utomo SA, et al., 2022; Rosida et al., 2023; Malek et al., 2017). Hal ini dapat membantu pemilihan perawatan klinis untuk glioma, termasuk pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi.

Berdasarkan uraian diatas DWI, ADC *value* dan DCE dianggap berkorelasi dengan *grading* glioma dan bisa menjadi prediktor menentukan *low* dan *high grade* glioma . Selain itu penelitian tentang nilai diagnostik DWI, ADC *value* dan DCE pada pemeriksaan MRI kepala 3T terhadap *grading* glioma di Makassar belum ada. Maka kami memandang penting dilakukan penelitian ini.

1.2 Kajian Pustaka

1.2.1 *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)

Magnetic Resonance Imaging (MRI) adalah modalitas pencitraan yang menggunakan radiasi non-pengion untuk membuat gambar diagnostik. Selama dekade terakhir, MRI telah menjadi modalitas pencitraan penting untuk evaluasi patologi kepala dan leher. Peningkatan berkelanjutan dalam teknologi MRI termasuk pemindai 1,5 dan 3,0 Tesla (T), *multi-channel coils*, perolehan data gambar yang disempurnakan, dan pengembangan sekuens terus meningkatkan kualitas dan kekuatan diagnostik gambaran MR (Widmann G., et al. 2017).

MRI menghasilkan gambar dengan kontras jaringan yang tak tertandingi dan mampu memperoleh karakteristik jaringan dalam sekuens berbeda tanpa beban radiasi. Hal ini memungkinkan evaluasi mendalam terhadap anatomi kepala & leher yang kompleks dan identifikasi berbagai macam lesi bawaan, infeksi, dan tumor (Widmann G., et al. 2017). MRI merupakan andalan neuroimaging modern, memungkinkan karakterisasi struktural yang unggul juga menggambarkan selularitas, vaskularisasi, metabolisme, dan sifat fungsional tumor otak (Meyer JVE., et al. 2017).

Sekuens MRI dikelompokkan sebagai berikut: *Basic sequences* (T1WI, T2WI, T1WIC+), fat suppression techniques (TIRM/ STIR, Dixon, *spectral fat sat*), additional *sequences* (SSFP (CISS, FIESTA), SPACE, VISTA, 3D-FLAIR), *vessel and perfusion sequences* (3D-TOF, angiografi TWIST/TRICKS, DCE), dan *diffusion- weighted imaging sequences* Untuk tiap grup sekuens MRI, patologi utama dan petunjuk diagnostik dijelaskan pada table 1 (Widmann G., et al. 2017).

Tabel 1. Ringkasan sekuens MRI sesuai patologi utama dan petunjuk diagnostik (Widmann G., et al. 2017).

MRI sequences	main pathologies/field of application	diagnostic clues
T1w, T2w, T1wC+	inflammation	high signal on T2w and T1wC+, swelling, preserved mucosal lining [8]
	abscess	circumscribed T1wC+ hypointense non-enhancing mass with a T1wC+ highly intense constant enhancing wall [9]
	congenital lesions (thyroglossal duct remnants and anomalies of the branchial arches)	cysts, sinus tracts, fistulae or cartilaginous remnants based on location and clinical symptoms [10]
	sinonasal inverted papilloma	convoluted cerebriform pattern on T2w and T1wC+ [6]
	paraganglioma	"salt and pepper" appearance (30 – 40 %) [2]
	cancer	intermediate to high signal in T2w, high signal in T1wC+, mass, infiltration, inhomogeneity, necrosis
	perineural invasion	T2w and T1w thickening and T1wC+ contrast enhancement along the cranial nerve [6]
	dural invasion	nodular dural enhancement on T1wC+ and width of enhancement of more than 5 mm [6]
	mandibular bone invasion	replacement of peripheral hyperintense signal (cortical bone) through either tumor signal intensity on both T1w and T2w, or central hyperintense signal (medullary bone) is replaced by intermediate tumor signal [11]
	neoplastic invasion of laryngeal cartilages	low T1w signal, similar to that of tumor T2w signal and similar to tumor T1wC+ signal [12]
	residual cancer after chemoradiation therapy	intermediate T2 signal intensity similar to that of the untreated tumor with areas formed a focal expansile mass > = 1 cm [14]
	dissection	high T1w signal in the vessel wall [15]
TIRM/STIR, Dixon, spectral fat sat	edema, swelling, tumor	high signal in TIRM/STIR
	necrosis, cystic lesions	high signal in TIRM/STIR
	adipose tissue (lipoma, cholesterol granuloma)	suppressed signal
	lymph node metastasis	nodal size (minimum axial diameter of 8 – 9 mm in level II and 7 – 8 mm for the rest of the neck), loss of hilar structure and necrosis (varying level of low to high signal intensity on T2w fat sat depending on constitution, and coagulation and liquefaction necrosis) [16]. lower signal than regular or reactive lymph nodes on inverted TIRM/STIR [16]
	extranodal tumor spread	nodal size, shaggy margin and flare sign on T2w fat sat [19]
SSFP (CISS, FIESTA), SPACE, VISTA, 3D-FLAIR	cerebellopontine angles and inner ear (facial and vestibulocochlear nerves, schwannomas)	high-resolution dark signal of cranial nerves and very high signal of lipoid in SSFP [20]
	labyrinthitis	lower signal intensity than lipoid on SSFP [22]
	morbid's disease	endolymphatic hydrops as ratio of high post-gadolinium 3D-FLAIR signal intensity in the perilymphatic space and the high signal in MRI cisternographic sequences in both endolymph and perilymph: vestibule (mild: 34 – 50 %, significant: > 50) cochlea (mild: extension of the scala media, significant: scala media larger than scala vestibuli) [25]
3D-TOF, TWIST/ TRICKS angiography, DCE	vascular conflict syndromes	pulsatile, longitudinal and loop compression as well as indentation of cranial nerves on 3D-TOF [26]
	intravascular hemangioma	arterial enhancement on TWIST with gadolinium tricarbon [30]
	venous malformation	venous enhancement on TWIST with gadolinium tricarbon [30]
	lymphatic malformation	no enhancement on TWIST with gadolinium tricarbon [30]
	arteriovenous malformation	arterial and venous enhancement on TWIST with gadolinium tricarbon [30]
	hypoxia	low K^{trans} [32]
	paraganglioma	high peak enhancement, SER, and short TME on DCE [37]
	schwannoma	low peak enhancement and SER with a longer TME on DCE [37]
diffusion-weighted imaging	primary tumors	low ADC values (lymphoma, followed by carcinoma, benign tumor and cystic lesions) [47]
	lymph node staging	low ADC values [46]
	residual cancer after chemoradiation therapy	lower increase in the percentage change of the mean ADC or decrease in ADC during treatment [51, 52]
	cholesteatoma	high signal on DWI [60]
	Granulation tissue, fibrous tissue, cholesterol granuloma or serous fluid	Low signal on DWI [65]

1.2.2 *Diffuse Weighted Imaging* (DWI)

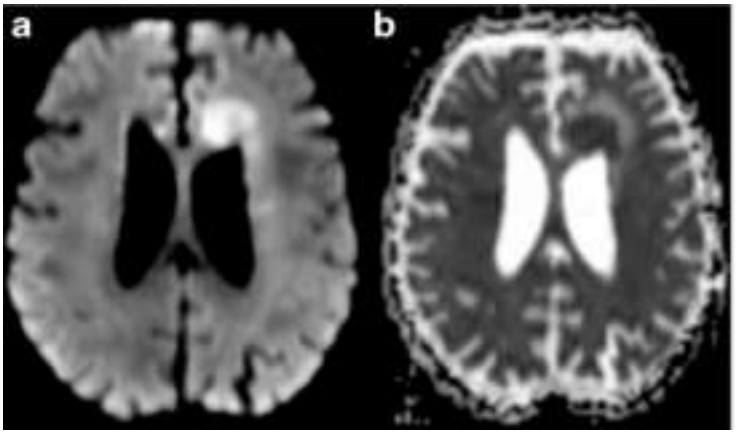
Kuantifikasi non-invasif dari struktur mikro jaringan telah banyak diteliti selama beberapa tahun terakhir menggunakan *Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging* (DW-MRI). DW-MRI menggunakan senyawa air biologis, yang terdapat di jaringan hidup, untuk evaluasi non-invasif dari sitoarsitektur sel pada skala meso (1-100 μm). Molekul air terus-menerus mengalami fluktuasi acak

dari posisi spasialnya sesuai dengan fenomena terkenal dari *Brownian motion*. Namun, dalam jaringan biologis, molekul air tidak berdifusi secara bebas, karena *Brownian motion* terjadi dalam lingkungan mikro yang kompleks (misalnya, membran sel) yang menghalangi dan/ atau membatasi pergerakan acak molekul (Martinez HE., et al. 2021).

DW-MRI menggunakan gradien medan magnet untuk membuat sinyal MRI sensitif terhadap pola difusi dan dapat menentukan karakteristik seluler utama yang menyebabkan pola difusi tersebut (misalnya, ukuran sel, kepadatan, morfologi) dapat diperkirakan dari rangkaian pengukuran MRI (Martinez HE., et al. 2021).

Pada sekuens DW-MRI, gradien sensitisasi difusi diterapkan di kedua sisi 180° *refocusing pulse*. Parameter "nilai b" menentukan bobot difusi dan dinyatakan dalam s/mm2. Ini sebanding dengan kuadrat dari amplitudo dan durasi gradien yang diterapkan. Difusi dievaluasi secara kualitatif dan kuantitatif dengan mengukuran parameter yang disebut *apparent diffusion coefficient* (ADC). Secara kuantitatif ADC maps diturunkan dari beberapa gambar nilai-b. Paling sedikit dua nilai b diperlukan untuk menghitung ADC maps, tetapi semakin besar jumlah nilai b, lebih akurat dihitung ADC. Nilai ADC dalam jaringan apa pun dapat diturunkan dengan: menggambar wilayah yang diinginkan pada ADC *map*. Jaringan *restricted diffusion* akan memiliki ADC yang lebih rendah sedangkan jaringan yang *non-restricted diffusion* akan memiliki nilai ADC yang lebih tinggi. Sedangkan secara kualitatif jaringan dengan *restricted diffusion* tampak hiperintens pada sekuens DWI dan hipointens pada ADC *map, non-restricted diffusion* tampak hipointens di sekuens DWI dan hiperintens pada ADC *map*. (Martinez HE., et al. 2021). Derajat dan luasnya difusi molekul air dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain: termasuk kompartemen di mana molekul air berada (intravaskular, ekstraselular, atau ruang intraselular), selularitas, integritas membrane sel, dan hambatan dalam cairan seperti molekul besar. Molekul air dalam ruang intravaskular memiliki jarak difusi yang lebih besar karena aliran darah daripada yang ada di ruang intra atau ekstraselular. Jaringan dengan kepadatan sel yang lebih tinggi, membran sel utuh, dan cairan yang lebih kompleks akan memiliki mobilitas molekul air yang terbatas. Dengan demikian, perbedaan- menawarkan intensitas sinyal pada DWI menyediakan informasi tidak langsung tentang lingkungan mikro jaringan. Tumor yang sangat seluler, sitotoksik edema, abses, dan fibrosis telah terbukti memiliki difusi terbatas (Balivan V., et al. 2016).

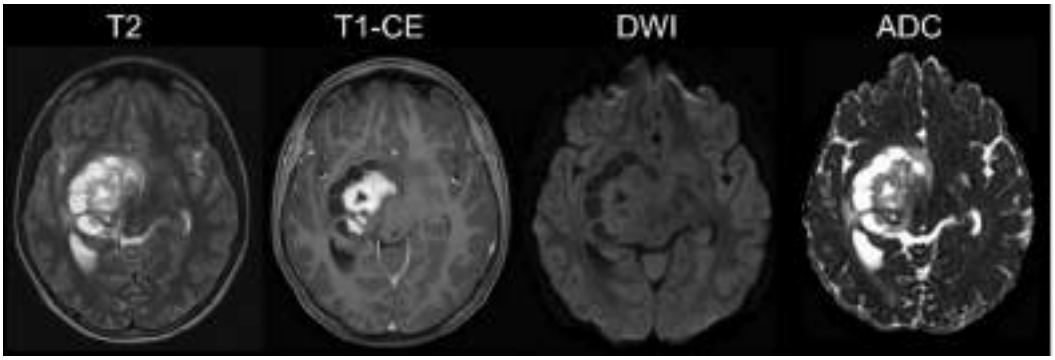
Penafsiran kualitatif DWI umumnya digunakan dari sekuens yang diperoleh pada b = 0 detik/mm2, sekuens itu diperoleh pada nilai b maksimum, dan ADC *map* yang dihitung. Beberapa vendor juga menyediakan ADC *map* eksponensial, yang diturunkan dengan membagi gambar nilai b tinggi oleh gambar dalam seri yang sama, diperoleh di b =0 detik/mm2 pada tingkat piksel. Jaringan yang benar-benar restricted difusi tetap cerah secara eksponensial peta ADC. Jaringan atau struktur dengan *restricted diffusion* akan tampak hiperintens pada DWI dan hipointens pada peta ADC, sedangkan jaringan dengan peningkatan difusi molekul air akan tampak hipointens pada DWI dan hiperintens pada peta ADC. Jaringan atau lesi dengan relaksasi T2 yang sangat tinggi tetapi tanpa *restricted diffusion* yang sebenarnya akan tampak hiperintens pada gambar DWI dan peta ADC, sebuah fenomena yang dikenal sebagai T2 *shine through* (Balivan V., et al. 2016; Malaveri AA., et al. 2011).



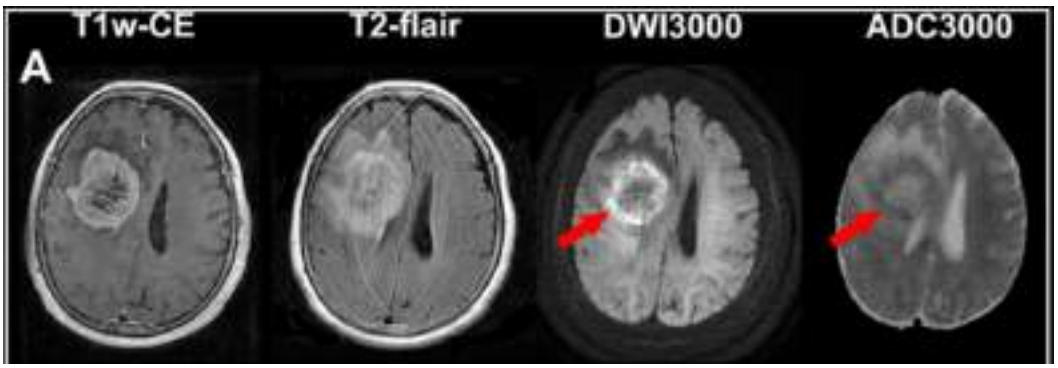
Gambar 1. (a) Sekuens DWI menunjukkan lesi hiperintens dan (b) pada ADC map tampak hipointens yang menunjukkan adanya *restricted diffusion* dari lesi tersebut (Chavhan GB., et al.2014).

Penilaian DWI dapat memberikan informasi tingkat kepadatan selularitas sehingga mampu memprediksi tingkat keganasan tumor. Mekanisme ini berdasarkan teori bahwa terjadi restriksi molekul air pada kondisi peningkatan kepadatan selularitas pada lesi yang memiliki derajat keganasan tinggi. Penurunan ruang ekstraselular disebabkan oleh selularitas tumor menyebabkan penurunan relatif nilai *ADC maps* (Drake PM., et al. 2018). Phuttharak et al menyimpulkan bahwa teknik skala visual dari DWI dapat membedakan antara glioma derajat tinggi dan rendah. Glioma *high grade* menunjukkan gambaran

restricted diffusion dengan hiperintens pada DWI sedangkan glioma *low grade* tidak (Phuttharak W., et al. 2020).



Gambar 2. Pasien dengan astrositoma pilositik (WHO grade 1). Lesi mix solid dan kistik yang menunjukkan penyangatan pada area solidnya, namun pada DWI tidak tampak *restricted diffusion* (Ramaglia A., et al. 2020).



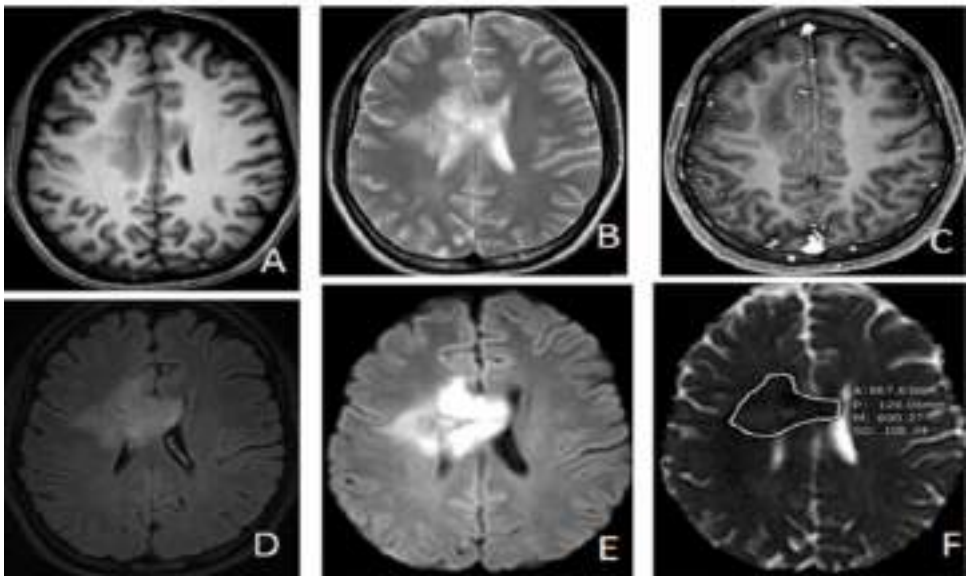
Gambar 3. Pasien dengan glioblastoma (WHO grade IV). Tampak massa yang menyangat post kontras, dan menunjukkan *restricted diffusion* pada DWI (Ramaglia A., et al. 2020).

1.2.3 *Apparent Diffusion Coefficent* (ADC)

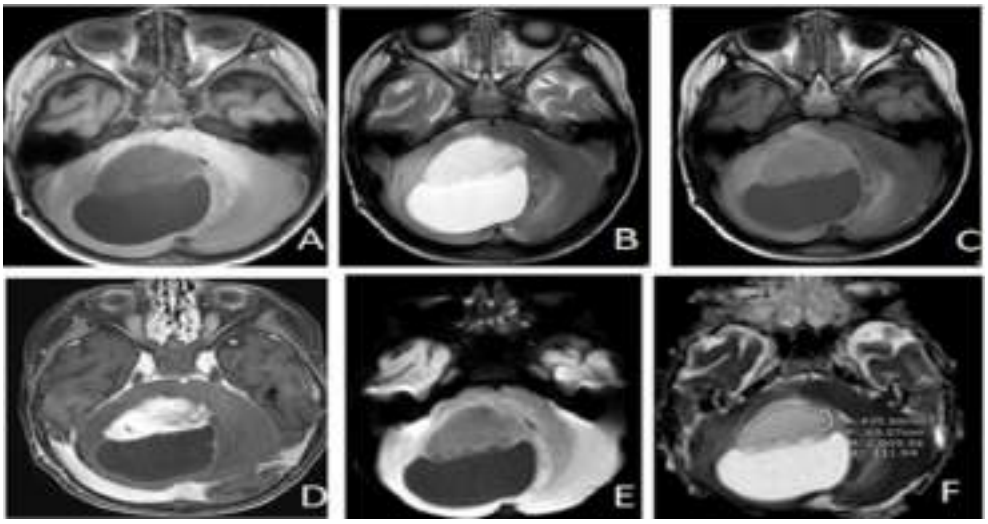
ADC adalah modalitas pencitraan dengan merupakan turunan dari DWI yang secara pesimis berkorelasi dengan indeks proliferasi sel dan terbukti memiliki potensi yang meningkat sebagai biomarker pencitraan noninvasif untuk penilaian tumor pra operasi (Khan R., et al. 2023). ADC dinyatakan dalam satuan mm2/s. Tidak ada kesepakatan mengenai batas-batas kisaran difusi normal, tetapi nilai ADC kurang dari 1,0 hingga 1,1 x 10^{-3} mm2/s (atau 1000-1100 x 10^{-6} mm2/s) pada orang dewasa umumnya dianggap sebagai restriksi. Namun, ini sepenuhnya tergantung pada organ dan patologinya (Zeng Q., et al. 2019).

Nilai ADC dihitung secara otomatis oleh perangkat lunak dan kemudian ditampilkan sebagai peta parametrik yang mencerminkan tingkat difusi molekul air

melalui jaringan yang berbeda. Kemudian pada *workstation*, pengukuran ADC pada area tertentu dicatat dengan menggambar *region of interest* (ROI) pada peta ADC (Zeng Q., et al. 2019). Nilai ADC dapat diperoleh dengan menempatkan dua titik ROI dengan diameter 1-3 mm pada area tumor yang padat dengan tidak memasukkan area nekrotik maupun pendarahan. Dapat diambil nilai rata-rata dari kedua nilai ADC yang didapat atau dapat diambil nilai dengan ADC yang terendah.[4] Selain itu nilai ADC juga dapat diambil dengan cara menempatkan free hand ROI yang mengikuti seluruh area padat dari tumor yang terbesar, dengan menghindari area nekrotik, kista, pendarahan, edema maupun kalsifikasi (Phuttharak W., et al. 2020).



Gambar 4. Astrositoma anaplastik (WHO grade III). (A) T1WI, (B) T2WI, (C) T1 kontras, (D) FLAIR, (E) DWI dan (F) ADC. Tampak lesi yang hiperintens pada DWI, dengan penilaian ADC 690.27 x 10-6 mm2 /s (Phuttharak W., et al. 2020).



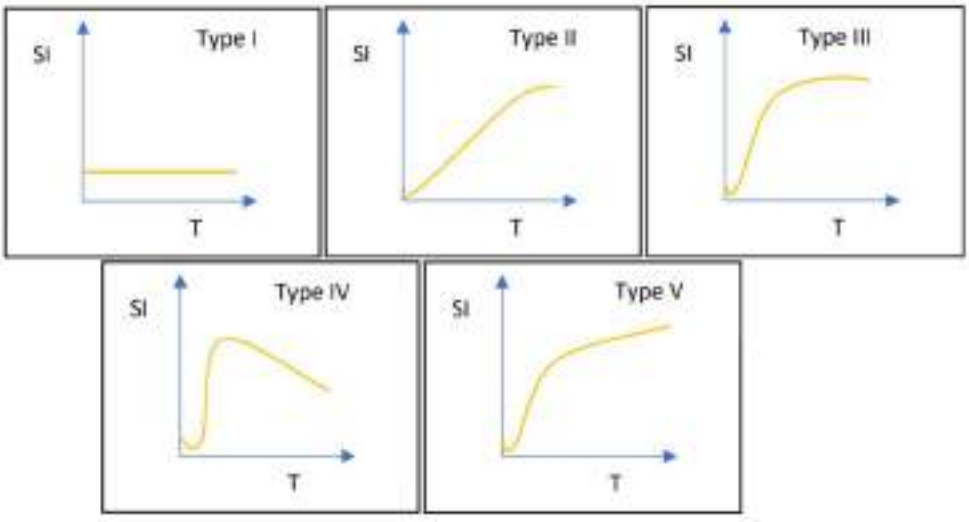
Gambar 5. Astrositoma pilositik (WHO grade I). (A) T1WI, (B) T2WI, (C) FLAIR, (D) T1WI post kontras, (E) DWI dan (F) ADC. Tampak lesi kistik dengan komponen padat yang hipointens pada DWI, dengan penilaian ADC 2099.56 x 10-6 mm2 /s (Phuttharak W., et al. 2020).

Beberapa penelitian terdahulu telah menyimpulkan adanya peranan ADC *value* terhadap penilaian grading dari glioma. Kurniawan et al mendapatkan bahwa nilai ADC dari glioma *high grade* secara signifikan lebih rendah dibandingkan glioma dengan *low grade*. Phuttarak et al juga mendapatkan hasil yang serupa dan melaporkan nilai *cut-off* untuk membedakan antara glioma *high grade* dengan *low grade* senilai 1119.48 x10-6 mm2 /s dengan sensitivitas 90%, spesifisitas 88.89%, nilai prediksi positif 90%, nilai prediksi negatif 88.9% dan nilai akurasi 89.47%. ADC *value* yang tinggi pada tumor *low grade* mencerminkan peningkatan kandungan air pada ruang interstisial, selularitas yang lebih rendah, dengan rasio *nuclear*-sitoplasmik yang lebih rendah (Phuttharak W., et al. 2020; Kurniawan KW., et al. 2023).

1.2.4 *Dynamic Contrast Enhancement* (DCE)

Saat ini, DCE-MRI adalah alat pencitraan untuk memberikan informasi superior tentang anatomi dan fungsi jaringan, mengevaluasi mikrovaskuler tumor, yang menunjukkan potensi yang menjanjikan untuk aplikasi klinis seperti identifikasi tumor, karakterisasi, dan penilaian respons pengobatan (El Kady RM., et al. 2011). Parameter masuknya agen kontras ke jaringan, distribusi dan transit agen kontras sangat bergantung pada perfusi jaringan, permeabilitas pembuluh darah dan volume ruang ekstraselular dan ekstravaskular. Penilaian DCE-MRI ada 3 yaitu secara kuantitatif, semikuantitatif dan kualitatif. Penilaian secara kuantitatif

yaitu *volume transfer constant* (K^{trans}), *plasma volume fraction* (Kep) dan *volume of extravascular extracellular space per unit volume of tissue* (Ve) untuk menilai kebocoran mikrovaskular dan mencerminkan permeabilitas mikrovaskular tumor yang menunjukkan keakuratan dalam menilai *grading* glioma (Choi SH., et al. 2013; Zhao M., et al. 2017). Penilaian secara kualitatif yaitu *time intensity curve* (TIC). Peningkatan angiogenesis tumor sering kali diwakili oleh pola TIC yang khas dengan proses *wash-in* dan *wash-out* yang cepat (Rosida YR., et al. 2023; Yuan J., et al. 2012). Setelah pemberian kontras, perfusi dapat di gambarkan dengan kurva variabel waktu dan intensitas signal MR yang di rekam. Intensitas jaringan meningkat pada saat wash in, mencapai maksimum dan kemudian menurun pada saat *wash out*. Analisis Time-*signal intensity curve* (TIC) adalah teknik untuk menentukan laju aliran masuk dan waktu *wash out* agen kontras ke dalam lesi. Selanjutnya, penilaian ini dapat membantu menentukan derajat peningkatan dan karakteristik suplai darah dari lesi. Menurut bentuk kurva *time-signal intensity*, terdapat 5 tipe TIC yaitu tipe I tidak ada peningkatan; tipe II peningkatan bertahap; tipe III peningkatan awal yang cepat diikuti oleh fase plateau; tipe IV peningkatan dini yang cepat diikuti dengan washout; dan tipe V peningkatan awal yang cepat diikuti oleh *Sustained delayed enhancement* (Zhang Y., et al. 2020; Park MY., et al. 2013).



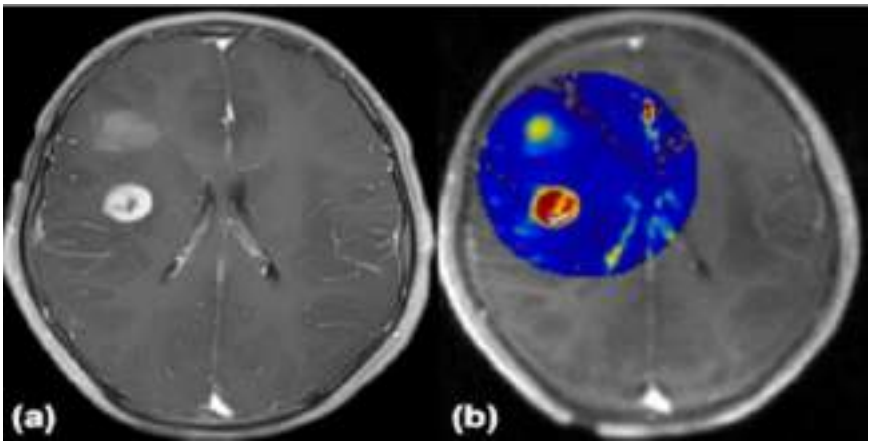
Gambar 6. Klasifikasi kurva *time-to-signal intensity* yang terbagi menjadi 5 tipe (Utomo SA., et al. 2022).

Parameter semikuantitatif terdiri dari *time to peak* (TTP), area under curve of the time- concentration curve (AUC-TC), dan maximum rise slope (MAX Slope). Time-to-peak (TTP) adalah waktu antara permulaan peningkatan positif dan nilai puncak dari kurva waktu; AUC-TC adalah area di bawah TIC; dan MAX Slope adalah kemiringan maksimum garis naik di TIC. Parameter semikuantitatif DCE-MRI juga menggambarkan pola hiperdinamik yang dapat digunakan untuk membedakan dan menggradingkan tumor. (Zhang N., et al. 2012; Utomo SA., et al. 2022).

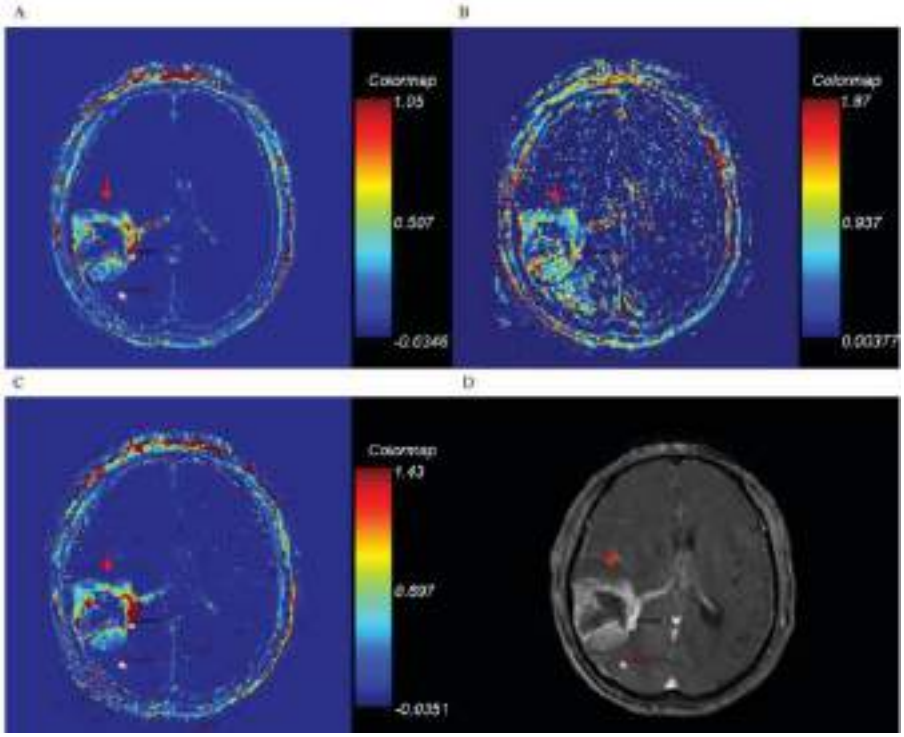
Untuk penilaian DCE secara kuantitatif dan semikuantitatif dianalisis menggunakan perangkat lunak pada workstation. *Region of interest* (ROI) dari peta DCE ditempatkan secara manual di bagian padat tumor yang menyangat pada T1WI dengan kontras dari setiap tumor. Jika tidak ada penyangatan secara visual, ROI diambil pada bagian tengah tumor yang padat (signal T2WI yang abnormal yang dilihat dan diperiksa pada T2WI dan T1WI. ROI tumor ditempatkan pada tiap peta permeabilitas (K^{trans}, Ve, Kep,MAX Slope dan AUC-TC) dengan diameter 1-3 mm pada bagian solid tumor. Ukuran ROI tumor adalah 51.33 ± 31.73 pixel (mean ± standard deviation), minimum 20 pixel, dan maksimum 137 pixel (Choi SH., et al. 2013). Untuk penilaian secara kualitatif (TIC) hasil pengukuran DCE dapat ditampilkan secara otomatis oleh perangkat lunak pada workstation MRI setelah penempatan ROI. Teknik penempatan ROI sama dengan pada penilaian ADC yaitu dengan menempatkan dua titik ROI dengan diameter 1-3 mm pada area tumor yang padat dengan tidak memasukkan area nekrotik maupun pendarahan. Dapat diambil nilai rata-rata dari kedua nilai yang didapat. Selain itu nilai DCE juga dapat diambil dengan cara menempatkan *free hand* ROI yang mengikuti seluruh area padat dari tumor yang terbesar, dengan menghindari area nekrotik, kista, pendarahan, edema maupun kalsifikasi (Zhao M., et al. 2017).

Agresivitas glioma terutama ditentukan oleh kemampuannya untuk menginfiltrasi parenkim otak dan untuk merekrut, mensintesis, dan memperbanyak jaringan pembuluh darah untuk pertumbuhan lebih lanjut. Perfusi jaringan, permeabilitas mikrovaskular, angiogenesis pada berbagai penyakit intrakranial dapat diukur dengan menggunakan *perfusion-weighted imaging*. Dynamic contrast enhanced (DCE-MRI) merupakan pencitraan perfusi yang telah banyak digunakan dalam penilaian tumor otak. Sejumlah peneliti telah menunjukkan potensinya dalam menilai glioma.

Tumor dengan *grading* yang tinggi memiliki permeabilitas (K^{trans}, Kep, Ve) vaskular yang meningkat oleh karena kerusakan dari sawar darah otak vaskular dan angiogenesis tumor. Li et al (2015) menunjukkan bahwa nilai K^{trans} dan Ve secara signifikan berbeda pada glioma *low grade* dan *high grade*, dimana nilai K^{trans} dan Ve lebih tinggi pada glioma *high grade*. Zhao (2017) menunjukkan hasil yang serupa, dan melaporkan bahwa nilai K^{trans} merupakan parameter yang sensitif dan spesifik dalam menilai *grading* tumor (sensitivitas 97.5%, spesifisitas 95%). Penelitian kualitatif *time-signal intensity* (TIC) *curve* pada glioma hingga kini belum ada, tapi pada beberapa penelitian berkesimpulan bahwa *time-signal intensity* (TIC) *curve* dapat digunakan dalam membedakan h*igh grade dan low grade* meningioma, keganasan pada tumor jaringan lunak serta tumor pada adnexa (Utomo SA, et al., 2022; Rosida et al., 2023; Malek et al.,2017).



Gambar 7. Pasien anak dengan glioblastoma frontal. (a) T2WI kontras menunjukkan massa dengan penyangatan pada tepinya. (b) K^{trans} map menunjukkan area dengan nilai K^{trans} yang tinggi yang menunjukkan permeabilitas pembuluh darah yang tinggi (Li X., et al. 2015).



Gambar 8. Peta penyangatan potongan axial T1WI, K^{trans}, Kep, Ve pada glioblastoma. Glioblastoma berada di lobus parietal kanan (panah). (A) K^{trans}; (B) Kep; (C) Ve; (D) penyangatan potongan axial T1WI (Zhao M., et al. 2017).

1.2.5 Glioma

Glioma adalah istilah umum yang digunakan untuk menggambarkan setiap tumor berasal dari jaringan yang disebut "glia" yang membantu untuk menjaga neuron di tempatnya dan berfungsi dengan baik. Glioma merupakan salah satu jenis tumor otak primer di samping tumor neuronal dan tumor otak lainnya yang tumbuh dari sel-sel glial. Dari banyak tumor primer yang terjadi di sistem saraf pusat, glioma merupakan keganasan yang paling luas dan paling sering terjadi. Glioma merupakan tumor otak primer malignant paling sering terjadi pada orang dewasa. Tumor ini dapat tumbuh dimana saja pada sistem saraf pusat (SSP), baik di otak maupun di tulang belakang, namun paling sering di otak. (Soertidewi L., et al. 2006).

Glioma adalah tumor intrakranial primer yang paling umum (Ostrom T.,et al. 2018). Angka kejadian glioma 40-50% dari seluruh tumor otak dan 2-3 % dari semua kanker secara global (Phuttharak W., et al. 2020). Data tahun 2009 menunjukkan bahwa kejadian pasien glioma yang diverifikasi secara histologis adalah 7,3 kasus per 100.000 orang per tahun. Glioma mewakili 31% dari seluruh tumor otak dan Sistem Saraf Pusat (SSP). *Grade* yang paling agresif adalah

glioblastoma multiform (*grade* IV), yang menyumbang 47% dari tumor SSP ganas, dan prognosisnya adalah yang terburuk di antara semua kanker dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun hanya 5,5% (Khan R., et al. 2023).

Insiden astrositoma anaplastik dan glioblastoma meningkat seiring bertambahnya usia, dan puncaknya terjadi pada kelompok usia 75-84 tahun. Oligodendroglioma dan oligoastrositoma paling sering terjadi pada kelompok usia 35 – 44 tahun. Orang lanjut usia cenderung tidak memiliki diagnosis glioma yang dikonfirmasi secara mikroskopis, sehingga dapat mempengaruhi tingkat kejadian terkait usia. Secara umum, glioma lebih sering terjadi pada pria dibandingkan wanita, kecuali astrositoma pilositik, yang terjadi pada tingkat yang sama pada pria dan wanita (Ostorm QT., et al. 2014).

Secara umum glioma terbagi menjadi astrositoma dan oligodendroglioma yang terbagi berdasarkan status mutase isocitrate dehydrogenase (IDH). Astrositoma mencakup ¾ dari seluruh glioma. Menurut klasifikasi *World Health Organization* (WHO) 2016. Untuk *grading* glioma umumnya melihat fitur histologis seperti aktivitas mitosis, proliferasi mikrovaskular, dan adanya nekrosis.

Astrositoma pilositik yang ditandai secara klasik dengan pola bifasik dengan proporsi variabel sel bipolar yang dipadatkan dengan *Rosenthal fiber* dan sel multipolar bertekstur longgar dengan mikrokista dan kadang ditemukan badan granular (Weis S., et al. 2019).

Astrositoma difus tanpa adanya aktifitas mitosis, proliferasi mikrovaskular, dan adanya nekrosis dianggap sebagai *low-grade*. Apabila terdapat peningkatan aktivitas mitosis, dianggap sebagai astrositoma anaplastik. Adanya nekrosis dan atau mikrovaskular proliferasi menyokong diagnosa glioblastoma. Mikrovaskular proliferasi mecakup adanya pembuluh darah kecil dan berlapis, disertai hipertrofi dan hiperplasia sel endotel dan perisit (Osborn AG. 2019).

Astrositoma *low-grade* terdiri dari 3 varian histologi : *protoplasmic, gemistocytic, fibrillary.*

Astrositoma subtipe *fibrillary* adalah varian yang paling umum dan ditandai dengan adanya astrosit fibrilar di antara matriks tumor mikrokistik yang longgar.

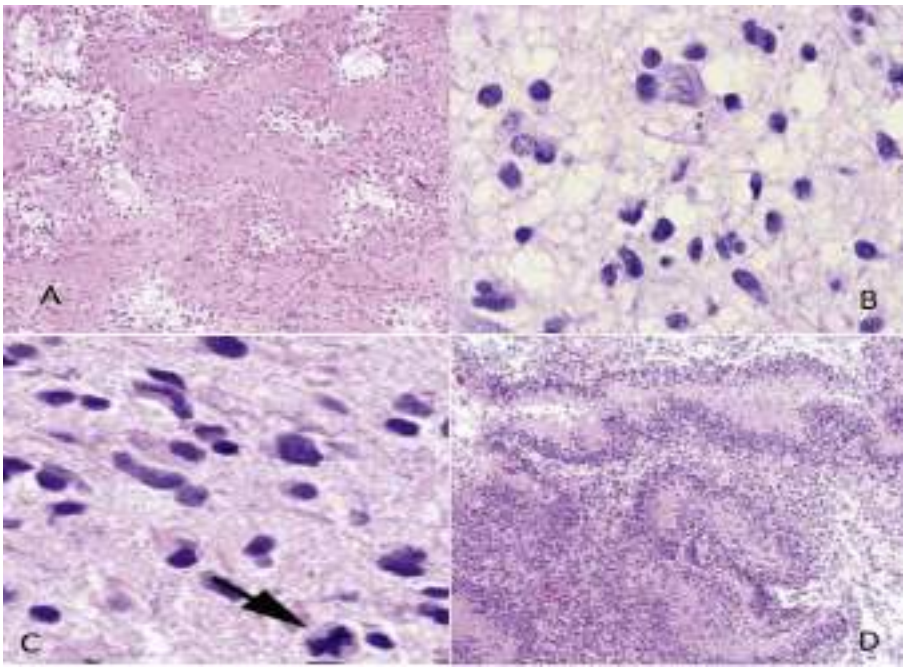
Astrositoma subtipe *gemistocytic* ditandai dengan adanya gemistosit dengan sitoplasma eosinofilik, proses *plump cell*, dan akumulasi sitoplasma pada *Glial fibrillary acidic protein* (GFAP). Tumor ini dianggap memiliki kelangsungan hidup yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan tumor yang memiliki sedikit atau tanpa gemistosit (Perry A., et al. 2019).

Astrositoma subtipe protoplasma adalah subtipe histologi yang paling langka dan terdiri dari astrosit neoplastik dengan *small cell*, dan sedikit GFAP *expression*. Tumor ini diduga mempunyai prognosis yang mirip dengan astrositoma fibrilar, meskipun literaturnya hanya terdiri dari laporan kasus dan seri kecil.

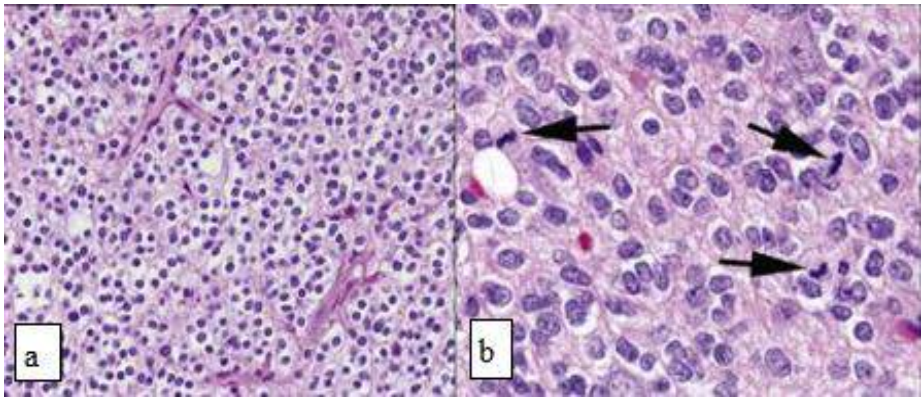
Dengan meningkatnya aktivitas mitosis, diagnosis astrositoma anaplastik dapat ditegakkan, meskipun batas mitosis spesifik belum disetujui secara resmi dan hal ini menyebabkan beberapa ketidaksesuaian penilaian. Adanya nekrosis dan/atau *microvascular proliferation* (MVP) mengarah pada diagnosis glioblastoma. Seringkali, nekrosis pada tumor ini terdiri dari fokus serpiginous yang tidak beraturan dan dikelilingi oleh sel-sel tumor yang padat dan berorientasi radial "*pseudopalisading necrosis*" (Perry A., et al. 2019).

Tumor dengan gambaran nucleus yang bulat dan seragam dianggap sebagai oligodendroglioma dan tumor dengan irregularitas pada nucleus dan hiperchromasia dianggap sebagai astrositoma. Pada oligodendroglioma yang *low grade,* nukleus berbentuk bulat dan seragam dengan membran yang tegas, kromatin halus dan nukleoli kecil, sementara pada oligodendroglioma anaplastik, ukuran sel lebih besar dan menunjukkan fitur epithelioid, dengan peningkatan pleomorfisme, dan pola kromatin yang lebih vesikular, nukleoli yang prominen. Oligodendroglioma anaplastik umumnya masih memiliki bentuk sel yang regular dan berbentuk bulat. Fitur tambahan halo perinuclear juga dapat ditemukan, yang memberikan gambaran *fried egg* (Perry A., et al. 2019).

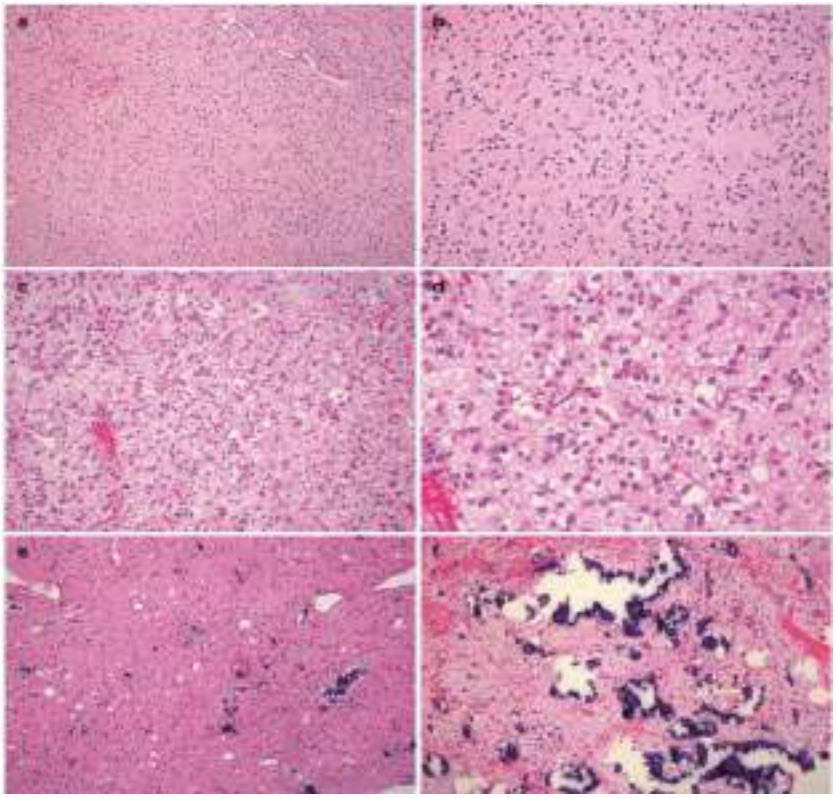
Oligoastrositoma *grade* II secara makroskopik memiliki batas anatomi yang mengabur, pembesaran dan distorsi struktur yang diinvasi; berwarna abu-abu atau kuning-keputihan, area jaringan tumor mungkin keras, lunak, granular, atau kistik; *moderate cellularity,* Adanya sel glial neoplastik dengan fenotipe astrositik atau oligodendroglial, komponen tumor astrositik (*protoplasmic, gemistocytic, fibrillary*), mikrokalsifikasi, mikrokista, tanpa nekrosis dan proliferasi mikrovaskular. Sedangkan untuk oligoastrisitoma anaplastik (*grade* III) memiliki selularitas lebih meningkat dibandingkan Oligoastrositoma *grade* II, nuklear yang berbeda ditandai dengan peningkatan variasi (ukuran nuklear, bentuk, perubahan kromatin, penonjolan nukleolus; pleomorfisme seluler, aktivitas mitosis tinggi, nekrosis (Weis S., et al. 2019).



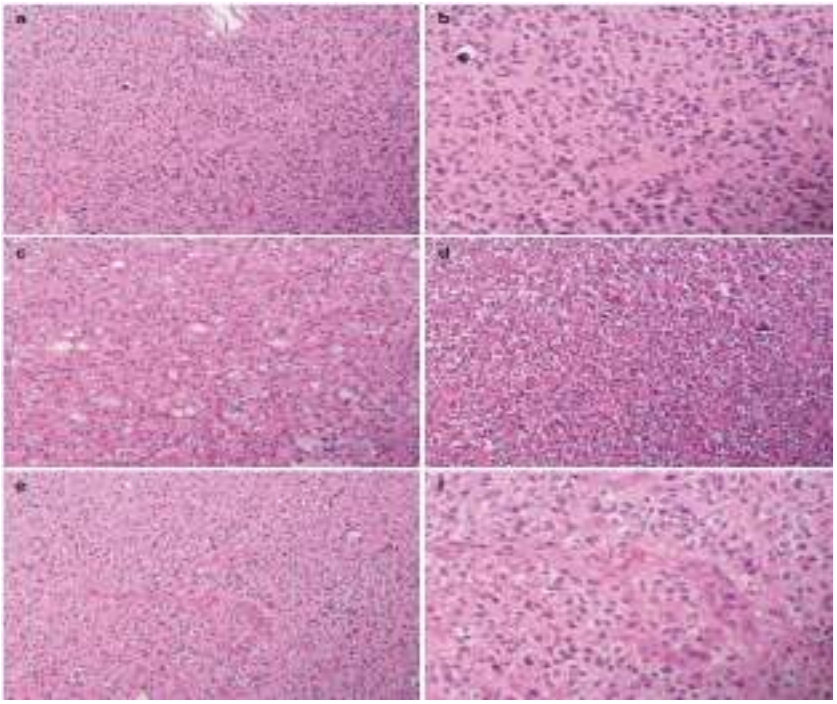
Gambar 9. (A) astrositoma pilositik dengan multiple area kistik, (B) difus astrositoma *grade* II dengan hiperkromasia dan selularitas ringan. (C) Anaplastik astrositoma dengan adanya aktivitas mitosis. (D) Glioblastoma dengan hiperselularitas dan nekrosis (Osborn AG. 2019).



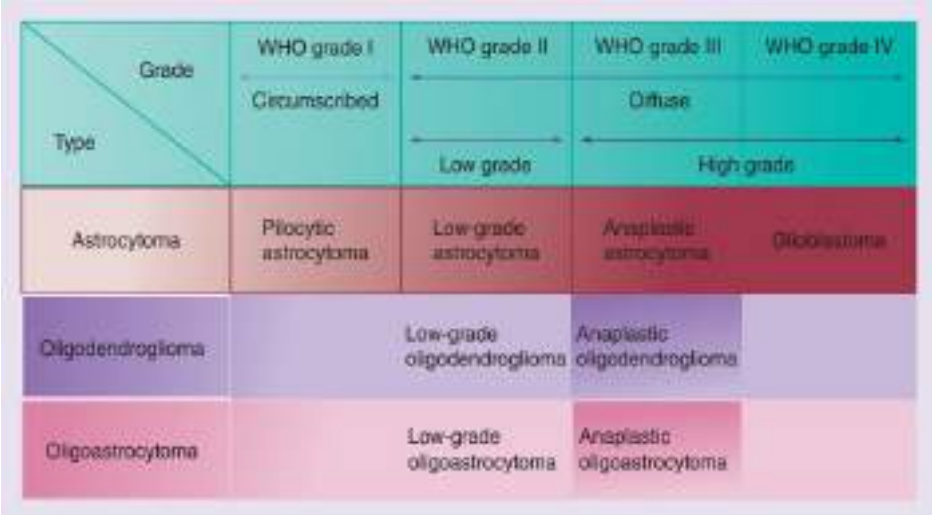
Gambar 10. (a) oligodendroglioma *low-grade*, inti berbentuk bulat dan seragam dengan membran inti yang tajam, kromatin halus, dan nukleolus kecil hingga tidak mencolok. (b) oligodendroglioma anaplastik ukuran sel meningkat dan sering kali menunjukkan ciri-ciri epiteloid, bersama dengan peningkatan pleomorfik, pola kromatin yang lebih vesikular, dan nukleolus yang lebih menonjol (Perry A., et al. 2019).



Gambar 11. Oligoastrositoma (WHO *grade* II): (a,b) Tumor seluler sedang dengan area sel glial neoplastik dengan fenotipe astrositik atau (c,d) oligodendroglial. (e,f) Mikrokalsifikasi (Weis S., et al. 2019).



Gambar 12. Oligoastrositoma anaplastik (WHO *grade* III) : (a,b) Tumor dengan peningkatan selularitas dengan area sel glial neoplastik dengan astrositik, (c,d) intermediate atau (e,f) fenotipe oligodendroglial (Weis S., et al. 2019).



Gambar 13. *Grading* glioma berdasarkan WHO (Taal W., et al. 2016).

Sampai saat ini tidak diketahui penyebab pasti dari glioma. Beberapa faktor risiko antara lain :

- Alkohol

  Alkohol diduga meningkatkan risiko tumor otak karena alkohol dapat menembus sawar darah otak. Alkohol memiliki sifat karsinogenik secara langsung pada otak (menghasilkan asetaldehid, mengandung N-nitrosol). Namun demikian hingga saat ini tidak ada hubungan yang konsisten yang ditemukan antara konsumsi berbagai jenis minuman berakohol dan risiko glioma.

- Merokok

  Diduga merupakan faktor risiko glioma dengan cara menginduksi gen p53 dan K-RAS serta meningkatkan sifat karsinogenik. Peran rokok pada kejadia glioma masih kontroversial, berbagai penelitian kasus kontrol dan kohort prospektif menunjukkan hasil yang bertentangan.

- Radiasi pengion

  Seperti yang terjadi dari radioterapi terapeutik atau pada korban bom atom. Paparan masa kanak-kanak terhadap prosedur diagnostik CT scan kepala juga dikaitkan dengan peningkatan risiko tumor otak.

- Radiasi non-pengion

  Telepon seluler adalah sumber energi radiofrekuensi yang telah mendapat banyak sorotan dimedia populer sebagai faktor risiko potensial untuk tumor otak. Namun demikian banyak penelitian tidak konklusif . Oleh karena itu

hubungan antara penggunaan telepon seluler dan kejadian glioma masih memerlukan penelitian lanjutan.

- Paparan pestisida

  Penelitian Musicco et.al pada tahun 1988 pada petani di Italia menunjukkan bahwa paparan insektisida dan fungisida berhubungan dengan peningkatan signifikan risiko mengalami glioma. Namun demikian, masih diperlukan penelitian lanjutan untuk mengkonfirmasi temuan ini.

- Trauma kepala

  Terdapat studi observasional yang mengidentifikasi trauma kepala sebagai faktor risiko tumor otak. Penelitian-penelitian ini mungkin dipengaruhi juga oleh kemungkinan bahwa penderita trauma kepala menjalani pemeriksaan diagnostik dengan radiasi pengion terkait trauma kepalanya.

- Alergi

  Terdapat bukti cukup kuat bahwa riwayat alergi (misalnya asma, dermatitis, rhinitis) merupakan faktor protektif dari terjadinya glioma. Diduga karena peningkatan *immune surveilance* pada pasien dengan alergi diduga menjadi penyebab yang mendasari fenomena ini.

- Diet

  Dari 4 studi kasus-kontrol dengan jumlah sampel terbesar, 2 melaporkan peningkatan rsiko glioma 2-3 kali lipat pada subjek yang banyak mengkonsumsi daging yang diawetkan atau bacon,

- Faktor genetik

  Beberapa faktor genetik yang diketahui berhubungan dengan kejadian glioma yaitu neurofibromatosis tipe 1, Li-Fraumeni syndrome, glioma familial, polimorfisme genetik.

- Usia

  Penelitian Kim et. al pad tahun 2021 menemukan insiden Glioblastoma pada dewasa tertinggi pada usia 75-84 tahun sebesar 15,13 per 100.000 orang . Diduga muncul karena perubahan perubahan tergantung usia yang terjadi pada SSP orang dewasa yang lebih tua yang mencakup penurunan fungsi sitem imun. Hal ini memerlukan penelitian lebih lanjut

- Jenis kelamin

  Penelitian dichina menyebutkan bahwa glioma derajat III lebih banyak terjadi pada laki-laki. Penderita glioma baik derajat I hingga IV pada populasi di Jepang juga menunjukkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada wanita.

Pada umumnya tumor memiliki berbagai tahapan transformasi, dimana dari tahapan tersebut disusun menjadi 10 sifat yang dimiliki sel tumor berdasarkan teori terbaru dari “Hallmarks of cancer” (Maleuka R G., et al. 2022), yaitu : kemampuan berproliferasi, tidak responsif terhadap sinyal penghambat pertumbuhan, kemampuan menghindari respon imun, untuk replikasi tidak terbatas, menimbulkan inflamasi, menginvasi dan berpindah ke jaringan lain, memicu angiogenesis, instabilitas genom dan kemampuan mutasi, tidak responsif terhadap sinyal apoptosis, kemampuan medapat energi untuk regulasi sel.

Pada pembentukan glioma (gliomagenesis) dibagi menjadi 3 jalur berdasarkan ada atau tidaknya mutasi IDH (Maleuka R G., et al. 2022) :

- Jalur pertama : dimulai oleh adanya mutasi IDH yang kemudian diikuti mutasi TP53. Mutasi lainnya yang juga sering terjadi adalah mutasi pada gen regulator kromatin, yaitu gen alpha-thalassemia/ mental retardation sundrome X-linked (ATRX). Mutasi-mutasi ini menghasilkan tumor dan garis keturunan astrocytic.
- Jalur kedua : diinisiasi oleh mutasi IDH dan diikuti dengan kodelesi kromosom 1p dan 19q secara simultan (kodelesi 1p/19q). Proses ini berkembang dan menghasilkan oligodendroglioma *grade II*
- Jalur 3 termasuk glioma dengan IDH-*wildtype.* Glioma jenis ini memiliki proses perubahan genetik yang lebih kompleks meliputi amplifikasi atau mutasi EGFR dan hilangnya gen PTEN sehingga akan berkembang menjadi glioblastoma tanpa melalui derajat tumor yang lebih rendah (glioblastoma primer).

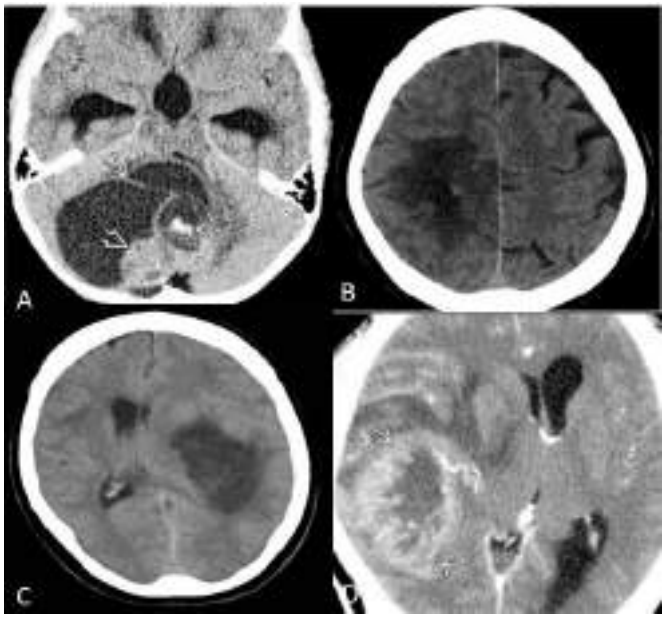
Pencitraan berperan penting dalam mendiagnosa tumor otak. Pencitraan yang umumnya digunakan adalah *computed tomography* (CT) scan dan *magnetic resonance imaging* (MRI).

Tabel 2. Temuan CT scan pada pada astrositoma pilositik, *low-grade*, anaplastik dan glioblastoma (Merritt HH., et al. 2010; Weis S., et al. 2019)

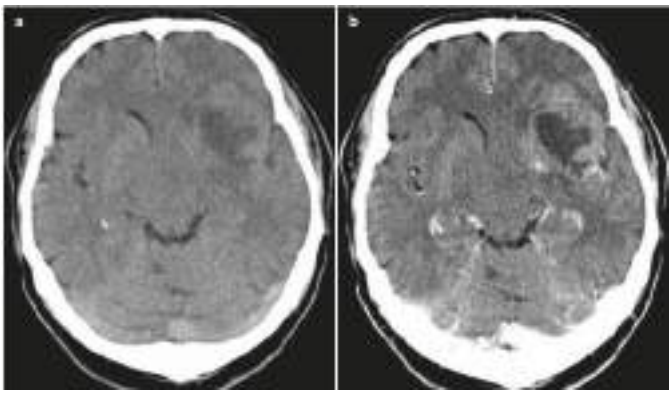
		Difus		
	Astrositoma pilositik	**Astrositoma *low-grade***	**Astrositoma anaplastik**	**Glioblastoma**
Lokasi	- Sepanjang *neuraxis* - Optic nerve - Chiasma opticum/hipothalamus - Thalamus - Ganglia basalis - Cerebellum - Batang otak - *Spinal cord* **Pada anak-anak :** Cerebellum (67%) Hipothalamus/ *optic pathway* Thalamus/ ganglia basalis	- Setiap bagian dari otak, - Lebih sering dilobus temporal dan frontal - Batang otak dan *spinal cord*. Jarang pada cerebellum	- Setiap bagian dari otak, - Lebih sering di hemisfer cerebri - Batang otak dan *spinal cord*. Jarang pada cerebellum	- Semua wilayah cerebrum (lobus temporal 38% , frontal 24%, fronto-parieto-temporal 14% , temporo-parieto-occipital 11%, parietal 9%, occipital 4%), cerebellum 0.2% dan spinal cord rentan - *White matter* secara khas terlibat
Temuan CT scan tanpa kontras	- Lesi kistik (hipodens), massa solid tumor (hipo hingga isodens) - Kalsifikasi (*possible*)	- Homogen, massa hipo/ isodens, berbatas jelas - Dapat meluas ke *gray matter*	- Massa infiltrasi difus, terutama di *white-matter* hemisfer - Hipodens	- Massa heterogen (hipodens atau isodens), tepi irreguler, *lobulated.* - Daerah nekrosis (hipodens) dan perdarahan (hiperdens) sering terjadi - Edema vasogenik disekitarnya - Kalsifikasi
Temuan CT scan dengan kontras	- Penyangatan pada bagian solid tumor	- Tidak menyangat post kontras - Penyangatan minimal dapat menunjukkan perkembangan ke keganasan	*Variable enhancement*	- Tepi yang tebal dan irreguler, *ring-like enhancement* - *Patchy enhancement* (jarang),penyangatan homogen.

Tabel 3. Temuan CT scan pada Oligodendroglioma *low grade* dan anaplastik; Oligoastrositoma *low-grade* dan anaplastik (Weis S., et al. 2019)

	Oligodendroglioma		**Oligoastrositoma**	
	low-grade	**anaplastik**	***low-grade***	**anaplastik**
Lokasi	- Korteks dan *white matter* hemisfer cerebri - Lobus frontal (50-65%), lobus parietal dan oksipital - Keterlibatan lebih dari satu lobus serebral - Kemungkinan penyebaran tumor bilateral - Fossa posterior, ganglia basalis, batang otak, dan *spinal cord* (jarang).	- Lobus frontal - Lobus temporal	- Hemisfer cerebri - Batang otak (jarang)	- Lobus frontal - Lobus temporal
Temuan CT scan tanpa kontras	- Massa hipo hingga isodens yang berbatas jelas - Kalsifikasi (tersering)	Mirip dengan oligodendroglioma *grade* II (hipo hingga isodens, kalsifikasi), tapi lebih umum ditemukan perdarahan dan edema peritumoral	- Massa heterogen, hipodens - Tidak ada fitur pencitraan untuk membedakan oligoastrositoma dari oligodendroglioma murni, karakteristik keduanya berkorelasi dalam *grading* tumor.	- Massa hipo hingga isodens yang berbatas jelas - Kalsifikasi - Tidak ada fitur pencitraan untuk membedakan oligoastrositoma dari oligodendroglioma murni, karakteristik keduanya berkorelasi dalam *grading* tumor.
Temuan CT scan dengan kontras	Pada 50% kasus penyangatan kuat	*variable enhancement*, lebih intens daripada tumor *low grade*.	*variable enhancement*	*variable enhancement*



Gambar 14. (A) CT scan dari astrositoma pilositik. (B) CT scan astrositoma difus. (C) CT scan astrositoma anaplastik. (D) CT scan glioblastoma (Osborn AG. 2019).



Gambar 15. CT scan glioblastoma. (a) irisan aksial menunjukkan massa temporal kiri dengan inti nekrotik (b) menyangat post kontras pada tepinya dan irreguler (Weis S., et al. 2019).

MRI lebih sensitif daripada CT untuk menggambarkan detail anatomi dan memvisualisasikan tumor di batang otak atau fossa posterior, karena tidak ada artefak tulang. MRI dapat mendeteksi komponen padat dan kistik dalam tumor dan dapat menunjukkan hubungan tumor dengan struktur intrakranial lainnya. Dengan penggunaan kontras mendeteksi defek pada penghalang darah-otak (BBB) pada banyak tumor dan dapat digunakan untuk pasien yang alergi terhadap yodium atau gagal ginjal. Selanjutnya, lesi kecil yang tidak terlihat pada CT scan dengan kontras dapat dideteksi oleh MRI setelah pemberian gadolinium (Osborn AG. 2019).

Tabel 4. Temuan MRI pada astrositoma pilositik, *low-grade*, anaplastik dan glioblastoma (Baehring JM., et al. 2007 ; Weis S., et al. 2019)

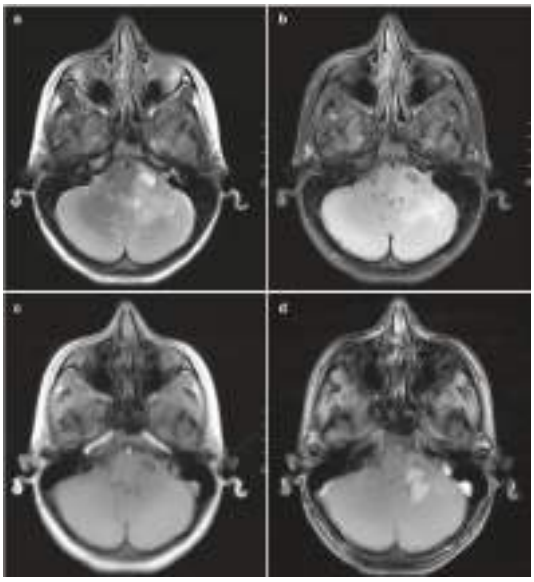
Sekuens MRI	**Astrositoma pilositik**	**Difus**		
		Astrositoma *low-grade*	**Astrositoma anaplastik**	**Glioblastoma**
MRI-T1WI	- Komponen solid hipo - hingga isointens terhadap parenkim - Lesi kistik iso- hingga hiperintens terhadap CSF (Cairan Serebrospinal)	Homogen hipointens	Hipo hingga isointens	- Massa heterogen iso atau hiperintens dengan inti hipointens karena nekrosis - Perdarahan subakut yang umum terlihat hiperintens.
MRI-T1WI dengan kontras	- Komponen solid menunjukkan penyangatan yang kuat dan heterogen - Dinding kista mungkin menunjukkan penyangatan	- Pada umumnya tidak ada penyangatan tetapi mungkin terjadi - Peningkatan mencurigakan adanya progresi keganasan	*Variable enhancement*	- Pola irreguler, kadang-kadang nodular, seperti cincin (*ring-like pattern*) - Variasi kepadatan, penyangatan multifokal mungkin terjadi.
MRI-T2WI	- Komponen solid yang hiperintens terhadap otak - Kista hiperintens terhadap CSF (Cairan Serebrospinal)	- Homogen hiperintens - Korteks yang berdekatan tampak edema (*extended*)	Inhomogen hiperintens	- Lesi hiperintens - Jaringan tumor tidak dapat dibedakan dengan baik dari edema di sekitarnya - Void aliran yang mewakili neovaskularitas (jarang).
MRI-T2*/SWI	- Perdarahan (jarang) - Kalsifikasi mungkin terjadi	Peradarahan dan kalsifikasi (jarang)	Peradarahan dan kalsifikasi (jarang)	Menunjukkan perdarahan intratumoral.
MRI-FLAIR	- Komponen solid hiperintens terhadap otak - Kista hiperintens terhadap CSF	Homogen hiperintens	Inhomogen hiperintens	Massa hiperintens irreguler terdiri dari jaringan tumor, infiltrasi tumor, dan edema besar di sekitarnya.

Lanjutan table 4

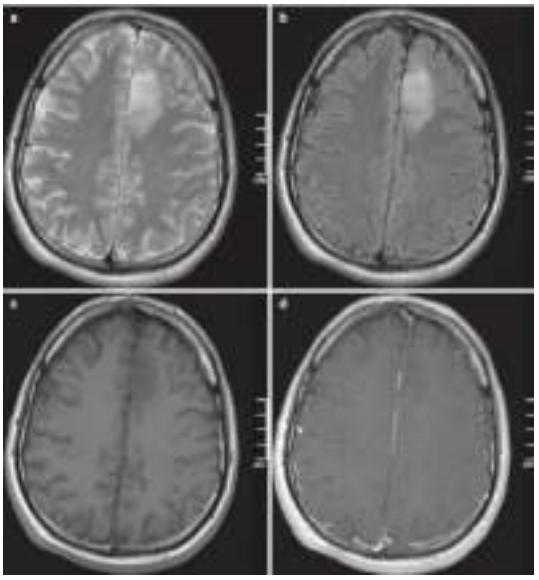
MRI-*diffusion imaging*	*Non restricted diffusion*	*Non restricted diffusion*	- *Non restricted diffusion* atau *restricted diffusion* - ADC *value* rendah dibandingkan glioblastoma	- Area *restricted diffusion* di dalam tumor sering kali berkorelasi dengan komponen tumor dengan kepadatan sel yang tinggi. - ADC *value* berkurang dan lebih rendah daripada pada glioma derajat rendah - Sinyal tinggi pada peta ADC terkait dengan edema di sekitarnya.
MRI-*Spectroscopy*	- Peningkatan kolin - Peningkatan laktat - N-acetylaspartate (NAA) rendah - Terlihat seperti glioma tingkat tinggi, meskipun karakter tumor yang jinak	- Peningkatan kolin - N-acetylaspartate (NAA) rendah - Rasio myoinositol/kolin meningkat dan mungkin menunjukkan sejauh mana tumor yang sebenarnya	- Peningkatan kolin - N-acetylaspartate (NAA) menurun	- Peningkatan puncak kolin, laktat, lipid, dan myoinositol - Puncak N-acetylaspartate (NAA) yang berkurang.
MRI-*Perfusion*	Sedikit peningkatan rCBV pada komponen solid	- Sedikit peningkatan rCBV - rCBV lebih rendah dibandingkan dengan astrocytoma WHO grade III atau glioblastoma WHO grade IV	- Peningkatan rCBV	- Peningkatan rCBV - Permeabilitas terkait cenderung meningkat seiring dengan *grade* tumor.

Tabel 5. Temuan MRI pada Oligodendroglioma *low grade* dan anaplastik; Oligoastrositoma *low grade* dan anaplastik (Baehring JM., et al. 2007; Weis S., et al. 2019).

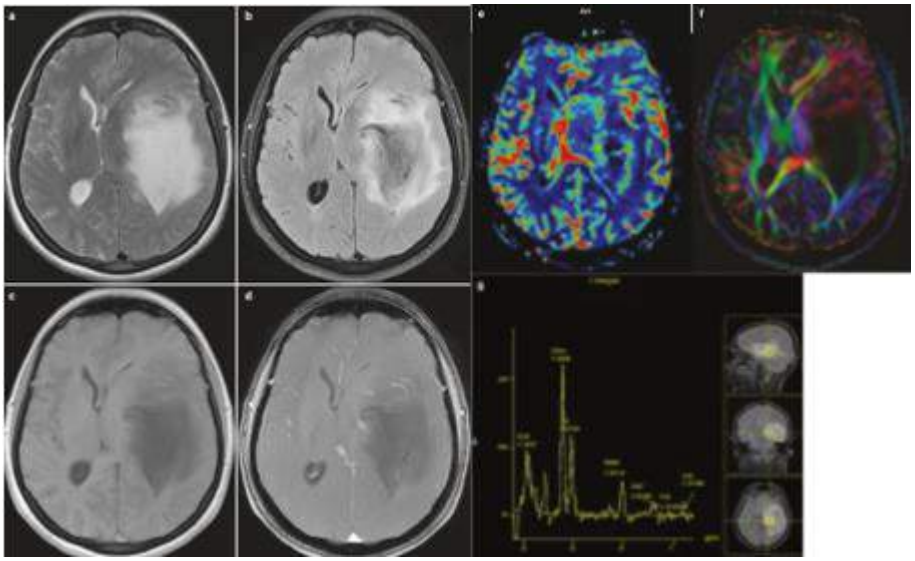
Sekuens MRI	**Oligodendroglioma**		**Oligoastrositoma**	
	low-grade	**anaplastik**	***low-grade***	**anaplastik**
MRI-T1WI	Hipo hingga isointens	Hipo hingga isointens	Hipointens	- Hipo hingga isointens
MRI-T1WI dengan kontras	Heterogen, *variable enhancement* pada 50% kasus	Penyangatan lebih sering dan intens dibanding pada tumor *grade* II WHO	*Variable enhancement*	Penyangatan lebih sering dibanding pada tumor *grade* II WHO
MRI-T2WI/ FLAIR	- Heterogen, hiperintens (kalsifikasi dan lesi kistik) - Edema peritumoral (jarang)	- Heterogen hiperintens karena kalsifikasi, kista dan perdarahan - Korteks berdekatan tampak mengembang	Heterogen, hiperintens	- Heterogen hiperintens karena kalsifikasi, kista dan perdarahan - Korteks berdekatan tampak mengembang
MRI-T2*/SWI	- Penurunan sinyal yang kuat (blooming) karena kalsifikasi - Perdarahan tidak umum	Penurunan sinyal yang kuat (blooming) karena kalsifikasi	Adanya kalsifikasi	Penurunan sinyal yang kuat (blooming) karena kalsifikasi
MRI-*diffusion imaging*	*Non restricted diffusion*	- *Non restricted diffusion* atau *restricted diffusion*	*Non restricted diffusion*	- *Non restricted diffusion* atau *restricted diffusion*
MRI-*Spectroscopy*	- Peningkatan kolin - N-acetylaspartate (NAA) menurun	- Peningkatan kolin - N-acetylaspartate (NAA) menurun	- Peningkatan kolin - N-acetylaspartate (NAA) menurun	- Peningkatan kolin - N-acetylaspartate (NAA) menurun
MRI-*Perfusion*	Peningkatan rCBV	Peningkatan rCBV	Peningkatan rCBV	Peningkatan rCBV



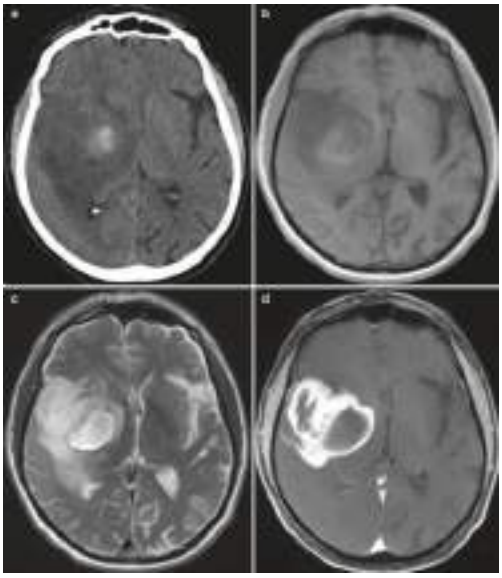
Gambar 16. Astrositoma pilositik (a) lokasi yang paling umum pada cerebellum di T2WI, (b) FLAIR, (c) T1WI, (d) T1WI dengan kontras (Weis S., et al. 2019).



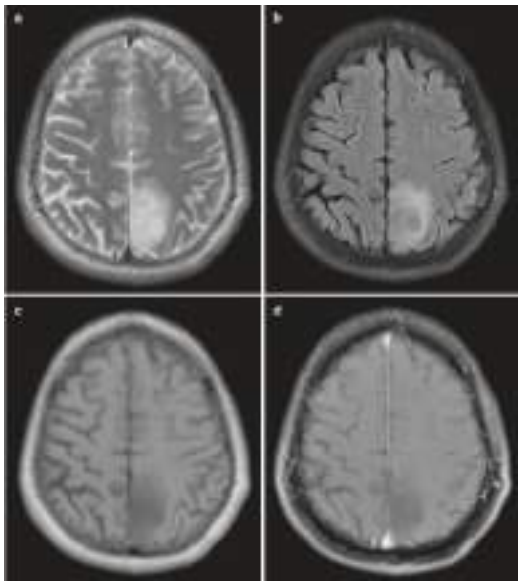
Gambar 17. Astrositoma difus grade II frontal kiri (a) dengan intensitas sinyal homogen di T2WI, (b) FLAIR, (c) T1WI, (d) T1WI dengan kontras (Weis S., et al. 2019).



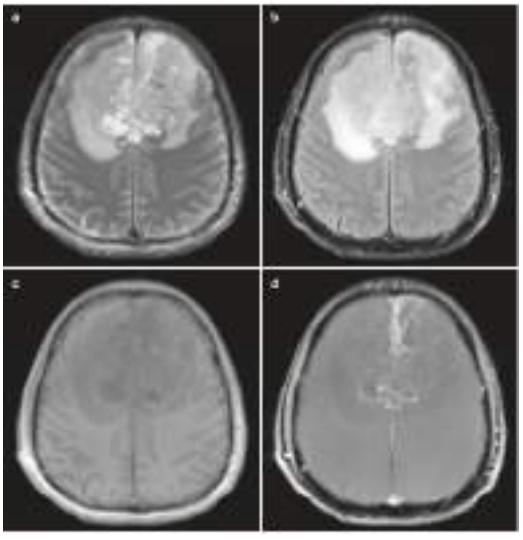
Gambar 20. Astrositoma anaplastik (WHO grade III) hemisfer kiri (a) massa inhomogen dengan efek massa dan peningkatan risiko kekambuhan di T2WI, (b) FLAIR,(c) T1WI, (d) T1WI dengan kontras, (e) rCBV, (f) DTI, dan (g) MR-spektroskopi (Weis S., et al. 2019).



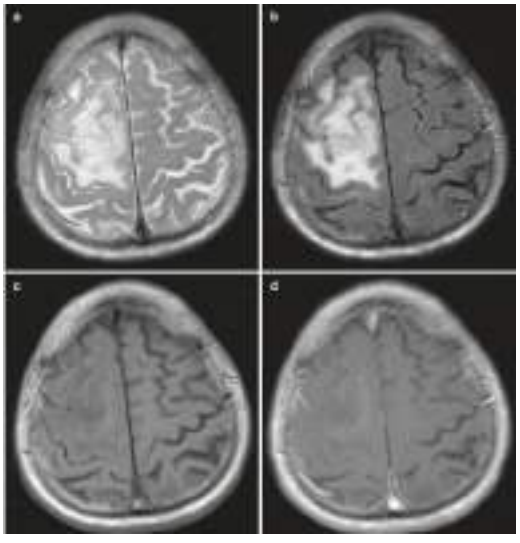
Gambar 19. GBM hemoragik: (a) CT aksial menunjukkan sisi kanan perdarahan temporal dengan efek massa di sekitarnya dan *midline shift*. (b) Perdarahan subakut ditunjukkan dengan cincin sedikit hiperintens pada T1WI (pengendapan methemoglobin). (c) Cincin gelap di T2WI menunjukkan deposit hemosiderin, (d) di perbatasan inti nekrotik dikelilingi oleh kontras padat yang ditingkatkan pembentukan tumor (Weis S., et al. 2019).



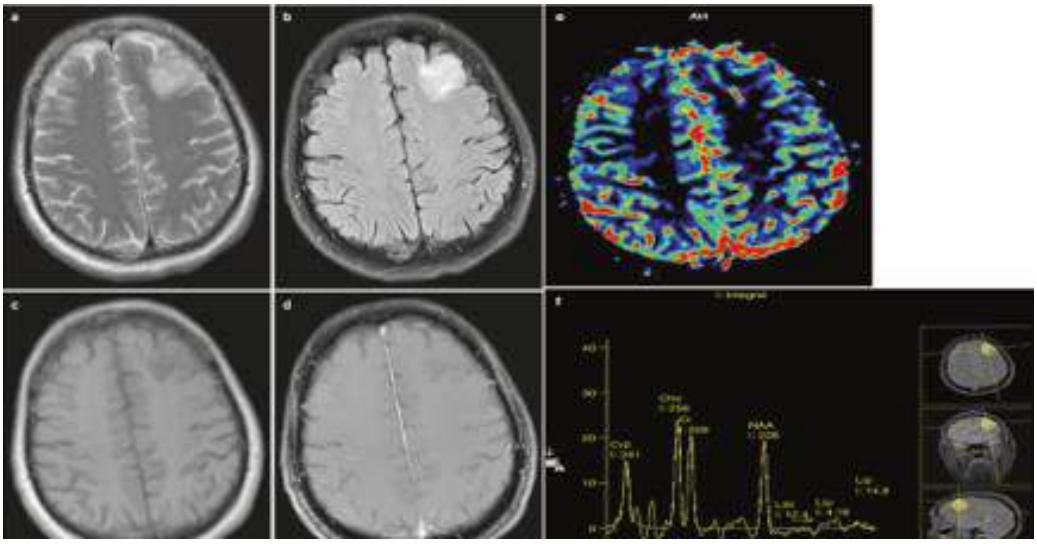
Gambar 20. Oligoastrositoma WHO *grade* II, (a) oksipital kiri pada T2WI, (b) FLAIR, (c) T1WI, (d) T1WI dengan kontras (Weis S., et al. 2019).



Gambar 21. Oligo-astrositoma anaplastik WHO *grade* III (a) bifrontal pada T2, (b) FLAIR, (c) T1WI, (d) T1WI dengan kontras (Weis S., et al. 2019).



Gambar 22. Oligo-astrositoma anaplastik WHO *grade* III (a) pada T2, (b) FLAIR, (c) T1WI, (d) T1WI dengan kontras (Weis S., et al. 2019).



Gambar 23. Oligodendroglioma frontal kiri WHO *grade* II (a) yang melibatkan korteks di T2, (b) FLAIR, (c) T1WI, (d) T1WI dengan kontras, (e) rCBV normal, dan (f) sedikit peningkatan kolin pada MR-spektroskopi (Weis S., et al. 2019).

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

"Bagaimana nilai diagnostik *Diffusion-weighted imaging* (DWI), *Apparent diffusion coefficient* (ADC) dan *Dynamic contrast enhanced* (DCE) pada pemeriksaan MRI Kepala 3T terhadap *grading* Glioma".

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui nilai diagnostik *Diffusion-weighted imaging* (DWI), *Apparent diffusion coefficient* (ADC) *value* dan *Dynamic contrast enhanced* (DCE) pada pemeriksaan MRI kepala 3T terhadap *grading* Glioma.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui sensifitas, spesifitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif *Diffusion-weighted imaging* (DWI) MRI Kepala 3 Tesla terhadap *grading* Glioma (*low grade dan high grade*).
2. Mengetahui sensifitas, spesifitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif dan nilai standar spesifik dengan menggunakan *cut off* pada *Apparent diffusion coefficient* (ADC) *value* MRI Kepala 3 Tesla terhadap *grading* Glioma (*low grade dan high grade*).

3. Mengetahui sensifitas, spesifitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif dan nilai standar spesifik dengan menggunakan *cut off* pada *Dynamic contrast enhanced* (DCE) MRI Kepala 3 Tesla terhadap *grading* Glioma (*low grade dan high grade*).

1.5 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Parameter *Diffusion-weighted imaging* (DWI), *Apparent diffusion coefficient* (ADC) *value* dan *Dynamic contrast enhanced* (DCE) pada pemeriksaan MRI kepala 3T menjadi prediktor kuat pada *grading* Glioma

1.6 Manfaat penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi, menambah wawasan dan pengetahuan mengenai nilai diagnostik *Diffusion-weighted imaging* (DWI), *Apparent diffusion coefficient* (ADC) *value* dan *Dynamic contrast enhanced* (DCE) pada pemeriksaan MRI kepala 3T terhadap *grading* Glioma.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangsih data ilmiah sebagai sarana referensi untuk penelitian – penelitian selanjutnya mengenai *Diffusion-weighted imaging* (DWI), *Apparent diffusion coefficient* (ADC) *value* dan *Dynamic contrast enhanced* (DCE) pada pemeriksaan MRI kepala 3T terhadap *grading* Glioma.
3. Dalam bidang pelayanan kesehatan, hasil penelitian dapat membantu klinisi dalam menentukan grading Glioma berdasarkan *Diffusion-weighted imaging* (DWI), *Apparent diffusion coefficient* (ADC) *value* dan *Dynamic contrast enhanced* (DCE) pada pemeriksaan MRI kepala.
4. Penelitian ini diharapkan dapat membantu pasien dengan Glioma dalam tindak lanjut tatalaksana sehingga dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup.

Tabel 6. Beberapa penelitian tentang parameter DWI,ADC value dan DCE terhadap *grading* glioma maupun *soft tissue tumor.*

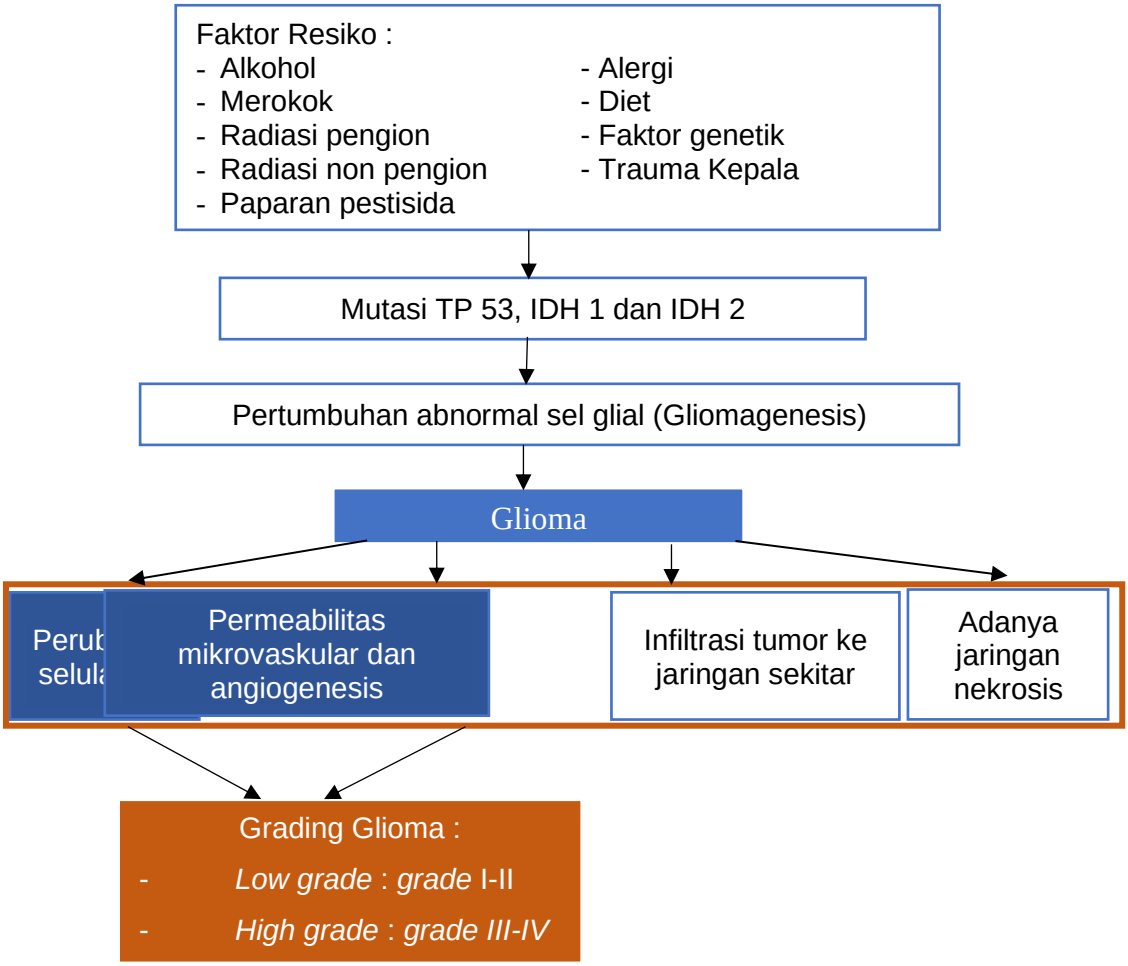
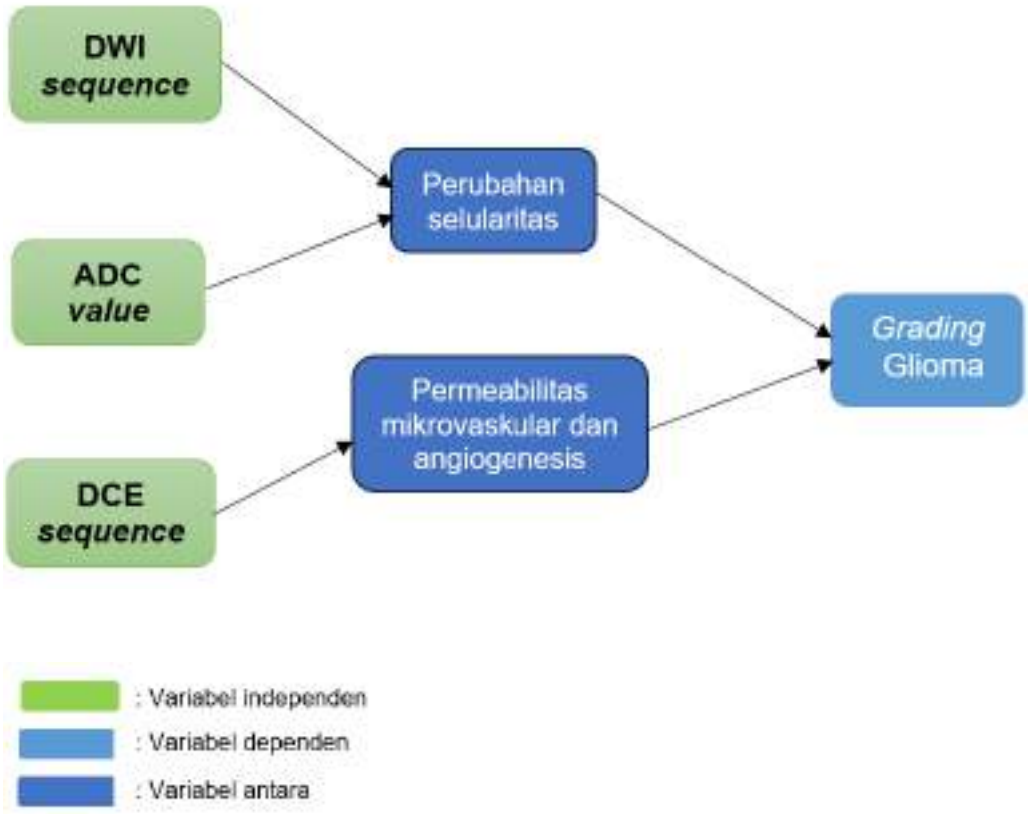
Referensi	**Subjek**	**Metode Penelitian**	**Hasil**
Phuttharak W, et al. 2019	38 pasien yang terkonfirmasi secara histopatologi glioma pada periode Januari 2013 - Agustus 2018	*Retrospective comparison study*	Parameter DWI memiliki sensitivitas 50%, spesifitas 100%, nilai prediksi positif 100%, nilai prediksi negatif 64,3% dan akurasi 73,8%. Parameter ADC *value* memiliki nilai *cut-off point* ADC adalah 1,119 x 10^{-3} mm^2/detik, hasil sensitivitas (90%), spesifisitas (88.89%), nilai prediksi positif 90%, nilai prediksi negatif 88.9%, dan akurasi 89.47%.
Khan R, et al. 2023	Total 215 pasien terkonfrimasi secara histopatologi glioma usia 25-65 tahun selama 28 februari – 27 agustus 2022	*Prospective* dengan pendekatan *cross sectional*	ADC *value* mempunyai sensitivitas 93,65%, spesifitas 87,64%, nilai prediksi positif 91,47%, nilai prediksi negatif 90,70% dan akurasi 91,16%. ADC *value* adalah modalitas pilihan non-invasif dengan akurasi diagnostik yang tinggi dalam membedakan glioma derajat rendah dan tinggi.
Kurniawan KW, et al. 2023	35 pasien terkonfrimasi secara histopatologi glioma periode 2016-2020	*Retrospective study*	Mayoritas dari 35 pasien histopatologi tersering adalah glioblastoma (37,1%). Pada parameter DWI MRI *low grade* glioma mayoritas menunjukkan *non-restricted diffusion* sedangkan *high grade* glioma *restricted diffusion* (p , 0,05). Dari penelitian ini disimpulkan adanya hubungan parameter DWI dan ADC *value* dengan *grading* glioma.
Zhao M, et al. 2017	80 pasien terkonfrimasi secara histopatologi glioma periode 2012-2015	*Retrospective study*	K^{trans} pada entitas tumor memiliki sensitivitas 97,5% dan spesifisitas 95%. Dapat digunakan untuk menunjukkan *grading* glioma secara akurat.
Choi HS, et al. 2013	33 pasien terkonfrimasi secara histopatologi glioma periode April 2009-Maret 2010	*Retrospective study*	Nilai K^{trans} dan Ve secara signifikan lebih tinggi pada *high grade* glioma dibandingkan *low grade* glioma. K^{trans} dan Ve dapat membedakan *high* dan *low* grade glioma
Anzalone N, et al. 2018	100 pasien terkonfrimasi secara histopatologi	*Prospective study*	Ve dan Vp pada DCE MRI memiliki akurasi tinggi untuk menentukan *grading* glioma.

	glioma periode 2012-2015		
Utomo SA, et al. 2023	33 pasien terkonfrimasi secara histopatologi mengingioma periode Januari 2020 – Desember 2021	*Retrospective Analysis*	ADC value didapatkan AUC 0.94, sensifitas 80%, spesifisitas 92.8%. Paling banyak ditemuka TIC MRI tipe 4 pada kelompok *high grade* meningioma. SImax memiliki AUC 0.98, sensifitas 80%, spesifisitas 96.4%, MCER AUC 0.94, sensifitas 80%, spesifisitas 85.7%, dan slope AUC = 0.97, sensifitas 80%, spesifitas 96.4%. Disimpulkan parameter ADC *value* dan DCE MRI merupakan potensial prediktor membedakan *low grade* dan *high grade* meningioma.
Zhang Y, et al. 2020	45 pasien yang terkonfirmasi soft tissue tumor	Retrospektif dengan pendekatan *cross sectional*	Parameter semikuantitatif dan kuantitatif dari DCE-MRI dapat memberikan kemampuan untuk membedakan antara tumor jaringan lunak jinak dan ganas. Dari beberapa parameter tersebut, MAX Conc merupakan parameter yang paling membedakan, dengan AUC-TC, MAX Slope, dan Ktrans yang juga menunjukkan perbedaan yang signifikan
Rosida, et al. 2023	30 pasien yang terkonfirmasi soft tissue tumor malignancy	*Retrospective study*	Parameter TIC pada kelompok benign didominasi TIC MRI tipe 2 dan malignant didominasi tipe 5. *Cut of point* dari K^{trans} and Kep adalah 0.2905 and 0.3365 dengan sensifitas 88.2% dan 94.1%, spesifitas 84.6%, PPV 88.2% dan 88.9%, NPV 84.6%, dan 91.7%.

BAB II

KERANGKA PENELITIAN

2.1 Kerangka Teori



2.2 Kerangka konsep