

**DISERTASI**

**Hubungan Karakteristik Biologi Molekuler,  
Derajat Glioma, dan Lokasi Tumor  
dengan Perbaikan Status Fungsional  
pada pasien Glioma**

---



**Peserta Pendidikan S3**

**PRICILLA YANI GUNAWAN**

**NIM: C013172023**

**Program Pendidikan Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran**

**Universitas Hasanuddin Makassar**

**2020**

# Lembar Pengesahan Laporan Disertasi

## DISERTASI

### HUBUNGAN KARAKTERISTIK BIOLOGI MOLEKULER, DERAJAT GLIOMA DAN LOKASI TUMOR DENGAN PERBAIKAN STATUS FUNGSIONAL PADA PASIEN GLIOMA

Disusun dan diajukan oleh

**Pricilla Yani Gunawan**  
C013172023

*Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal, 7 Desember 2020  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

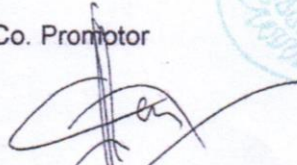
Menyetujui

Promotor,



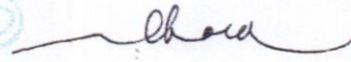
**Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS-FICS**  
Nip. 19551019198203 1 001

Co. Promotor



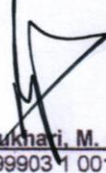
**Dr. dr. Julius July, Sp.BS, M.Kes, IFAANS**  
Nip. 196807111987011001

Co. Promotor



**Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes**  
Nip. 19580128198903 1 002

Ketua Program Studi S3  
Ilmu Kedokteran,



**dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)**  
Nip. 19700821 199903 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin,



**Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed**  
Nip. 19661213 199503 1 009

## ABSTRAK

**PRICILLA YANI GUNAWAN.** *Hubungan Karakteristik Biologi Molekuler, Derajat Glioma, dan Lokasi Tumor dengan Perbaikan Status Fungsional pada Pasien Glioma* (dibimbing oleh Andi Asadul Islam, Julius July, dan Ilhamjaya Patellongi).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan karakteristik biologi molekuler, derajat glioma, dan lokasi tumor dengan perbaikan status fungsional pada pasien glioma.

Subjek penelitian adalah pasien glioma supratentorial grade I – IV. Penelitian dilakukan sejak Januari hingga Juni 2020 di Rumah Sakit Siloam Grup Jakarta Tangerang, Mochtar Riady Institute, dan Laboratorium Kalgen. Pemeriksaan mutasi IDH, metilasi MGMT, dan amplifikasi EGFR dari jaringan tumor dilakukan terhadap pasien yang terkonfirmasi glioma dengan pembedahan. Penilaian skala fungsional pasien dilakukan sebelum dan dua bulan pascaoperasi dengan menggunakan *Kamofsky Performance Scale* dan *Skala Neurologikal Assessment of Neuro-Oncology Scale*.

Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 51 subjek diikutsertakan dalam penelitian. Rerata usia adalah 41,33 ( $\pm 18,16$ ) tahun dengan rasio pria : wanita adalah 3 : 2. Sebagian besar (60,8%) tumor berlokasi di frontal. Mutasi IDH, metilasi MGMT, dan amplifikasi EGFR dijumpai pada 29,4%, 70,6%, dan 54,9% kasus. Glioma derajat tinggi terdapat pada 58,8% kasus dan sebagian besar di antaranya adalah glioblastoma. Perbaikan status fungsional KPS dan NANO dijumpai pada 62,7% dan 80,4% subjek. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat glioma dan lokasi tumor dengan perbaikan status fungsional. Hasil analisis bivariat menunjukkan hubungan antara amplifikasi EGFR, kombinasi mutasi-IDH-metilasi MGMT, metilasi MGMT-amplifikasi EGFR dan mutasi IDH-metilasi MGMT-amplifikasi EGFR dengan perbaikan KPS.

Kata kunci: glioma, mutasi IDH, metilasi MGMT, EGFR



## ABSTRACT

**PRICILLA YANI GUNAWAN.** *The Relationship between Molecular Biological Characteristics, Glioma degree, and Tumor Location with Improved Functional Status in Glioma Patients* (Supervised by **Andi Asadul Islam, Julius July, and Ilhamjaya Patellongi**)

This study aims to determine the relationship between molecular biology characteristics, glioma grade, and tumor location with improvement in functional status in glioma patients. The location of the tumor is one of the factors known to influence the nature of glioma. In the last two decades, various biomolecular markers have developed which are alleged to be basis of diagnostic and therapeutic targets and survival.

Patients with grade I-IV supratentorial glioma were included in the study. The research was conducted from January to June 2020 at the Siloam group Jakarta Tangerang Hospital, Mochtar Riady Institute, and Kalgen Laboratory. Patients with confirmed glioma with surgery were examined for IDH mutations, MGMT methylation, and EGFR amplification of tumor tissue. An assessment of the patient's Functional scale before and 2 months after surgery was carried out using the Karnofsky Performance Scale and the Neurological Assessment of Neuro-Oncology Scale.

The results show that a total of 51 subjects are included in the study. The mean age is 41.33 ( $\pm 18.16$ ) years, with a male: female ratio of 3:2,. Most (60.8%) tumors are located frontally. IDH mutation, MGMT methylation, and EGFR amplification are found in 29.4%, 70.6%, and 54.9% cases. High grade glioma is present in 58.8% of cases and most of them are glioblastoma. Improvement in functional status of KPS and NANO is found in 62.7% and 80.4% of subjects. There is no significant relationship between the degree of glioma and tumor location with improvement in functional status. Bivariate analysis shows a relationship between EGFR amplification, combined mutation-IDH-methylation MGMT, MGMT methylation-EGFR amplification, and IDH mutation- MGMT methylation-EGFR amplification with/ and KPS improvement.

**Keywords:** Glioma, IDH mutation, MGMT methylation, EGFR





KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297  
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

**PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI**

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Pricilla Yani Gunawan  
NIM : C013172023  
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran  
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

**Hubungan Karakteristik Biologi Molekuler, Derajat Glioma dan Lokasi Tumor dengan Perbaikan Status Fungsional pada Pasien Glioma.**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 25 Januari 2021

Yang menyatakan,



Pricilla Yani Gunawan

## Abstrak

### **Hubungan Karakteristik Biologi Molekuler, Derajat Glioma, dan Lokasi Tumor dengan Perbaikan Sfafus Fungsional pada Pasien Glioma**

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan karakteristik biologi molekuler, derajat glioma, dan lokasi tumor dengan perbaikan status fungsional pada pasien glioma.

Subjek penelitian adalah pasien glioma supratentorial grade I - IV. Penelitian dilakukan sejak Januari hingga Juni 2020 di Rumah Sakit Siloam Grup Jakarta Tangerang, Mochtar Riady Institute, dan Laboratorium Kalgen. Pemeriksaan mutasi IDH, metilasi MGMT, dan amplifikasi EGFR dari jaringan tumor dilakukan terhadap pasien yang terkonfirmasi glioma dengan pembedahan. Penilaian skala fungsional pasien dilakukan sebelum dan dua bulan pascaoperasi dengan menggunakan *Kamofsky Performance Scale* dan Skala Neurologikal *Assessment of Neuro-Oncology Scale*.

Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 51 subjek diikutsertakan dalam penelitian. Rerata usia adalah 41,33 (t18,16) tahun dengan rasio pria:wanita adalah 3:2. Sebagian besar (60,8%) tumor berlokasi di frontal. IVutasi IDH, metilasi MGIMT, dan amplifikasi EGFR dijumpai pada 29,4%, 70,6%, dan 54,9% kasus. Glioma derajat tinggi terdapat pada 58,8% kasus dan sebagian besar di antaranya adalah glioblastoma. Perbaikan status fungsional KPS dan NANO dijumpai pada 62,7% dan 80,4% subjek. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat glioma dan lokasi tumor dengan perbaikan status

fungsional. Hasil analisis bivariat menunjukkan hubungan antara amplifikasi EGFR, kombinasi mutasi-IDH-metilasi MGMT, metilasi MGMT-amplifikasi EGFR dan mutasi IDH-metilasi MGMT-amplifikasi EGFR dengan perbaikan KPS.

Kata kunci: glioma, mutasi IDH, metilasi MGMT, EGFR

## **Abstract**

### **The Relationship between Molecular Biological Characteristics, Glioma degree, and Tumor Location with Improved Functional Status in Glioma Patients**

This study aims to determine the relationship between molecular biology characteristics, glioma grade, and tumor location with improvement in functional status in glioma patients. The location of the tumor is one of the factors known to influence the nature of glioma. In the last two decades, various biomolecular markers have developed which are alleged to be basis of diagnostic and therapeutic targets and survival.

Patients with grade I-IV supratentorial glioma were included in the study. The research was conducted from January to June 2020 at the Siloam group Jakarta Tangerang Hospital, Mochtar Riady Institute, and Kalgen Laboratory. Patients with confirmed glioma with surgery were examined for IDH mutations, MGMT methylation, and EGFR amplification of tumor tissue. An assessment of the patient's functional scale before and 2 months after surgery was carried out using the Karnofsky Performance Scale and the Neurological Assessment of NeuroOncology Scale.

The results show that a total of 51 subjects are included in the study. The mean age is 41.33 (t18.16) years, with a male: female ratio of 3:2. Most (60.8%) tumors are located frontally. IDH mutation, MGMT methylation, and EGFR amplification are found in 29.4%, 70.6%, and 54.9% cases. High grade glioma is



present in 58.8% of cases and most of them are glioblastoma. Improvement in functional status of KPS and NANO is found in 62.7% and 80.4% of subjects. There is no significant relationship between the degree of glioma and tumor location with improvement in functional status. Bivariate analysis shows a relationship between EGFR amplification, combined mutation-IDH-methylation MGMT, MGMT methylation-EGFR amplification, and IDH mutation- MGMT methylation-EGFR amplification with/ and KPS improvement.

Keywords: Glioma, IDH mutation, MGMT methylation, EGFR

## **Kata Pengantar**

Segala puji syukur ke hadirat Yang Maha Esa, karena hanya atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan seluruh tahapan pendidikan pasca sarjana dan penulisan disertasi ini. Penulisan disertasi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Doktor pada Program Studi Pendidikan Pasca Sarjana, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan, penyusunan proposal, pengajuan etik penelitian, pelaksanaan penelitian, hingga pada penyusunan disertasi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk sampai di titik ini. Oleh karena itu, sepantasnyalah saya mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah berkenan membantu saya. Kepada Promotor saya: Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS, FICS; Dr. dr. Ilhamjaya, MKes; dan Dr. dr. Julius July, Sp.BS, MKes, IFAANS; terima kasih untuk inspirasi, kesabaran, waktu, tenaga dan pikiran yang telah diberikan dalam mengarahkan saya pada penyusunan disertasi ini. Kepada para penguji saya: Prof.dr.Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK (K); Prof.dr.Muhammad Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK; dr.Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K); dr. Cahyono Kaelan, PhD, Sp.PA (K), Sp.S; Dr.dr.Tiara Aninditha, Sp.S (K); dan dr.Arif Santoso, Ph.D, Sp.P (K); terima kasih untuk segala masukan dan pemikiran yang telah diberikan dalam berbagai tahap ujian disertasi penelitian ini.

Kepada Ketua Program Studi Pendidikan Pasca Sarjana, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terdahulu Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK (K);

dan selama pendidikan: dr.Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K); terima kasih untuk bimbingan dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk belajar di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Kepada seluruh staf Program Pendidikan Pasca Sarjana, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, khususnya Pak Akmal, Pak Mumu, dan Pak Rahmat, terima kasih atas segala bantuannya yang tak ternilai selama perjalanan pendidikan saya.

Kepada suami saya, dr. Ronal Yosua Limen, Sp.An, terima kasih telah memberikan dukungan yang begitu besar dan tak henti-hentinya membantu saya selama menempuh Program Pendidikan Pasca Sarjana. Kepada kedua orang tua saya terkasih, Ir. Hardi Gunawan, MASc dan drg. Lenny Winata, Mkes yang telah membesarkan dan mendidik saya dengan penuh kasih, terima kasih untuk setiap dukungan materil, pendampingan dan terlebih lagi untuk dukungan doa yang tidak pernah berhenti sampai sekarang. Kepada kakak saya drg. Paulina Novita Gunawan, Sp.KGA; adik saya dr. Paskalis Andrew Gunawan, Sp.PD dan dr. Patricia Yulita Gunawan, Sp.A; terima kasih atas dukungan dan doa yang diberikan kepada saya.

Kepada seluruh subyek penelitian, terima kasih atas kesediaannya untuk menjadi bagian dari penelitian ini. Kepada seluruh sahabat yang turut membantu dalam perekrutan subyek penelitian yang tidak mudah ini, terima kasih banyak atas bantuannya. Akhir kata, saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Tak lupa saya

memohon maaf bila dalam disertasi ini masih terdapat berbagai kekurangan. Kiranya saran dan kritik yang membangun dapat diberikan dan ikut menjadi masukan yang berharga untuk penelitian-penelitian selanjutnya. Semoga disertasi ini dapat membawa manfaat bagi masyarakat, serta dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan dunia kesehatan.

Makassar, 7 Desember 2020

Penulis

## Daftar Isi

Lembar Pengesahan Laporan Disertasi .....	1
Abstrak .....	2
Abstract .....	7
Kata Pengantar .....	9
Daftar Isi .....	12
Daftar Ilustrasi .....	15
Daftar Tabel .....	15
Daftar Istilah .....	19
I Pendahuluan .....	22
I.1 Latar Belakang.....	22
I.2 Rumusan Masalah.....	26
I.3 Tujuan Penelitian .....	27
I.4 Manfaat Penelitian .....	27
II. TinjauanPustaka .....	29
II.1 Glioma .....	29
II.1.1 Definisi .....	29
II.1.2 Klasifikasi Glioma.....	29
II.1.3 Epigenetik Glioma.....	31
II.1.4 Glioblastoma Multiforme (GBM) .....	33
II.1.5 Gejala dan Tanda.....	38
II.1.6 Tatalaksana .....	43
II.1.7 Prognosis .....	48

II.2 Mutasi IDH, Metilasi MGMT dan EGFR .....	50
II.2.1 Mutasi IDH dan Perubahan fungsi IDH .....	50
II.2.2 Metilasi MGMT dan EGFR .....	53
II.3 Penilaian Status Fungsional.....	56
III.Kerangka Teori, Kerangka Konsep dan Hipotesis.....	62
III.1 Kerangka Teori .....	62
III.2 Kerangka Konsep .....	63
III.3 Hipotesis.....	63
III.4 Variabel Penelitian.....	64
III.5 Definisi Operasional.....	65
IV. Metode Penelitian.....	72
IV.1 Desain Penelitian .....	72
IV.2 Populasi dan Subjek Penelitian.....	72
IV.3 Waktu dan Lokasi Penelitian .....	72
IV.4 Pemilihan Sampel Penelitian .....	72
IV.5 Besar Sampel .....	73
IV.6 Etika Penelitian .....	73
IV.7 Protokol Penelitian.....	74
IV.8 Alur Penelitian .....	79
IV. 9 Analisa Statistik .....	79
V. Hasil dan Pembahasan.....	84
V.1 Hasil .....	84
V.1.1 Karakteristik Biomolekuler.....	88
V.1.2 Derajat Glioma .....	101
V.1.3 Lokasi Tumor .....	103

V.1.4 Status Fungsional .....	104
V.1.5 Karakteristik Biomolekuler, Derajat Glioma, Lokasi Tumor dan Status Fungsional.....	106
V.1.6 Kombinasi antar karakteristik biomolekular dan status fungsional .....	108
V.2 Pembahasan.....	110
V.2.1 Karakteristik Biomolekuler.....	110
V.2.2 Derajat Glioma .....	114
V.2.3 Lokasi Tumor .....	114
V.2.4 Status Fungsional .....	116
V.2.5 Karakteristik Biomolekuler, Derajat Glioma, Lokasi Tumor dan Perbaikan Status Fungsional .....	116
V.2.6 Kombinasi antar Karakteristik Biomolekuler dan Perbaikan Status Fungsional.....	117
V.2.7 Perbandingan KPS dan NANO .....	120
VI. Kesimpulan dan Saran .....	123
VI.1 Kesimpulan .....	123
VI.1.1 Karakteristik Biomolekuler.....	123
VI.1.2 Derajat Glioma .....	124
VI.1.3 Lokasi Tumor.....	124
VI.1.4 Status Fungsional.....	125
VI.1.5 Karakteristik Biomolekuler, Derajat Glioma, Lokasi Tumor dan Perbaikan Status Fungsional .....	125
VI.1.6 Kombinasi antar Karakteristik Biomolekuler dan Perbaikan Status Fungsional.....	125
VI.2 Saran .....	126

Referensi .....	128
Lampiran .....	134

## Daftar Ilustrasi

Gambar 1	Distribusi Tumor Otak dan Susunan Saraf Pusat berdasarkan sifat keganasannya.....	23
Gambar 2	Algoritma Tatalaksana Glioma.....	33
Gambar 3	Alterasi molekuler antara GBM primer dan sekunder.....	42
Gambar 4	Alur Penelitian dan Jumlah Subjek pada tiap tahapan penelitian.....	73
Gambar 5	Pemeriksaan mutasi IDH .....	79
Gambar 6	Pemeriksaan metilasi MGMT .....	82
Gambar 7	EGFR menggunakan imunohistokimia .....	86
Gambar 8	KPS Awal dan 2 bulan paska operasi pada (A) LGG dan (B) HGG.....	94
Gambar 9	Skala NANO awal dan 2 bulan paska operasi pada (A) LGG dan (B) HGG.. .....	95

## Daftar Tabel

Tabel 1	Klasifikasi derajat tumor berdasarkan WHO 2016.....	19
Tabel 2	Insiden defisit motorik pada tumor otak.....	27



Tabel 3	Korelasi anatomis deficit motoric fokal.....	28
Tabel 4.	Skala Karnofsky Performance Status.....	46
Tabel 5	ECOG Performance Status.....	48
Tabel 6	The Neurological Assessment of Neuro-Oncology Scale.....	49
Tabel 7	Sebaran data subjek penelitian.....	74
Tabel 8	Rerata usia subjek penelitian berdasarkan derajat glioma.....	75
Tabel 9	Kelompok usia subjek penelitian berdasarkan derajat glioma.....	75
Tabel 10	Diagnosis patologis glioma grade I WHO.....	76
Tabel 11	Diagnosis patologis glioma grade II WHO.....	76
Tabel 12	Diagnosis patologis glioma grade III WHO.....	76
Tabel 13	Diagnosis patologis glioma grade IV WHO.....	77
Tabel 14	Mutasi IDH berdasarkan derajat glioma.....	77
Tabel 15	Mutasi IDH berdasarkan grading WHO.....	77

Tabel 16	Diagnosis hitopatologis pada glioma dengan IDH Mutant R132.....	78
Tabel 17	Usia subjek dengan Mutasi IDH.....	78
Tabel 18	Karakteristik pasien glioma dengan mutasi IDH.....	80
Tabel 19	Usia subjek dengan Mutasi IDH pada Glioblastoma.....	80
Tabel 20	Status metilasi MGMT berdasarkan derajat glioma.....	81
Tabel 21	Status metilasi MGMT berdasarkan grading WHO.....	81
Tabel 22	Diagnosis hitopatologis pada glioma dengan metilasi MGMT positif.....	83
Tabel 23	Usia subjek dan Metilasi MGMT.....	83
Tabel 24	Karakteristik pasien glioma dan hasil Metilasi MGMT.....	84
Tabel 25	Mutasi IDH dan metilasi MGMT pada LGG.....	84
Tabel 26	Mutasi IDH dan metilasi MGMT pada HGG.....	85
Tabel 27	Usia dan Metilasi MGMT pada Glioblastoma.....	85

Tabel 28	Mutasi IDH dan metilasi MGMT pada glioblastoma.....	85
Tabel 29	Overekspresi EGFR berdasarkan derajat glioma.....	86
Tabel 30	Overekspresi EGFR berdasarkan grading WHO.....	87
Tabel 31	Diagnosis histopatologis pada glioma dengan overekspresi EGFR.....	87
Tabel 32	Rerata usia subjek dan overekspresi EGFR.....	88
Tabel 33	Karakteristik pasien glioma dan overekspresi EGFR.....	89
Tabel 34	Mutasi IDH, metilasi MGMT dan overekspresi EGFR pada LGG.....	89
Tabel 35	Mutasi IDH, metilasi MGMT dan overekspresi EGFR pada HGG.....	89
Tabel 36	Rerata usia subjek dengan overekspresi EGFR pada glioblastoma.....	90
Tabel 37	Mutasi IDH dan overekspresi EGFR pada glioblastoma.....	90
Tabel 38	Sebaran data subjek penelitian berdasarkan derajat glioma.....	91
Tabel 39	Kombinasi karakteristik biomolekuler dan grading glioma.....	92
Tabel 40	Lokasi Tumor berdasarkan derajat glioma .....	92

Tabel 41	Lokasi tumor pada tumor Oligodendrogial dan Glioblastoma.....	93
Tabel 42	Skala fungsional pasien glioma dinilai dengan KPS.....	94
Tabel 43	Skala fungsional pasien glioma dinilai dengan skala NANO.....	95
Tabel 44	Perbandingan karakteristik dasar dan biologi molekuler dengan perbaikan status fungsional KPS pada Glioma.....	96
Tabel 45	Perbandingan karakteristik dasar dan biologi molekuler dengan perbaikan status fungsional skala NANO pada Glioma.....	98
Tabel 46	Kombinasi antar karakteristik biomolekuler dan perbaikan status fungsional KPS.....	98
Tabel 47	Kombinasi antar karakteristik biomolekuler dan perbaikan status fungsional skala NANO.....	98
Tabel 48	Perbandingan kombinasi antar karakteristik biomolekuler dan perbaikan status fungsional.....	99

## Daftar Istilah

2-HG	: 2-hydroxyglutarate
$\alpha$ -KG	: $\alpha$ -ketoglutarate
Akt	: Serine/threonine kinase, dikenal juga sebagai Protein kinase B (PKB)
APC	: Adenomatous polyposis coli
ATRX	: Alpha-Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-linked Gene Product

BRCA1/2 : Breast cancer type 1/2 susceptibility protein

CD44 : Cluster of Differentiation 44

CDKN2a : Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A

CIC : Capicua transcriptional repressor

CpG : 5'-C-phosphate-G-3' sequence of nucleotide

DAB : Diaminobenzidine

DMBT1 : Deleted in malignant brain tumors 1

DNA : Deoxyribonucleic acid

EDTA : Ethylenediaminetetraacetic acid

EGFR : *epidermal growth factor receptor*

ERK : *Extracellular signal-regulated kinase 1/2*

FAK : focal adhesion kinase

FISH : Fluorescence in situ hybridization

G6PDH : *glucose 6-phosphat dehydrogenase*

GBM : Glioblastoma Multiforme

G-CIMP : Glioma-CpG Island Methylator Phenotype

HGG : High Grade Glioma

HIF-1  $\alpha$  : *hypoxia-induced factor-1  $\alpha$*

HRP : *Horseradish peroxidase*

IDH : *isocitrate dehydrogenase*

KPS : Karnofsky Performance Scale

LGG : Low Grade Glioma

LOH : *loss of heterogeneity*

MAPK : *Mitogen-activated protein kinase*

MGMT	: <i>O</i> -6-methylguanine-DNA methyltransferase
mTOR	: <i>Mammalian target of rapamycin</i>
MYC	: Regulator genes named after virus, <b>Myelocytomatosis</b>
NF	: Neurofibromatosis
NADPH	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NANO	: Neurological Assessment in Neuro-Oncology
P13K	: Phosphatidylinositol 3-kinase
P21	: Cyclin-dependent kinase inhibitor
P53	: Tumor suppressor gene/ TP53
PBS	: Phosphate-buffered saline
PCR-HRM	: Polymerase chain reaction- High Resolution Melt
PCR-MSP	: Methylation Specific PCR
PDGFR $\alpha$	: <i>Protein Derived Growth Factor Receptor <math>\alpha</math></i>
PTEN	: <i>Phosphatase and tensin homolog</i>
Ras	: Rat sarcoma
Rb	: Retinoblastoma
TERT	: Telomerase reverse transcriptase
TET	: Translocated in liposarcoma/Ewing's sarcoma/ TATA-binding protein-associated factor
TSC	: Tuberous sclerosis

# **I Pendahuluan**

## **I.1 Latar Belakang**

Tumor otak meliputi 85-90% dari seluruh tumor pada susunan saraf pusat dan 1,4% dari seluruh kasus tumor.(El-Zein, et al.2005) Di Amerika Serikat, terdapat 20500 kasus tumor otak baru dengan angka kematian mencapai 12500 per tahun. Di dunia, insiden tumor otak adalah 3.4 per 100000 penduduk per tahun, dan insiden ini meningkat seiring dengan usia hingga 70 per 100000 penduduk pada usia 75 tahun.(Senhaji et al, 2017, Gladson et al. 2010)

Glioma adalah tumor otak yang paling sering dijumpai, mencakup 27-40% dari seluruh tumor otak pada susunan saraf pusat, dan 80% dari seluruh tumor otak ganas.(Goodenberg et al., 2012, Ostrom et al, 2015). Dari seluruh tumor primer susunan saraf pusat, glioblastoma multiforme (GBM) yang merupakan glioma derajat tinggi (high grade glioma/ HGG) meliputi 46,1% kasus. (Ostrom et al, 2015)

Glioma dapat ditemukan pada seluruh usia, namun paling sering dijumpai pada dewasa lebih dari 45 tahun. Glioma lebih sering dijumpai pada pria. dan mortalitas ditemukan lebih tinggi pada pria. .(Ostrom et al, 2015)

Secara histologis, glioma dapat berkembang dari astrosit, oligodendrosit dan sel ependimal. Astrositoma dan oligodendroglioma merupakan tipe glioma yang paling sering dijumpai. Selain itu, glioma juga diklasifikasikan oleh WHO menjadi 4 derajat yaitu derajat I dan II (derajat rendah/ low grade glioma/LGG) serta derajat III dan IV (derajat tinggi/high grade glioma/HGG).(Altieri R, et al, 2014)

Glioma derajat II, III dan IV ditandai dengan sifat yang invasif, oleh karenanya pembedahan saja tidak akan memberikan hasil yang baik. Penanganan glioma bersifat multidisiplin, melibatkan pembedahan, radioterapi serta kemoterapi. Meskipun demikian, tatalaksana pasien glioma belum memberikan hasil yang memuaskan. Angka harapan hidup pada kasus glioma derajat rendah (LGG) adalah 3-8 tahun, sedangkan pada glioma derajat tinggi (HGG) angka harapan hidup berkisar antara 12-18 bulan. Pada pasien geriatri, angka harapan hidup ditemukan lebih rendah.(Gladson C, et al, 2010)

Berbagai upaya dilakukan oleh peneliti di seluruh dunia untuk semakin mengenali dan mengerti faktor risiko terjadinya glioma. Berbagai faktor risiko yang dikaitkan dengan terjadinya glioma antara lain makanan, merokok, alkohol, pajanan pekerjaan, radiasi, infeksi, alergi, trauma kepala serta alterasi genetik.(El-Zein, et al, 2005). Lokasi tumor juga merupakan salah satu faktor yang disinyalir mempengaruhi sifat glioma. Subtipe glioma yang sama namun dengan lokasi tumor yang berbeda, ditemukan memiliki mutasi genetik yang berbeda, defisit neurologis yang berbeda, dan prognosis yang juga berbeda. Defisit neurologis yang bervariasi juga tidak hanya dipengaruhi lokasi tumor, melainkan subtipe tumor, variasi genetik, serta dapat pula menjadi prediktor prognosis. Pemahaman yang mendalam tentang epigenetik diharapkan dapat menjadi dasar diagnostik dan target terapi, sekaligus memprediksi status fungsional penderita glioma.(Altieri, et al, 2014, Ferreira W, et al, 2016)

Dalam 1 dekade terakhir, fokus yang lebih besar ditekankan pada polimorfisme gen yang berhubungan dengan metabolisme karsinogen, reparasi DNA, serta interaksi dengan lingkungan. Alterasi gen akibat mutasi yang diturunkan merupakan faktor



yang hanya ditemukan pada sebagian kecil kasus tumor otak primer, sehingga polimorfisme gen merupakan faktor yang diperkirakan berperan besar. Alterasi gen dapat mengenai gen yang berperan pada metabolisme oksidatif, detoksifikasi karsinogen, stabilitas serta reparasi DNA, dan respon imun.(El-Zein, et al, 2005)

Pada tahun 2013, biomarker yang dipercaya memiliki manfaat dalam identifikasi subtype glioma, membantu memprediksi pemilihan terapi yang responsif, pemilihan target terapi, serta mengarahkan klinisi dalam menentukan prognosis atau perjalanan penyakit adalah mutasi IDH (*isocitrate dehydrogenase*), hipermetilasi MGMT (*O-6-methylguanine-DNA methyltransferase*), dan overekspresi EGFR (*epidermal growth factor receptor*). (Hofer S et al, 2014)

IDH merupakan enzim yang berperan pada metabolisme oksidatif serta diferensiasi sel. Adanya IDH memungkinkan sel menghasilkan energi dan meregulasi metilasi DNA yang penting dalam diferensiasi sel. Mutasi IDH mengubah struktur protein intrasel menjadi substansi yang tidak fungsional bahkan berbahaya untuk sel. Gangguan diferensiasi sel mengakibatkan banyaknya sel-sel imatur yang bersifat onkogen. Mutasi IDH telah disinyalir merupakan salah satu faktor prognostik pada kesintasan glioma.(Hofer S, et al, 2014)

MGMT merupakan enzim yang berperan pada reparasi DNA. DNA yang mengalami kerusakan akan melalui proses reparasi yang mencegah terbentuknya lesi toksik dan mutagen. Terjadinya hipermetilasi MGMT menyebabkan konsentrasi protein MGMT menurun, sehingga proses reparasi akan mengalami gangguan. Temozolamid, salah satu agen kemoterapi pada glioma derajat tinggi, menargetkan MGMT. (Hofer S, et al, 2014, Rivera A. et al, 2010)

EGFR merupakan glikoprotein transmembran yang terdapat pada permukaan sel. EGFR berfungsi dalam transmisi informasi dari ekstraselular ke intraselular sehingga terjadi proses fosforilasi yang menginduksi terjadinya divisi sel. Overekspresi EGFR mengakibatkan sinyal fosforilasi semakin kuat dan divisi sel terjadi berlebih. Lesi gen tunggal yang paling sering dijumpai menyebabkan perubahan DNA adalah akibat overekspresi EGFR, mutasi p53, eliminasi homozigot gen CDKN2a, dan mutasi gen PTEN. Nimotuzumab yang merupakan monoklonal antibodi, merupakan salah satu opsi terapi pada glioma derajat tinggi yang menargetkan overekspresi EGFR.(Taylor T, et al, 2012, Padfield et al, 2015) Karena perannya dalam pathogenesis terjadinya glioma serta memiliki peran dalam target terapi serta prognosis, mutasi IDH, hipermetilasi MGMT dan overekspresi EGFR menjadi perhatian dalam penelitian ini.(Altieri et al, 2014, Ferreira et al, 2016, Combs et al. 2011, Melquizo C 2012, Taylor 2012)

Meskipun prognosis pasien glioma diketahui dipengaruhi oleh status fungsional awal pasien, status fungsional paska operasi dan kemoradiasi tidak selalu sejalan dengan kesintasan. Penelitian klinis terandomisasi (RCT) menemukan bahwa terapi radiasi memperpanjang waktu rekurensi namun dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup dan kognitif pasien.(Kiebert GM 1998, Aaronsen 2011, Correa 2008, Mainio 2006) Oleh karena itu, penilaian status fungsional pasien selama menjalani pengobatan penting menjadi perhatian untuk memastikan kualitas hidup pasien tetap terjaga dengan baik. Stud-studi sebelumnya sebagian besar memfokuskan penelitian pada kesintasan pasien tanpa melakukan follow up terhadap kualitas hidup pasien.

Status fungsional pasien dengan tumor otak dapat diukur secara objektif melalui beberapa metode, salah satunya dengan Karnofsky Performance Scale (KPS) atau the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). (Marina 2011, Schag 1984, Oken 1982) Meskipun demikian, pada kasus tumor otak, neuroonkologis seringkali berhadapan dengan kasus dimana pasien dengan nilai KPS rendah memiliki angka kesintasan yang lebih lama, sedangkan pasien dengan nilai KPS tinggi memiliki angka kesintasan yang singkat. (Lee et al, 2018) Hal ini menimbulkan dilema dalam menerapkan KPS sebagai satu-satunya tolok ukur penilaian status fungsional pasien dengan tumor otak. Pada tahun 2017, peneliti yang tergabung dalam Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) working group mengembangkan kriteria penilaian status fungsional yang lebih objektif, lebih fokus pada kondisi deficit neurologis pasien, yang dinamakan Neurological Assessment in Neuro-Oncology (NANO). (Lee 2018, Nayak 2017)

Di Indonesia hingga saat ini belum ada penelitian yang berupaya melihat karakteristik biomolekuler (mutasi IDH, metilasi MGMT, EGFR), derajat glioma dan lokasi tumor dikaitkan dengan perubahan status fungsional (dengan KPS dan skala NANO) pasien glioma. Oleh karena itu, penulis berkeinginan untuk meneliti pengaruh status biomolekuler tersebut serta status fungsional awal terhadap perbaikan status fungsional pada pasien glioma..

## **I.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan antara karakteristik biomolekuler (Mutasi IDH, Metilasi MGMT dan Overekspresi EGFR), derajat glioma dan lokasi tumor dengan perbaikan status fungsional pada pasien glioma?

### **I.3 Tujuan Penelitian**

#### **Tujuan Umum**

Diketuainya karakteristik penanda biologi molekuler, derajat glioma, lokasi tumor pada pasien glioma dan hubungannya dengan perbaikan status fungsional.

#### **Tujuan Khusus**

- Diketuainya status mutasi IDH dan hubungannya dengan perbaikan status fungsional 2 bulan paska operasi.
- Diketuainya status metilasi MGMT dan hubungannya dengan perbaikan status fungsional 2 bulan paska operasi.
- Diketuainya status overekspresi EGFR dan hubungannya dengan perbaikan status fungsional 2 bulan paska operasi.
- Diketuainya derajat serta sebaran histopatologi tumor pada glioma dan hubungannya dengan perbaikan status fungsional 2 bulan paska operasi.
- Diketuainya lokasi tumor dan hubungannya dengan perbaikan status fungsional 2 bulan paska operasi.

### **I.4 Manfaat Penelitian**

#### **Manfaat dari Segi Keilmuan**

Mengetahui karakteristik biomolekuler pasien glioma, derajat glioma, dan lokasi tumor dan hubungannya dengan perbaikan status fungsional. Selain itu, dari

penelitian ini diharapkan dapat mengetahui penilaian status fungsional yang sesuai untuk memprediksi perbaikan pada pasien glioma.

### **Manfaat dari Segi Klinis**

Tatalaksana pasien glioma terutama di Indonesia hingga saat ini berdasarkan klinis dan diagnosis patologis, derajat serta lokasi tumor, tanpa menjadikan pemeriksaan biologi molekuler sebagai acuan yang standar. Dari penelitian ini diharapkan dapat mengetahui peranan karakteristik biomolekuler dan hubungannya dengan perbaikan status fungsional, sehingga dapat menjadi acuan dalam memprediksi perbaikan status fungsional dan prognosis pasien glioma dalam praktek sehari-hari.

## **II. Tinjauan Pustaka**

### **II.1 Glioma**

#### **II.1.1 Definisi**

Glioma merupakan tumor yang berkembang dari sel glia. Sel glia berperan dalam pertahanan imun, suplai nutrient, mereparasi kerusakan, serta menjaga blood brain barrier. Sel glia terdiri atas astrosit, oligodendrosit, sel Schwann, sel endotelial, radial glia serta sel satelit. (El-Zein et al, 2005)

#### **II.1.2 Klasifikasi Glioma**

Menurut klasifikasi WHO, glioma dibagi menjadi 4 derajat/ grade.

1. Grade I. Biasa ditemukan pada anak-anak. Seringkali tidak berkembang menjadi grade II, III, atau IV. Memiliki prognosis yang baik.
2. Grade II. Ditandai dengan adanya hiperselularitas. Dapat berupa astrositoma atau oligodendroglioma. Rerata kesintasan adalah 5-8 tahun.
3. Grade III. Anaplastik astrositoma atau Anaplastik oligodendroglioma. Karakteristiknya adalah ditemukan nuclear atypia serta gambaran mitosis.
4. Grade IV. Glioblastoma Multiforme (GBM). Ditandai dengan adanya angiogenesis dan atau nekrosis (Altieri 2014)

Berdasarkan klasifikasi WHO 2016, subtype dan derajat histopatologis tidak hanya dilihat secara fenotip melainkan pula secara genotip. Hal ini tentu bergantung pada kemampuan masing-masing laboratorium, namun sebagian besar sudah dapat dilakukan dengan imunohistokimia atau FISH. Klasifikasi glioma berdasarkan WHO 2016 ditampilkan pada tabel 1. (Louis D et al, 2016)

**Tabel 1. Klasifikasi derajat tumor berdasarkan WHO 2016**

<b>Tumor Astroitik difus dan oligodendroglia</b>	Derajat/Grade
Astrocitoma difus, IDH mutant	II
Anaplastik astrocitoma, IDH mutant	III
Glioblastoma, IDH wildtype	IV
Glioblastoma IDH mutant	IV
Midline glioma difus, H3 K27M-mutant	IV
Oligodendroglioma, IDH mutant dan kodelesi 1p/19q	II
Anaplastik oligodendroglioma, IDH mutant dan 1p/19q kodelesi	III
<b>Tumor astroitik lainnya</b>	
Pilositik astrocitoma	I
Subependimal giant cell astrocitoma	I
Pleomorfik xanthoastrocitoma	II
Anaplastik pleomorfik xanthoastrocitoma	III
<b>Tumor ependymal</b>	
Subependimoma	I
Miksopapilari ependimoma	I
Ependimoma	II
Ependimoma, RELA fusion positive	II atau III
Anaplastik ependimoma	III
<b>Glioma lainnya</b>	
Angiosentrik glioma	I
Chordoid glioma pada ventrikel ketiga	II

### II.1.3 Epigenetik Glioma

Terjadinya sel tumor berawal dari ketidakseimbangan antara onkogen dan *tumor suppressor genes*. Onkogen seperti gen Ras dan MYC memiliki tugas menghasilkan protein yang mengatur pertumbuhan sel, keberlangsungan sel, serta aktivitas sel. Tumor suppressor genes seperti p53, APC dan BRCA 1 / 2 merupakan gen yang mengatur siklus sel, menghentikan siklus sel dengan menghasilkan p21, membuat protein untuk reparasi DNA, serta protein untuk apoptosis sel. Apabila terjadi peningkatan onkogen serta penurunan tumor suppressor genes, maka siklus sel akan berjalan tanpa kontrol, dan terjadilah penambahan sel yang tidak terkontrol.

Terjadinya glioma disebabkan oleh beberapa jalur mutasi gen. Peningkatan sinyal dari growth factor yang berikatan dengan EGFR, PDGFR akan mengaktifkan focal adhesion kinase (FAK) serta peningkatan aktivitas ERK dan transkripsi siklin D1. Reseptor adhesi sel seperti integrin, eph/Ephrin dan CD44, berperan dalam invasi sel glioma. (Gladson C, 2010)

Pada oligodendroglioma grade II dan anaplastic oligodendroglioma grade III, gangguan genetic yang sering dijumpai adalah loss of heterogeneity (LOH) 1p/19q. Ditemukannya LOH 10/19q memprediksi respon kemoradiasi yang lebih baik, serta kesintasan yang lebih panjang bahkan setelah rekurensi. LOH 1p/19q ditemukan pada 40-90% kasus. Selain itu, pada 50% kasus dijumpai pula downregulation gen PTEN (*Phosphatase and tensin homolog*). Overekspresi *Protein Derived Growth Factor Receptor  $\alpha$*  (PDGFR $\alpha$ ) ditemukan pada 7% kasus. (Gladson C, 2010)



Overekspresi PDGFR $\alpha$  juga ditemukan pada astrositoma grade II. Hal ini terjadi pada 3-33% kasus dan disebabkan karena overekspresi pada kromosom 4q12. Selain itu, hilangnya p53 dan PDGFR $\beta$  juga menjadi salah satu penyebab. (Gladson 2010, Ferreira 2016)

Anaplastik astrositoma (WHO grade III) diketahui disebabkan karena delesi kromosom 13q13 pada 30% kasus, sehingga menyebabkan hilangnya Rb. Pada 50% kasus, dijumpai adanya mutasi tumor suppressor gene p16<sup>INK4A</sup>/CDKN2A yang disebabkan oleh hipermetilasi regio promotor atau menghilangnya lokus 9p. Faktor lain adalah ditemukannya mutasi p53. (Gladson C, 2010)

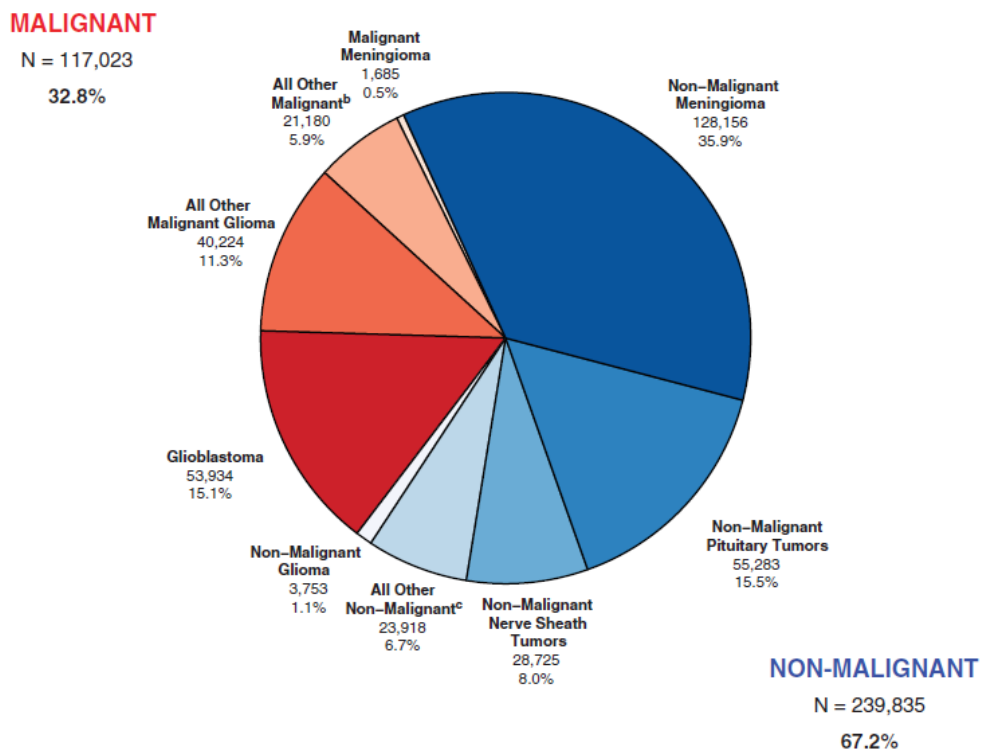
Glioblastoma multiforme (GBM) terdiri atas GBM primer dan sekunder. GBM primer adalah GBM yang timbul de novo, dan biasanya pada usia lanjut (>60 tahun). GBM sekunder adalah GBM yang berkembang dari glioma grade II/III astrositoma atau mixed glioma (oligoastrositoma). (Gladson C, 2010)

Sebanyak 90% kasus GBM adalah GBM primer. Diketahui bahwa pada GBM primer, terjadi overekspresi dan atau mutasi gen yang mengkode *epidermal growth factor receptor* (EGFR) pada 60% kasus. Hal ini dikarenakan mutasi pada kromosom 7 atau in-frame deletion pada ekson 2-7. Delesi kemudian memicu aktivasi EGFR yang mendorong proliferasi sel glioma serta invasinya ke jaringan sekitar. Mutasi lain yang dapat terjadi adalah delesi gen lipid fosfatase, PTEN, akibat hilangnya heterogenitas kromosom 10q. Hal ini akan meningkatkan aktivitas AKT/mTOR yang menjaga keberlangsungan sel, proliferasi serta invasi sel. Mutasi lain yang dapat terjadi adalah mutasi pada MYC antagonis dan delesi DMBT1 pada

kromosom 10q. Hipermetilasi gen yang mengatur reparasi DNA, MGMT (O-6-methylguanine-DNA methyltransferase), ditemukan pada 36% GBM primer, dan 75% GBM sekunder. (Gladson C, 2010)

#### **II.1.4 Glioblastoma Multiforme (GBM)**

Glioblastoma (GBM) merupakan tumor primer pada susunan saraf pusat yang paling sering dijumpai di seluruh dunia. Di Amerika dan negara-negara Eropa, sebanyak 3 dari 100000 penduduk per tahun didiagnosis dengan GBM. Kejadian GBM mencakup lebih dari 46,1% dari seluruh tumor ganas otak dan susunan saraf pusat, sebesar 15,1% dari seluruh tumor otak primer, dan 55,1% dari seluruh glioma (Gambar 1). (Ostrom, 2015, Adamson, 2009) Glioblastoma adalah glioma WHO derajat IV, yang merupakan derajat yang paling ganas. Astrositoma dan glioblastoma mencakup 75% dari seluruh glioma. World Health Organization (WHO) mengklasifikasikan GBM ke dalam kelompok astrositoma yang berinfiltrasi difus, serta memiliki prognosis yang paling buruk. (Ostrom, 2015, Zhang and Cao, 2012)



**Gambar 1.** Distribusi Tumor Otak dan Susunan Saraf Pusat berdasarkan sifat keganasannya (Ostrom et al, 2015)

Selama beberapa dekade, telah diketahui bahwa beberapa glioma dengan derajat WHO yang lebih rendah dapat mengalami rekurensi, berkembang menjadi lebih ganas, atau bertransformasi menjadi GBM. Hal ini disebut sebagai GBM sekunder, sedangkan de novo GBM disebut sebagai GBM primer. Adanya GBM primer dan sekunder didasarkan oleh heterogenitas genetic antara kedua subtype. Penelitian–penelitian terkini yang secara luas menilai gen menemukan adanya mutasi pada gen NADP+-dependent isocitrate dehydrogenase yang seringkali muncul pada GBM sekunder.(Altieri et al, 2014)

GBM dapat mengenai seluruh usia, dengan insiden paling tinggi pada usia tua. (Ferreira et al 2016, Ostrom 2015) Rerata usia pasien dengan GBM primer adalah

62-64 tahun, sedangkan rerata usia pasien dengan GBM sekunder adalah 40-45 tahun. (Yan et al, 2009, Parsons et al, 2008, Tamimi et al, 2017) Distribusi usia penderita GBM bervariasi terutama pada GBM sekunder. GBM primer mencakup 80% dari seluruh GBM, dan lebih banyak dijumpai pada pria dengan rasio 3:1, sedangkan GBM sekunder lebih sering dijumpai pada wanita dengan rasio 2:1. GBM jarang dijumpai pada anak-anak. (Tamimi et al, 2017)

Berbeda dengan tipe kanker lainnya, glioblastoma jarang bermetastasis. Glioblastoma seringkali menyebabkan kematian karena resistensinya terhadap terapi dan invasinya ke jaringan otak normal. (Tamimi et al, 2017, Sajad et al, 2015)

Glioblastoma merupakan salah satu kanker yang paling mematikan dengan harapan hidup rata-rata 10 hingga 12 bulan, meskipun dengan terapi optimal. Hanya sebesar 2% pasien GBM yang bertahan selama 3 tahun. Glioblastoma sendiri termasuk HGG dimana prognosinya selama ini paling buruk diantara jenis glioma yang lain. Pengetahuan mengenai patofisiologinya penting dalam memahami biomarker yang berperan serta dalam memprediksi respon terapi dan prognosis pasien. (Lee et al 2018)

Hal ini membuat tatalaksana dan faktor-faktor penentu prognosis menjadi fokus utama dalam penelitian-penelitian selama dekade terakhir. (Amidei C, 2015) Beberapa faktor prognostik yang diidentifikasi selama ini antara lain usia, Karnofsky performance score (KPS), histologi, lokasi serta luasnya reseksi tumor. (Zhang, 2012) Hal ini dari penelitian-penelitian sebelumnya dikaitkan dengan kemungkinan pasien-pasien yang awalnya memiliki glioma derajat rendah

(LGG) yang kemudian berkembang menjadi glioma derajat tinggi (HGG). (Sajad, 2015) Adanya mutasi genetik serta pengetahuan tentang rangkaian signal dalam pathogenesis GBM memberikan pemahaman bahwa GBM merupakan tumor yang sangat anaplastik dan secara morfologis sangat heterogen. Pemahaman lebih lanjut tentang perubahan genetik, biomarker molekular spesifik serta jalur-jalur proliferasi dapat menjadi dasar dalam pengembangan terapi dan tatalaksana GBM selanjutnya.

Selama kurang lebih 10 tahun terakhir, berkembang beberapa biomarker yang diyakini dapat menentukan kemungkinan respon terhadap terapi. Biomarker-biomarker tersebut diantaranya adalah mutasi isositrat dehidrogenase (IDH), *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), dan status metilasi *O6-methylguanine-methyltransferase* (MGMT). (Combs et al 2011, Melguizo et al 2012, Taylor T et al 2012)

Etiologi GBM belum diketahui hingga saat ini. Insiden glioma dilaporkan terus meningkat dari tahun ke tahun, namun faktor predisposisi masih belum diketahui dengan pasti. Salah satu faktor risiko lingkungan yang sudah teridentifikasi adalah paparan terhadap radiasi ion, seperti anak-anak yang diradiasi pada leukemia. Banyak faktor telah dipostulatkan, seperti paparan terhadap karsinogen kimia pada pekerjaan seperti produksi karet, produksi minyak, vinyl chloride, pestisida, serta pekerjaan kehutanan, meskipun tidak satu pun diantaranya merupakan penyebab pasti. Yang menarik adalah, peningkatan status sosioekonomi meningkatkan risiko glioma. Satu metaanalisis yang meneliti penggunaan telepon selular selama lebih dari 10 tahun, menunjukkan sedikit peningkatan risiko glioma ipsilateral. Meskipun

demikian, penelitian ini tidak dapat dikaitkan lagi dengan kondisi saat ini dimana teknologi telepon selular telah berubah secara drastis sepanjang dekade terakhir.(Adamson, 2009)

Ras juga menunjukkan perbedaan kekerapan kejadian GBM. Kaukasia memiliki insiden yang lebih tinggi dibandingkan Asia atau Afrika. Sekitar 5% glioma menunjukkan agregasi familial, dimana beberapa diantaranya diketahui memiliki sindroma seperti Cowden's disease, Li-Fraumeni syndrome, dan neurofibromatosis.(Adamson, 2009)

Berdasarkan diagnosis histopatologis, GBM terdiri atas astrositoma yang berdiferensiasi buruk, selular dan atipik nuklear, aktivitas mitotik tinggi, kemampuan apoptosis yang menghilang, neoangiogenesis, trombosis vaskular, dan nekrosis pseudopalisade. Hiperproliferasi vaskular dan nekrosis merupakan gambaran diagnostik esensial yang membedakan GBM dari low grade glioma. Meskipun bersifat invasif dan proangiogenik, GBM tidak bermetastasis di luar susunan saraf pusat. .(Adamson, 2009)

Gejala klinis dan histologi GBM serupa satu dengan yang lain, namun secara genetik GBM merupakan tumor heterogen. Pemahaman saat ini tentang karakteristik molekular menunjukkan bahwa tidak ada satu gen atau sel yang dapat ditargetkan dalam mentatalaksana semua pasien. Sebaliknya, terapi-terapi di masa yang akan datang kemungkinan besar akan membutuhkan penyesuaian untuk masing-masing pasien bergantung pada tumor genotipik atau profil proteomik. Dalam dekade terakhir kita dapat melihat bahwa obat-obatan yang diberikan ke

pasien beralih dari kemoterapi nonspesifik di masa lalu, menjadi obat-obatan yang ditargetkan spesifik untuk pasien tersebut, berdasarkan temuan biomolekular. (Adamson, 2009)

### II.1.5 Gejala dan Tanda

Pasien dengan glioma datang dengan gejala dan tanda defisit neurologis fokal yang sifatnya progresif, dan dapat disertai sakit kepala dan kejang. Gejala pasien dengan glioma sangat bervariasi, bergantung pada lokasi dan tipe tumor. Salah satu defisit neurologis yang sering dijumpai dan menyebabkan hendaya yang besar adalah gangguan motoric. Tipe defisit motorik dapat dirangkum dalam tabel 2. (Amidei C et al, 2015)

**Tabel 2. Insiden defisit motorik pada tumor otak**

Tipe Defisit Motorik	Insiden (%)
Hemiparesis/ hemiplegia	26-47
Kelemahan tungkai proksimal bilateral	25
Ataksia atau gangguan koordinasi	26-91
Spastisitas	12
Gangguan gait	26-62
Miopati	10-44

Meskipun insiden tumor otak yang sifatnya asimtomatik semakin meningkat akibat meningkatnya prevalensi neuroimaging, perkembangan glioma yang agresif menyebabkan gejala klinis lebih sering sudah ada dan berkembang cepat sebelum dilakukan pemeriksaan. Pengetahuan tentang lokasi tumor dan defisit neurologis yang ditimbulkannya penting untuk diketahui, seperti yang ditampilkan dalam tabel 3. (Amidei C et al, 2015)

**Tabel 3. Korelasi anatomis deficit motoric fokal**

Deficit motoric fokal	Korelasi anatomis
Hemiparesis atau hemiplegi	Lobus frontal: korteks motoric primer, korteks premotor (presentral), atau korteks suplemen motoric
	Thalamus
	Kapsula internal
	Batang otak
Apraksia	Lobus frontal: korteks suplemen motoric atau korteks premotor
	Korpus kalosum
Inkoordinasi	Serebelum
	Ganglia basal
	Batang otak
Ataksia	Serebelum
	Lobus parietal
	Thalamus
Gangguan gait	Lobus frontal: korteks motoric primer, korteks premotor, atau korteks suplemen motoric
	Thalamus
	Kapsula Internal
	Serebelum
	Ganglia basal
	Lobus parietal
	Batang otak
Hilangnya gerakan eksekutif kompleks	Korteks premotor atau korteks suplemen motoric
	Lobus frontal: korteks motoric primer, korteks premotor (presentral), atau korteks suplemen motoric
	Thalamus
	Kapsula internal
	Batang otak

Defisit motorik seringkali lebih terlihat pada kasus tumor ganas seperti pada glioblastoma. Beberapa faktor berkontribusi terhadap deficit motoric, diantaranya:

1. Jaras motorik yang terganggu akibat tumor atau karena inflamasi akibat tatalaksana. Tindakan operasi maupun nekrosis akibat terapi radiasi dan



kemoterapi dapat menyebabkan deficit motoric fokal. Agen kemoterapi yang dikaitkan dengan terjadinya kelemahan otot adalah kemoterapi berbahan dasar antrasiklin serta penggunaan kortikosteroid jangka panjang,

2. Tumor induced systemic response yang dimediasi oleh tumor necrosis factor-alpha dan sitokin lainnya dari sel tumor dapat menyebabkan kelemahan otot.
3. Faktor lainnya seperti gangguan nutrisi dan efek samping pengobatan dapat menyebabkan gejala kelemahan motoric umum (generalized muscle weakness) (Amidei et al, 2015)

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan pertama kali adalah CT scan kepala kontras atau MRI kepala dengan kontras. Pada MRI kepala, GBM tampak sebagai lesi yang hipointens hingga isointens, dengan penyangatan pola cincin (ring-pattern) pada gambar T1 menyangat gadolinium, dan hiperintens pada T2 dan FLAIR. Lesi dapat fokal, multifokal, atau difus (gliomatosis serebri).

Selain gangguan motoric, deficit neurologis lain yang seringkali menjadi keluhan utama adalah kejang. Kejadian kejang pada tumor bervariasi tergantung jenis tumor. Pada low grade glioma (glioma derajat rendah), kejang terjadi pada 60-85% kasus. Pada Glioblastoma, kejang dijumpai pada 30-60% kasus.(Kerkhof et al, 2013)

Terjadinya kejang dipengaruhi pula oleh lokasi anatomis. Tumor yang terletak pada lobus temporal dan insula memiliki risiko terjadi kejang yang lebih besar. Jenis kejang berbeda-beda tergantung pada jenis tumor. Pada 70% kasus low grade glioma, kejang yang terjadi adalah tipe secondary generalized seizure. Epilepsi

refraktorik terjadi pada low grade glioma yaitu pada 30-35% kasus. Kejadian kejang yang rekuren dan makin lama makin berat lebih banyak terjadi glioblastoma. (Kerckhof et al, 2013)

Low grade glioma mencakup 15% dari seluruh glioma. Kejang terlihat pada 65-85% kasus dan biasanya pd 70-90% kasus, kejang menjadi gejala klinis pertama. Tipe kejang tersering adalah simple generalized seizure pada 69.7%, simple partial pada 23.7% kasus, dan complex partial pada 6.6% kasus. Lokasi tumor tersering pada pasien dengan kejang adalah 37% di temporal (sekitar 25% di insula) dan 71% di frontal (dengan 27%nya di sensorimotor area/SMA). Lokasi tumor di midline jarang menyebabkan kejang. Subtype glioma memiliki predileksi lokasi yang berbeda pula. Seperti pada astrositoma dengan epilepsy, predileksi terutama di temporal/ insula. Namun pada oligodendroglioma dengan epilepsy, predileksi tumor ada pada lobus frontal. (Kerckhof et al, 2013)

Bila dikaitkan dengan kejang yang tidak terkontrol pre-operatif, faktor-faktor yang biasanya menentukan adalah bentuk kejang yang simple focal, lokasi di temporal, dan durasi yang lebih lama sejak onset kejang. Setelah dilakukan operasi, sebanyak 65-70% mengalami bebas kejang, diantaranya 74% adalah kasus kejang umum/ campuran tipe kejang umum dan fokal, sebanyak 53% bentuk simple partial, dan 63% diantaranya adalah complex partial. (Kerckhof et al, 2013)

GBM mencakup 80% dari High grade glioma, dimana 20%nya adalah anaplastic astrositoma grade III. Rerata usia adalah 60 tahun. Epilepsy ditemukan pada 30-62% kasus, dimana dua pertiga diantaranya muncul sebagai gejala pertama saat

datang. Jenis kejang adalah 38% fokal, 40% secondary generalized seizure, sebanyak 14.4% adalah kejang parsial dan generalized. Status epileptikus dijumpai pada 12% kasus. (Kerkhof et al, 2013)

Biologi molekuler berkaitan pula dengan kejadian kejang. Penelitian sebelumnya menemukan kaitan antara mutasi enzim IDH 1 dengan kesintasan jangka panjang pada low grade glioma. Pada oligodendroglioma, adanya delesi pada 19q menunjukkan kejangnya akan lebih terkontrol dibandingkan dengan tanpa delesi. Ditemukannya oligodendroglioma dengan Ki67 secara negative berhubungan dengan terkontrolnya kejang. Pada astrocitoma grade II, dapat dijumpai mutasi IDH1 dan 2 (mutasi pada R132 dan R172) pada 70-80% kasus low grade glioma. Hal ini akan menyebabkan terbentuknya 2-hydroxylglutarate yang memiliki struktur serupa dengan glutamate. Akibatnya, terjadi aktivasi NMDA, yang kemudian akan mengaktifkan m-TOR, P13K/AKT dan MAPK. Hal ini memicu proliferasi sel dan pertumbuhan tumor.<sup>21</sup>

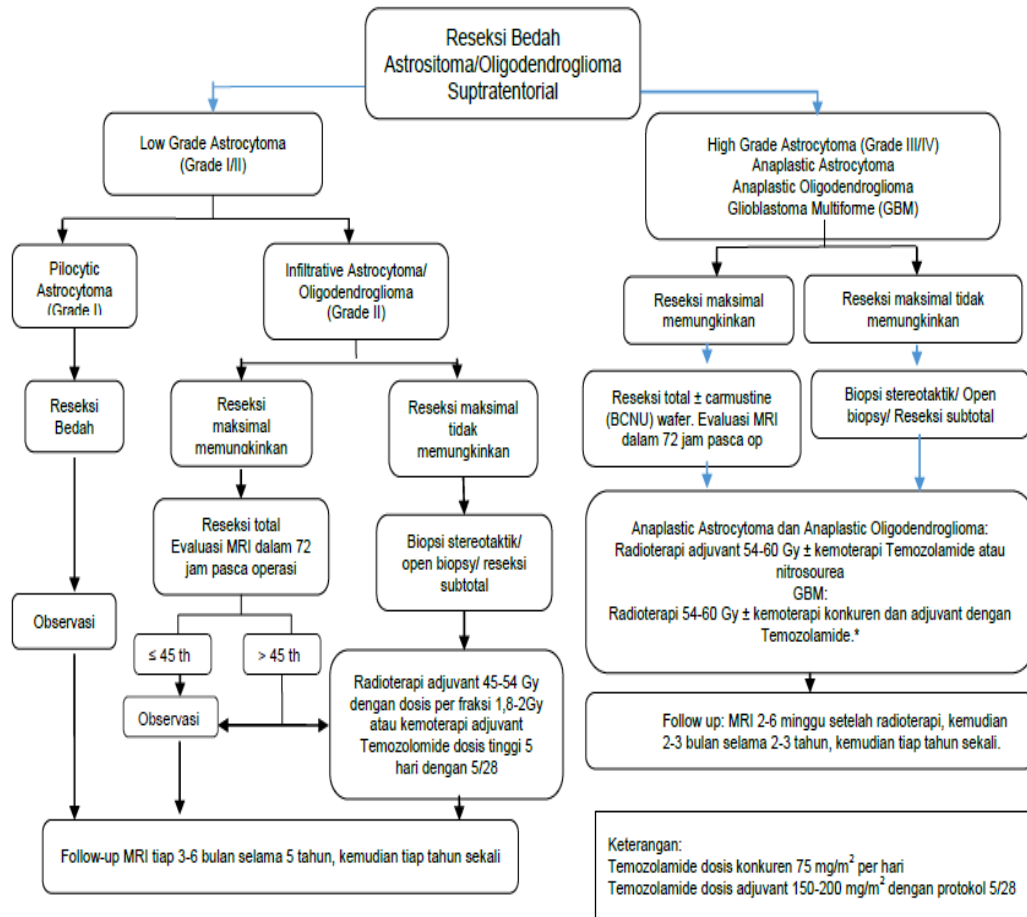
Mutasi IDH dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik. Tumor dengan mutasi IDH biasanya berlokasi di frontal, dan memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk mengalami kejang sebagai gejala awal. (Kerkhof et al, 2013)

Magnetic resonance spectroscopy (MRS), MR perfusion, dan F18-fluorodeoxyglucosepositron emission tomography (FDG-PET) merupakan modalitas imaging yang lebih canggih yang dapat membantu menunjukkan kecepatan metabolik yang bervariasi serta respon terapeutik. Pemeriksaan ini dapat

bermanfaat dalam membedakan rekurensi tumor dari nekrosis akibat radiasi.(Adamson, 2009).

### **II.1.6 Tatalaksana**

Tatalaksana glioma bergantung pada grade WHO. Glioma grade I merupakan tumor jinak dan seringkali dapat disembuhkan dengan reseksi total tumor. Glioma grade II-IV paling sering dijumpai pada dewasa dan seringkali berkembang dari low grade glioma (LGG) menjadi high grade glioma (HGG).(Claus E, 2015) Tatalaksana glioma grade II-IV bersifat multimodalitas, mencakup pembedahan, radiasi, kemoterapi dan penggunaan monoclonal antibody yang sedang terus dikembangkan saat ini. Secara umum alur tatalaksana pasien glioma tergambar secara skematik sebagai berikut (Gambar 2). (PNPK, 2017)



**Gambar2.** Algoritma Tatalaksana Glioma (PNPK, 2017)

Uji klinis tentang GBM sudah sangat banyak dan bervariasi dengan berbagai laporan klinis dan modalitas terapi, sehingga ringkasan dan interpretasi seringkali sulit dibuat. Uji klinis acak pada tahun 1960-an menunjukkan bahwa terapi radiasi merupakan terapi ajuvan postpembedahan pertama yang menunjukkan efikasi selama 1960 hingga awal 1970, dimana status fungsional dapat dilipatgandakan dari 4-6 bulan menjadi 10-11 bulan. Whole brain radioterapi dengan cepat menjadi standar tatalaksana. Meskipun demikian, beberapa struktur neural, seperti apparatus optik, cukup sensitif terhadap radioterapi, sehingga membatasi jumlah radioterapi yang dapat ditolerir. Radioterapi dibatasi untuk pasien berusia lebih dari 3 tahun karena bayi baru lahir sangat sensitif terhadap radioterapi. (PNPK, 2017)

## **Pembedahan**

Sebagian besar tumor GBM dijumpai pada lobus frontal pada kompartemen supratentorial sehingga deficit neurologis motoric seringkali dijumpai. Glioma dapat ditemukan pada semua daerah kortikal lainnya dengan frekuensi lebih kecil termasuk juga area serebelum, batang otak dan medula spinalis. (Larjavaara, 2007)

Sebagian besar sel-sel neoplastik dijumpai pada tumor bed dan dalam radius 2cm dari tepi tumor yang menyangat.

Terdapat beberapa pertimbangan dalam melakukan pembedahan pada pasien glioma. Usia memberikan peranan yang penting dikarenakan semakin muda usia pasien, prognosis semakin baik pada suatu penelitian ditemukan bahwa perubahan KPS pre dan post pembedahan akan lebih baik pada usia kurang dari 40 tahun. (Zhang J et al, 2017)

Ukuran tumor kurang dari 5cm memiliki prognosis yang lebih baik. Tumor yang besar tentu akan menyulitkan operasi. Pasien yang dilakukan reseksi parsial pada penelitian juga diytemukan memiliki keluaran yang lebih baik dibandingkan pengangkatan secara keseluruhan terutama apabila tumor hanya sebagian mengenai daerah fungsional. Meskipun demikian, masih terdapat kontroversi apakah reseksi yang ekstensif akan memberikan hasil yang lebih baik. Pada penelitian oleh Zhang dkk tahun 2017 ditemukan bahwa tumor yang terletak pada area fungsional, pasien akan mengalami perubahan KPS yang lebih besar setelah dilakukan reseksi konservatif. Oleh karena itu, pada kasus denga tumor di area fungsional, perlu

dilakukan reseksi yang terbatas namun aman, dan bermanfaat untuk mengkonfirmasi diagnosis histologis tumor tersebut. (Zhang J et al, 2017)

## **Kemoterapi**

Kemoterapi telah menunjukkan perkembangan yang tidak banyak sejak tahun 1970. Metaanalisis yang melihat berbagai regimen kemoterapi heterogen menunjukkan keuntungan status fungsional sebanyak 1-2 bulan saja. Oleh karenanya, bila dikombinasi dengan operasi dan radioterapi, kemoterapi menunjukkan perbaikan status fungsional rerata sebanyak 14 bulan.

Meskipun banyak agen kemoterapi yang diteliti, hanya 2 agen yang berhasil masuk menjadi standar terapi bagi GBM yang baru terdiagnosis dan rekuren: Gliadel dan temozolamide (TMZ), dimana masing-masing agen tersebut meningkatkan status fungsional sebanyak 2 bulan. TMZ merupakan derivat imidazotetrazine dari alkylating agent dacarbazine. Zat ini dikonversi pada sirkulasi sistemik pada pH fisiologis menjadi zat aktif monomethyl triazone imidazole carboxamide (MTIC). Zat ini memiliki aktivitas antineoplastik yang terjadwal dengan cara mengganggu replikasi DNA. Seperti halnya kemoterapi GBM sebelumnya, zat ini bekerja secara nonspesifik pada sel yang cepat membelah, namun dapat melewati sawar darah otak dengan toksisitas lebih kecil. TMZ harus diberikan secara konkomitan dengan radioterapi pada  $75\text{mg}/\text{m}^2$  per hari diikuti dengan  $200\text{mg}/\text{m}^2$  selama 5 hari setiap 4 minggu selama total 6 bulan. Pasien dengan metilasi MGMT yang menunjukkan resistensi alkylating agents akan berspon lebih baik terhadap TMZ. Efikasi kombinasi BCNU/ Carmustine/ Gliadel dan TMZ belum diketahui, demikian juga

belum ada uji klinis yang secara konsisten menunjukkan keuntungannya diberikan sebelum radioterapi.

Kemoterapi dengan temozolamide (TMZ) menunjukkan manfaat terutama pada HGG, namun belum dapat dipastikan benar-benar bermanfaat pada LGG. (Stege et al 2005, Brada 2003, Kesari 2009, Okcu MF 2004, Quinn JA 2003, Tosoni A 2008) Pada LGG, tidak ada RCT yang membandingkan TMZ dengan obat lainnya. Studi terakhir yang membandingkan terapi radiasi dengan atau tanpa procarbazine, CCNU dan vinkristin (PCV) menunjukkan bahwa terdapat perbaikan pada progression-free (remisi) dan kesintasan dengan penambahan PCV, namun hal ini secara ironis jarang digunakan selama satu decade terakhir untuk mentatalaksana LGG. (Bruckner J, 2014) Tidak ada studi yang secara komprehensif menilai faktor prediktif atau prognostik untuk LGG yang mengkombinasi informasi histologi, biologi molekuler dan tatalaksana.

### **Antibodi Monoklonal**

Pada awal tahun 1900, Paul Erlich merupakan orang pertama yang menentang penggunaan antibody monoklonal yang ditargetkan pada tumor. Perkembangan selanjutnya menunjukkan kemajuan teknologi, sehingga memungkinkan produksi monoklonal antibody manusia. Salah satu cara untuk menghambat sinyal yang dimediasi EGFR adalah menghambat ligan dengan reseptor EGFR. Terhambatnya ligan binding ke reseptornya dapat menormalkan pertumbuhan sel, menginduksi apoptosis, dan meningkatkan kerentanan tumor terhadap zat kemoterapi. Antibodi monoklonal yang diarahkan ke EGFR wild type dan  $\Delta$ EGFR



telah dikembangkan sebagai salah satu alternative pengobatan pada GBM. Terapi antibody yang paling pesat dikembangkan adalah cetuximab, yang menghambat transduksi sinyal EGFR-mediated dengan menghambat ikatan ligand an dimerisasi EGFR. Saat ini uji klinis fase I/II yang menguji efek radioterapi, TMZ, cetuximab untuk pasien GBM sedang berjalan. Antibodi monoclonal lainnya yang sedang dalam tahap uji klinis adalah panitumumab (fase II) dan nimotuzumab (fase III) yang memiliki fungsi serupa dengan cetuximab. (Taylor T, 2012)

Beberapa zat terapi yang menargetkan EGFR menunjukkan potensial yang besar. Meskipun demikian, hal ini tidak serta merta menunjukkan hasil yang baik. Adanya resistensi terapi baik yang diturunkan maupun didapat disinyalir menjadi penyebab. Resistensi terhadap EGFR TKIs (Tyrosine Kinase Inhibitors) dijumpai pada banyak kasus, dimana respon positif hanya dijumpai pada 25% kasus yang diterapi dengan erlotinib. Dikatakan adanya  $\Delta$ EGFR dengan PTEN yang intak merupakan penanda molekuler sensitivitas glioma terhadap TKIs, namun banyak tumor yang memiliki gambaran seperti ini pun hanya menunjukkan respon sebagian terhadap TKIs atau bahkan resisten. Beberapa teori lain adalah akuisisi mutasi titik (point mutation) EGFR sekunder, ko-aktivasi dan atau overekspresi Receptor Tyrosine Kinase (RTKs), serta up-regulation pompa efflux dari obat. Beberapa mekanisme ini telah diketahui pada Non Small Cell Lung Carcinoma dan kanker payudara, namun pada glioma mekanisme resistensinya yang unik belum sepenuhnya dipahami. GBM mampu meloloskan diri dari kebutuhan akan fungsi reseptor dengan mengaktivasi jalur kompensasi alternative saat diberikan TKIs. (Taylor T, 2012)

### **II.1.7 Prognosis**

Prognosis pasien dengan glioblastoma, sangat dipengaruhi beberapa faktor, diantaranya: ukuran tumor, lokasi tumor, tatalaksana yang diberikan, usia saat pertama kali didiagnosis, *Karnofsky Performance Score* (KPS) saat pertama kali datang, gambaran histologis, dan faktor genetik molekular. (Walid MS, 2008)

Studi populasi menunjukkan bahwa status fungsional baik pasien yang baru terdiagnosis GBM adalah 17-30% setelah 1 tahun, dan hanya 3-5% setelah 2 tahun, meskipun dengan akses yang baik terhadap modalitas terapi. Metaanalisis uji klinis menunjukkan bahwa angka status fungsional baik dalam 2 tahun dapat mencapai 13-26%. Angka status fungsional tidak berbeda antara pria dan wanita, namun lebih tinggi pada pasien yang lebih muda. Angka status fungsional baik dalam 5 tahun adalah 13% untuk usia 15-45 tahun, dan hanya 1% untuk yang berusia 75 tahun. (Walid MS, 2008)

Penelitian menunjukkan beberapa korelasi molekular dengan status fungsional yang lebih baik, seperti pada ekspresi O-6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) hipermetilasi. Namun, belum ada satu biomarker yang telah diterima secara umum sebagai faktor prognostik, meskipun pasien dengan mutasi IDH1 dan IDH2 memiliki prognosis yang lebih baik. Banyak analisa yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara klinis dan faktor molekular, kecuali untuk mutasi IDH1, dimana mutasi menunjukkan status fungsional yang lebih baik bagi pasien dengan GBM primer atau sekunder. Faktor prognostik baik lain adalah usia muda dan skor Karnofsky Performance Status (KPS) awal. Usia dan KPS menunjukkan faktor prognostik primer pada analisis multivariat Radiation Therapy

Oncology Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer prognostic classes.(Adamson, 2009)

## **II.2 Mutasi IDH, Metilasi MGMT dan EGFR**

### **II.2.1 Mutasi IDH dan Perubahan fungsi IDH**

Sementara banyak perubahan genetic pada glioma telah diketahui sejak lama, berbagai teknologi baru telah memberikan kesempatan analisis genetic dan epigenetic pada sampel glioma yang lebih besar, sehingga memunculkan penemuan baru pada beberapa tahun terakhir. Salah satu diantaranya yang memeberikan makna besar bagi klinis dan observasi adalah ditemukannya IDH 1 dan 2. Berbagai data menunjukkan bahwa mutasi gen ini memainkan peranan penting pada gliomagenesis, memiliki dampak yang besar pada biologi tumor, dan juga memiliki kepentingan klinis dan prognostic. .(Mellai M, 2013)

Pada tahun 2008, sebuah kolaborasi multi-group menilai sekuensi lebih dari 20000 gen pada 22 kasus GBM dan menemukan bahwa terdapat mutase titik pada gen metabolic IDH1 pada 12% sampel yang dianalisis. Studi lebih lanjut menemukan bahwa mutasi ini terjadi pada hampir 80% glioma grade II-III dan GBM sekunder (Marumoto T, 2012). Mutasi pada IDH2 telah diidentifikasi pada glioma, meskipun kejadiannya lebih sedikit dan terjadi biasanya pada tumor yang memiliki gen IDH1 yang intak. Semua mutasi IDH1 pada glioma diketahui terjadi pada asam amino residu 132 (ekson 4 pada kodon 132), dengan sebagian besar diantaranya (85-90%) mengandung heterozygous *missense mutation* arginine menjadi histidine (R132H).

Sisanya (10%) terjadi perubahan arginine menjadi sistein (R132C pada 4,7%), menjadi glisin (R132G pada 2,1%), dengan serin (R132S pada 1,7%), dengan leusin (R132L pada 0,8%) dan dengan glutamin (R132Q pada 0,3%).<sup>38</sup> Mutasi IDH2 terjadi pada residu analog asam amino 172 (R172). Baik mutasi IDH 1 dan 2 terletak pada situs aktif enzim dan kritis dalam ikatan isositrat. Mutasi ini yang terjadi pada awal gliomagenesis mengubah fungsi enzim sehingga menyebabkannya memproduksi 2-hydroxuglutarat yang merupakan suatu onkometabolit dan tidak menghasilkan NADPH. (Mellai M, 2013)

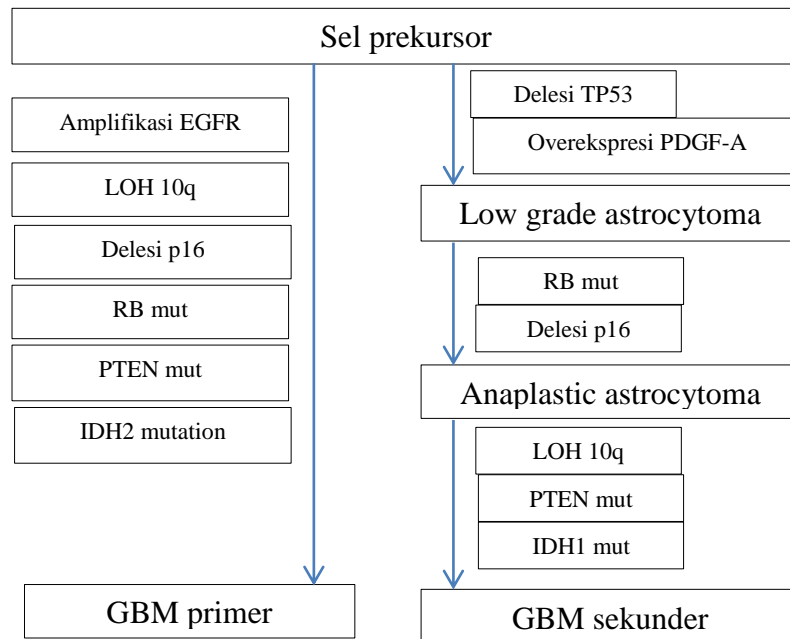
Lima gen mengkode tiga isozim katalitik IDH, yaitu IDH1, IDH2 dan IDH3. IDH1 dan 2 membentuk homodimer, sedangkan IDH3 membentuk heterotetramer yang mengandung dua alfa, satu beta, dan satu subunit gamma. IDH 3 berfungsi dalam siklus Krebs untuk mengkonversi isositrat menjadi alfa ketoglutarate dan NAD<sup>+</sup> menjadi NADH. (Mellai M, 2013)

Protein IDH1 dan IDH2 dalam sitosol dan mitokondria mengubah NADP<sup>+</sup> menjadi NADPH dengan cara mengkatalisasi dekarboksilase oksidatif isositrat menjadi  $\alpha$ -ketoglutarate ( $\alpha$ -KG) diluar siklus Krebs. Zat ini akan berikatan dengan enzim spesifik  $\alpha$ -KG dan memungkinkan regulasi metilasi dan demetilasi gen (sebagai regulasi DNA on off switch). Selain itu NADPH berfungsi untuk menangkal *reactive oxygen species* (ROS) sehingga melindungi sel dan memungkinkan perbaikan kerusakan oksidatif selular. (Mellai M, 2013)

Mutasi IDH menginaktivasi kemampuan protein untuk berikatan dengan isositrat dan menghilangkan aktivitas katalitik normal. akibatnya, terjadi pengurangan kadar

$\alpha$ -KG dan NADPH, yang merupakan kofaktor penting yang diperlukan dalam memelihara kadar glutathion tereduksi (GSH) untuk melawan ROS. Mutasi pada IDH menyebabkan kadar  $\alpha$ -KG menurun dan digantikan oleh 2-hydroxyglutarate (2-HG), yang dapat berikatan dengan enzim spesifik  $\alpha$ -KG namun tidak dapat memberikan sinyal demetilasi DNA dan histon. Hal ini menghambat diferensiasi seluler, dan mengakibatkan akumulasi sel imatur. Selain itu, reaksi kimia yang mengubah  $\alpha$ -KG menjadi 2-HG menggunakan NADPH dan mengubahnya menjadi NADP<sup>+</sup>. Hal ini meningkatkan kadar hypoxia-induced factor-1  $\alpha$  (HIF-1  $\alpha$ ). NADPH terutama dihasilkan oleh glucose 6-fosfat dehydrogenase (G6PDH), malate dehydrogenase, dan IDH. Apabila terdapat paparan terhadap reactive oxygen species (ROS), sel dengan kadar IDH rendah menjadi lebih sensitif terhadap kerusakan oksidatif. Studi-studi ini menunjukkan bahwa IDH selain merupakan enzim paling utama pada siklus asam sitrat, ia juga mempunyai fungsi dalam menjaga redoks selular sehingga memiliki peranan penting dalam pertahanan selular terhadap stress oksidatif. (Mellai M, 2013)

IDH sampai saat ini diketahui mempengaruhi prognosis glioma. Meskipun demikian, berbagai penelitian menunjukkan kontroversi dimana sebagian diantaranya menyebutkan peran IDH kecil dalam menentukan status fungsional atau harapan hidup pada pasien glioma. (Cohen A, 2013)



**Gambar 3.** Alterasi molekuler antara GBM primer dan sekunder (Marumoto T and Saya H, 2012)

Peran IDH dan perubahan molekuler lainnya pada pathogenesis glioblastoma primer dan sekunder ditampilkan pada Gambar 3.

## II.2.2 Metilasi MGMT dan EGFR

MGMT merupakan gen yang berfungsi pada reparasi DNA. MGMT merupakan salah satu tumor suppressor gene yang banyak diteliti karena potensinya sebagai penentu terapi dan prediktif prognosis. (Rivera A, et al, 2010)

Pada siklus sel normal, MGMT berperan dalam mereparasi DNA. Kemampuan ini mencegah agar DNA yang defektif atau rusak dapat diperbaiki. MGMT disebut juga suicidal enzyme dikarenakan setelah mengikat grup alkil, protein MGMT yang teralkilase akan mengalami degradasi dengan proses ubiquitinisasi.

Apabila terdapat gangguan pada gen MGMT, seperti pada kasus epigenetic silencing of MGMT dengan cara metilasi pada CpG islands di daerah promotor, hal ini akan menyebabkan hilangnya transkripsi gen dan ekspresi protein. Hilangnya ekspresi protein MGMT akan menyebabkan menurunkan reparasi DNA serta retensi grup alkil, sehingga agen kimia seperti carmustine (BCNU), lomustine (CCNU), dan temozolamide memiliki efikasi yang lebih besar pada tumor dengan hipermetilasi MGMT. (Rivera A, et al, 2010)

EGFR merupakan glikoprotein transmembran, yang berada di permukaan sel. EGFR memiliki 3 domain, yaitu ekstraselular ligan binding domain, transmembran domain, serta intraselular tyrosine kinase katalitik domain. EGFR berfungsi untuk transmisi informasi dari ekstraselular ke intraselular melalui pembentukan ATP alpha phosphatase, fosforilasi melalui P13K, Akt, Ras, MAPK, sehingga menginduksi divisi sel. Mutasi EGFR dapat menjadi onkogen, sehingga terjadi pembelahan sel terus menerus meskipun tidak ada growth factor ligan. Pada GBM, dapat terjadi overekspresi dan overekspresi EGFR. (Liffers K, 2015, Taylor T, 2012)

Skrining genetik pada GBM telah menunjukkan bahwa perubahan genetik tersebar di seluruh genom dan mempengaruhi berbagai kromosom. Beberapa lokasi yang umumnya mengalami delesi adalah area pada 1p, 6q, 9p, 10p, 10q, 13q, 14q, 15q 17p,18q, 19q, 22q, dan Y. Hilangnya gen pada lokasi-lokasi ini menyebabkan hilangnya gen supresor tumor spesifik dengan efek langsung pada gliomagenesis. Beberapa delesi ini juga menyebabkan instabilitas gen yang berkembang pada sel

tumor. Hilangnya heterozigositas pada kromosom 10 merupakan perubahan genetik yang paling sering terjadi pada GBM, terjadi pada 60-80% kasus. Ekspresi gen karena perubahan genetik di tingkat genomik pada GBM terlihat sebagai duplikasi seluruh kromosom, overekspresi intrakromosom pada alel spesifik, overekspresi ekstrakromosom (seringkali dalam bentuk double minutes (dmns), dan aktivasi mutasi. Peningkatan ekspresi gen ini terjadi lebih jarang dibandingkan dengan hilangnya ekspresi gen. Kejadian onkogenik yang paling sering terjadi adalah overekspresi gen EGFR pada kromosom 7, seringkali dalam bentuk dmns. (Parsons DW, et al, 2008)

Gliomagenesis juga melibatkan kesalahan pada replikasi DNA, perbaikan DNA, segregasi kromosom, dan perubahan berbagai kaskade sinyal yang tidak secara langsung akibat mutasi genetik. Kumpulan perubahan genetik dan selular memberikan dampak pada 'mutator phenotype' bagi sel glioma. Yang utama dari mutator phenotype adalah mekanisme reparasi DNA. Terdapat setidaknya 4 jalur reparasi DNA yang tidak dijumpai pada GBM, termasuk nucleotide excision repair, base excision repair, mismatch repair, dan direct reversal of lesions in recombination. Salah satu studi menunjukkan peningkatan kadar enzim MGMT untuk reparasi DNA merupakan salah satu gambaran pada GBM. MGMT secara spesifik menyingkirkan grup promutagenik alkil dari posisi O-6 guanin pada DNA. MGMT melindungi sel dari karsinogenesis yang diinduksi oleh agen yang mengalkilasi. Aduksi pada reparasi O-6-alkylguanine oleh sel-sel tumor menyebabkan resistensi obat, dikarenakan hal itu menyebabkan berkurangnya sitotoksitas agen kemoterapi alkilasi. Hilangnya ekspresi MGMT dapat



disebabkan oleh metilasi promotor CpG islands, yang telah ditemukan pada glioma. (Sajad H, 2015, Mueller W, 2002)

### **II.3 Penilaian Status Fungsional**

Prognosis pasien glioma diketahui dipengaruhi oleh status fungsional awal pasien. Meskipun demikian, rekurensi tidak selalu berkaitan dengan kesintasan pasien (*overall survival*). Status fungsional pada follow up setelah tatalaksana juga tidak selalu sejalan dengan kesintasan. Penelitian klinis terandomisasi (RCT) menemukan bahwa terapi radiasi memperpanjang waktu rekurensi namun tidak memperpanjang kesintasan (Karim, 1996, Kiebert 1998, Shaw 2002, Van den Bent 2005), bahkan dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup dan kognitif pasien. (Kiebert 1998, Aaronsen 2011, Correa 2008, Mainio 2006) Oleh karena itu, penilaian status fungsional pasien selama menjalani pengobatan penting menjadi perhatian untuk memastikan kualitas hidup pasien tetap terjaga dengan baik.

Status Fungsional pasien dengan kanker seringkali dinilai menggunakan system skoring yang dikenal dengan Karnofsky Performance Status (KPS), dimana KPS mengukur performa pasien pada 3 domain, yaitu

1. Level aktivitas
2. Kemampuan untuk bekerja
3. Kemampuan untuk merawat diri sendiri (Marina, 2011)

Kemampuan pasien untuk menjalani aktivitas sehari-hari diskalakan dalam 11 tingkatan. Skor dimulai dari 0 yaitu pada pasien yang meninggal, hingga 100 yaitu pasien dapat menjalankan aktivitas normal. KPS sudah ada sejak tahun 1984 dan

banyak divalidasi kegunaannya dalam berbagai kondisi keganasan, penyakit dengan sekuele tinggi seperti stroke, pasien yang menjalani rehabilitasi akibat penyakit kanker dan kondisi paliatif lainnya. (Schag, 1984) KPS ditunjukkan pada tabel 4.

**Tabel 4. Skala Karnofsky Performance Status**

Mampu menjalankan aktivitas normal dan bekerja; tidak membutuhkan perawatan khusus	100	Normal tanpa keluhan; tidak ada tanda-tanda penyakit
	90	Mampu menjalankan aktivitas normal; gejala atau tanda penyakit minor
	80	Aktivitas normal dengan upaya; terdapat sedikit gejala dan tanda penyakit
Tidak mampu bekerja; mampu melaksanakan sebagian besar aktivitas sehari-hari; membutuhkan bantuan dengan derajat yang bervariasi	70	Mampu merawat diri; tidak mampu menjalankan aktivitas normal atau melaksanakan kerja aktif
	60	Membutuhkan bantuan di saat-saat tertentu, namun mampu menjalankan sebagian besar kebutuhannya sendiri
	50	Membutuhkan banyak bantuan dan seringkali memerlukan perawatan medis
Tidak mampu merawat diri sendiri; membutuhkan perawatan rumah sakit; penyakit memburuk dengan cepat	40	Difabel; membutuhkan perawatan khusus dan pertolongan
	30	Sangat difabel; memerlukan perawatan rumah sakit meskipun tidak berat sampai ke kematian
	20	Sangat sakit; memerlukan perawatan rumah sakit; memerlukan terapi suportif aktif
	10	Kritis; fatal yang berkembang cepat ke kematian
	0	Kematian

Selain KPS, skoring lain yang lebih sederhana dan serupa dengan KPS adalah the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status. ECOG pertama kali dipublikasi pada tahun 1982 oleh ECOG yang saat itu dipimpin oleh Robert L. Comis, ECOG Performance Status ditampilkan pada tabel 5. (Oken M, 1982)

Meskipun telah digunakan secara luas serta sifatnya yang objektif, memiliki reliabilitas yang tinggi dan mudah diterapkan, kasus-kasus tumor otak memiliki karakteristik yang berbeda sehingga menyebabkan kesulitan pada saat menerapkannya pada kasus tumor otak Neuro-onkologis tidak jarang menemukan kasus dengan skor KPS rendah namun memiliki kesintasan yang panjang, dan sebaliknya pasien dengan skor KPS tinggi memiliki kesintasan yang singkat. Dalam 1-2 tahun terakhir, dibentuk suatu tim internasional dan multidisiplin yang dinamakan Response Assessment in NeuroOncology (RANO) working group, yang berupaya membentuk kriteria responsive baru terstandarisasi untuk kasus-kasus tumor otak. RANO working group menghasilkan skala yang dinamakan the Neurological Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scales. Skala NANO ditampilkan pada tabel 6. (Lee J, et al. 2018)

**Tabel 5. ECOG Performance Status**

Dearajat	ECOG Performance Status
0	Sepenuhnya aktif, mampu menjalankan aktivitas sebelum sakit tanpa restriksi
1	Terdapat restriksi aktivitas fisik yang berat namun dapat melakukan pekerjaan ringan seperti pekerjaan rumah ringan, pekerjaan kantor
2	Dapat beraktivitas dan merawat diri, namun tidak mampu menjalankan pekerjaan; terjaga dan mampu mobilisasi pada lebih dari 50% waktu bangunnya
3	Mampu menjalankan aktivitas sehari-hari namun terbatas; sebagian besar (>50% dari waktu bangunnya) berada di tempat tidur atau kursi
4	Difabel total; tidak mampu merawat diri sendiri; terus menerus berada di tempat tidur atau kursi
5	Kematian

Total skor NANO adalah 23. Cut off yang membedakan kesintasan adalah 7. Ambang/ cut off ini memiliki sensitivitas 65%, spesifisitas 72% serta akurasi 77.8%. Studi oleh Lee dkk pada 2018 menemukan bahwa setelah skala KPS, ECOG dan NANO dibandingkan dalam memprediksi kesintasan pada awal diagnosis glioblastoma dan dilakukan analisis multivariate, maka hazard ratio secara berturut-turut adalah 2.502, 1.691, dan 2.763. Hal ini menunjukkan bahwa skala NANO merupakan metode yang lebih kuat dalam memprediksi prognosis pasien glioma saat diagnosis dibandingkan KPS. KPS juga memiliki kemampuan prediksi yang lebih baik dibandingkan ECOG.

**Tabel 6. The Neurological Assessment of Neuro-Oncology Scale**

Domain	Skor	Fungsi
Gait	0	Normal
	1	Abnormal namun berjalan tanpa bantuan
	2	Abnormal dan membutuhkan bantuan (dibantu, tongkat, walker)
	3	Tidak mampu berjalan
Kekuatan	0	Normal
	1	Terdapat gerakan namun kalah saat diberikan tahanan
	2	Terdapat gerakan namun tidak mampu menangkis tahanan
	3	Tidak terdapat pergerakan
Ataksia (ekstremitas atas)	0	Mampu melakukan finger to nose touch tanpa kesulitan
	1	Mampu melakukan finger to nose touch namun dengan kesulitan
	2	Tidak mampu melakukan finger to nose touch
Sensasi	0	Normal
	1	Menurun namun menyadari modalitas sensorik
	2	Tidak menyadari modalitas sensorik
Lapang pandang	0	Normal
	1	Inkonsisten atau hemianopsia parsial samar ( $\geq$ quadrantanopsia)
	2	Konsisten atau hemianopsia parsial yang jelas ( $\geq$ quadrantanopsia)
	3	Hemianopsia komplit
Kekuatan otot wajah	0	Normal
	1	Kelemahan ringan/menengah
	2	Kelemahan berat
Bahasa	0	Normal

	1	Abnormal namun dengan mudah dapat dimengerti oleh pemeriksa
	2	Abnormal dan sulit dimengerti oleh pemeriksa
	3	Abnormal. Bila verbal: tidak dimengerti oleh pemeriksa. Bila non-verbal berupa mutism atau afasia global
Derajat kesadaran	0	Normal
	1	Mengantuk (mudah dibangunkan)
	2	Somnolen (Sulit dibangunkan)
	3	Tidak dapat dibangunkan/ koma
Tingkah laku	0	Normal
	1	Perubahan ringan / sedang
	2	Perubahan berat