

GAMBARAN KLINIKOPATOLOGIK ASTROSITOMA HIGH GRADE

Erna Kristiani¹

¹Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan

Abstrak

Astrositoma merupakan glioma tersering. Tumor ini bisa mengenai dewasa dan anak-anak. *World Health Organization* (WHO) mengelompokkan astrositoma menjadi 4 *grade* berdasarkan karakteristik histologik. Astrositoma *high grade* terdiri atas astrositoma anaplastik (*grade* III) dan glioblastoma (*grade* IV).

Data Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) tahun 2001-2010 melaporkan kejadian astrositoma sebanyak 179 kasus atau sekitar 20% dari seluruh tumor intrakranial, astrositoma anaplastik ditemukan sebanyak 12 kasus, dan glioblastoma 42 kasus.

Seperti pada tumor otak lain, astrositoma *high grade* mengakibatkan gejala dan tanda gangguan neurologik fokal dan umum. Pemeriksaan radiologik pilihan adalah dengan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Astrositoma anaplastik memberikan gambaran *hypointense* pada T1 dan *hyperintense* pada T2 dengan efek massa yang bervariasi. Karakteristik glioblastoma pada MRI berupa lesi iregular menyangat kontras di sekeliling nekrosis sentral (*ring enhancement*) dan edema vasogenik luas di sekitar tumor.

Astrositoma anaplastik secara histopatologik dicirikan dengan atipia inti, peningkatan selularitas, serta aktivitas proliferasi yang nyata. Glioblastoma secara histopatologik serupa dengan astrositoma anaplastik, disertai adanya proliferasi vaskular dan/atau nekrosis. Astrositoma anaplastik dan khususnya glioblastoma mempunyai variasi gambaran histologik yang beragam, antara lain varian *small cell*, *granular cell*, *giant cell*, dan gliosarcoma.

Kata kunci: astrositoma anaplastik, glioblastoma, astrositoma *high grade*

pISSN: 1978-3094 • Medicinus. 2015;4(8):302-312

Pendahuluan

Astrositoma merupakan tumor otak primer yang sering terjadi pada dewasa dan anak-anak.¹ Data CBTRUS (*Central Brain Tumor Registry of the United States*) tahun 2004-2007 menyatakan angka kejadian sebesar 23,7% dari seluruh tumor intrakranial di Amerika Serikat, angka ini kedua terbanyak setelah meningioma (34,4%). Dibandingkan dengan glioma lain, seperti ependimoma (1,8%) dan oligodendroglioma (2,0%), astrositoma menduduki peringkat pertama.² Kejadian astrositoma di Departemen Patologi Anatomi RSCM tahun 2001-2010 sebanyak 177 kasus dari 892 kasus tumor intrakranial atau sekitar 20%. Jumlah tersebut juga lebih banyak jika dibandingkan dengan ependimoma (23 kasus) dan oligodendroglioma (14 kasus).

WHO mengelompokkan tumor astrositik menjadi 4 *grade* berdasarkan karakteristik histologik sebagai penentu penatalaksanaan dan prognosis pasien. Subependymal giant Cell astrocytoma (*grade* I) dan astrositoma Pilositik (*grade* I), serta pleomorphic

xanthoastrocytoma (*grade* II), astrositoma difus (*grade* II), dikelompokkan sebagai *low grade*. Astrositoma anaplastik (*grade* III) dan glioblastoma (WHO *grade* IV) dikelompokkan sebagai astrositoma derajat tinggi (*high grade*).

Astrositoma *high grade* merupakan keganasan yang sering menyebabkan kematian dengan tantangan terapeutik yang besar.⁶ Dengan kemajuan di bidang operasi, radioterapi dan kemoterapi, kelangsungan hidup pasien masih relatif rendah.⁷ Secara histopatologik, astrositoma *high grade* ditandai dengan proliferasi seluler tinggi dengan pleomorfisme dan atipia inti, pertumbuhan yang infiltratif dan difus, juga resisten terhadap apoptosis. Istilah lama “glioblastoma multiforme” menggambarkan variasi seluler yang sangat heterogen, gambaran tumor ini disertai nekrosis dan atau proliferasi mikrovaskular.

Diagnosis klinik, radiologik, serta histopatologik penting dalam penentuan prognosis dan penatalaksanaan optimal bagi pasien. Dalam makalah ini akan dipaparkan mengenai astrositoma *high grade* dari segi epidemiologi, patogenesis, klinik, radiologik dan variasi dari gambaran histologic diferensial diagnosis, dan penatalaksanaan serta prognosisnya.

Erna Kristiani (✉)
Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan
Jl. Boulevard Jend.Sudirman, Lippo Karawaci, Tangerang,
Indonesia. Tel: +62-21-54210130; Fax: +62-21-54210133;
Email: erna.kristiani@uph.edu

Epidemiologi

Data Departemen Patologi Anatomi RSCM tahun 2001-2010 melaporkan kejadian astrositoma anaplastik sebanyak 12 kasus. Puncak insidens tumor ganas ini adalah usia 40-45 tahun, rasio pria:wanita yaitu 1,31:1.⁴ Nilai tengah angka kelangsungan hidup pasien astrositoma anaplastik sekitar 2-3 tahun.

WHO tahun 2007 menyatakan bahwa glioblastoma merupakan tumor ganas otak paling sering terjadi dengan pertumbuhan cepat. Insidens tumor ini sekitar 60-75% dari tumor astrositik, dan merupakan 12-15% dari semua tumor intrakranial.^{1,8} Data di RSCM tahun 2001-2010 melaporkan kejadian glioblastoma sebanyak 42 kasus atau sekitar 23,5% dari seluruh tumor astrositik. Glioblastoma dapat terjadi pada semua kelompok usia, dengan puncak insidens usia 45-75 tahun. Rasio pasien pria:wanita di Amerika Serikat sebesar 1,26:1 dengan 2,96 kasus baru per 100.000 populasi per tahun. Di negara-negara Eropa dan Amerika Utara, insidens tumor ini berkisar antara 3-4 kasus baru per 100.000 penduduk per tahun. Nilai tengah angka kelangsungan hidup glioblastoma sekitar 1 tahun.⁸ Tumor ganas ini lebih sering terjadi pada ras kulit putih dibanding ras Afrika, Asia, ataupun Amerika Latin.

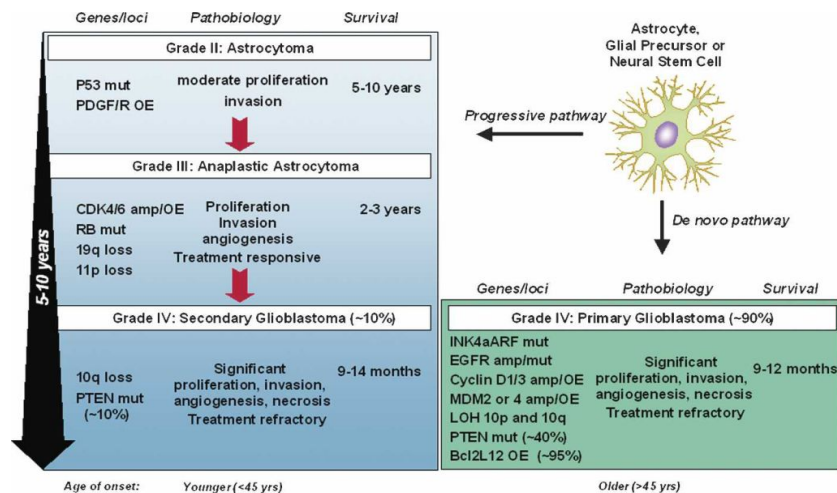
Patogenesis

Astrositoma tumbuh dari sel-sel stem neuroepitelial di daerah germinal seperti *subventricular zone* pada saat embrional atau setelah dewasa. Perkembangan sel-sel tumor ini dipengaruhi oleh aktivasi beberapa onkogen dan inaktivasi gen supresi tumor. Aktivasi onkogen dapat berupa amplifikasi dan ekspresi berlebih, sedangkan inaktivasi

gen supresi tumor terjadi akibat mutasi, kehilangan atau delesi. Onkogen yang berperan seperti *epidermal growth factor receptor* (EGFR) dan *platelet-derived growth factor* (PDGF), sedangkan gen supresi tumor yang berperan adalah p53.

Astrositoma anaplastik dapat tumbuh dari astrositoma difus (*grade II*) atau *de novo*, serta mempunyai kecenderungan untuk berkembang menjadi glioblastoma.⁸ Astrositoma anaplastik dapat berlanjut menjadi glioblastoma. Umumnya, perkembangan dari *low grade* menjadi *high grade* berhubungan dengan inaktivasi *tumor suppressor genes* dan *losses of heterozigosity* (LOH) tertentu.¹ Mutasi TP53 yang mengkode p53, ekspresi berlebih *Platelet-derived growth factor/receptor* (PDGF/R), hilangnya gen supresi tumor astrositoma anaplastik di kromosom 19 dan 11, amplifikasi gen EGFR (*epidermal growth factor receptor*), dan ekspresi gen VEGF (*vascular endothelial growth factor*) berakibat perkembangan menjadi glioblastoma.

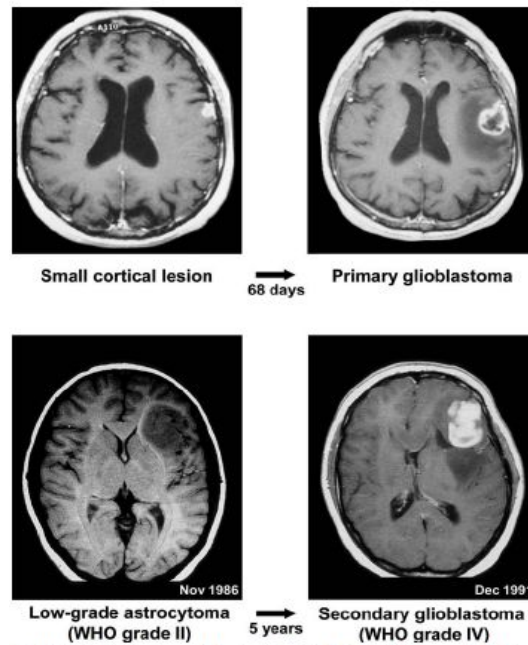
Glioblastoma dapat tumbuh secara *de novo* dari sisa sel-sel glia embrional atau sel punca (glioblastoma primer) dan transformasi maligna dari astrositoma *lower grade* atau astrositoma anaplastik (glioblastoma sekunder). Kedua sub tipe ini memiliki perbedaan dalam hal perubahan genetik dan gambaran klinis. Glioblastoma primer terutama terjadi pada usia tua dengan riwayat gejala klinis singkat dari beberapa minggu hingga beberapa bulan, pada sub tipe ini lebih sering terjadi ekspresi berlebih atau amplifikasi gen EGFR dan mutasi gen INK4aARF. Sedangkan glioblastoma sekunder mengenai dewasa muda dengan riwayat klinis yang lebih panjang dari beberapa bulan hingga beberapa tahun, sub tipe ini sering terjadi mutasi gen p53. (gambar 1)



Gambar 1. Penyimpangan Kromosomal dan Genetik terjadinya Astrositoma High Grade

Istilah glioblastoma primer dan sekunder pertama kali digunakan oleh Scherer pada tahun 1940. Glioblastoma primer berkembang cepat dengan riwayat klinis yang singkat umumnya kurang dari 3 bulan tanpa lesi prekursor ganas yang nyata sebelumnya. Glioblastoma primer terjadi pada pasien lebih tua, sekitar 62 tahun. Glioblastoma sekunder berkembang dari astrositoma difus atau

astrositoma anaplastik. Glioblastoma sekunder lebih jarang terjadi, hanya kurang dari 10% dari seluruh glioma dan khususnya menyerang pasien dengan usia yang lebih muda, sekitar 45 tahun. Waktu perkembangan dari astrositoma difus menjadi glioblastoma bervariasi antara kurang dari 1 tahun sampai lebih dari 10 tahun (gambar 2).



Gambar 2. Perkembangan Glioblastoma. Glioblastoma primer pada pasien usia 79 tahun, gambaran MRI dengan lesi kortikal kecil dan setelah 68 hari berkembang menjadi glioblastoma dengan edema perifokal dan nekrosis sentral (atas). Perkembangan glioblastoma sekunder dari astrositoma *lower grade* relatif lebih lama dibanding pada glioblastoma primer (bawah).⁸

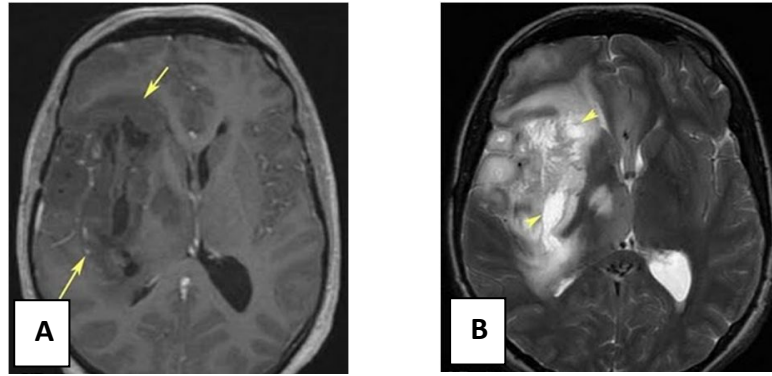
Gambaran Klinis

Seperti pada tumor otak yang lain, astrositoma *high grade* dapat mengakibatkan gejala dan tanda gangguan neurologik fokal dan umum. Beberapa pasien sebelumnya memiliki riwayat astrositoma difus disertai peningkatan gangguan neurologik dan kejang. Gejala neurologik umum timbul akibat peningkatan tekanan intrakranial, seperti sakit kepala, muntah, dan gangguan penglihatan. Gejala neurologik fokal bervariasi sesuai dengan lokasi, ukuran tumor, dan struktur otak yang terkena seperti afasia, gangguan motorik atau sensorik. Pasien dengan tumor di lobus frontal dapat mengalami perubahan perilaku dan kepribadian, sedangkan tumor di lobus temporal dapat menyebabkan halusinasi olfaktori. Glioblastoma yang melibatkan korteks motorik dapat mengakibatkan kejang tonik-klonik.

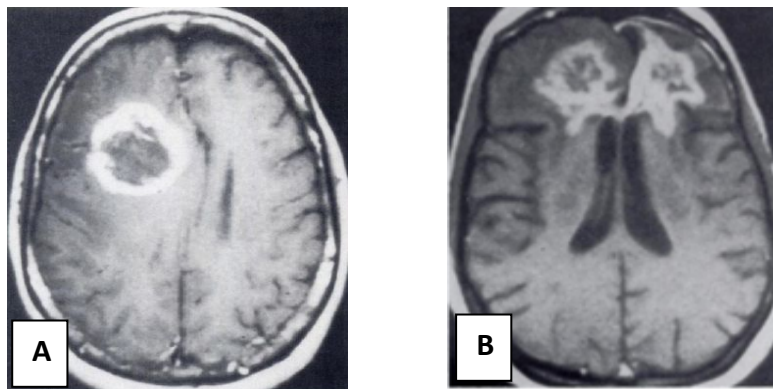
Gambaran Radiologik

Pemeriksaan radiologik pilihan untuk astrositoma *high grade* adalah MRI dengan kontras. Astrositoma anaplastik memberikan gambaran *hypointense* pada T1 dan *hyperintense* pada T2 dengan efek massa yang bervariasi. Penyngatan lesi secara fokal dapat terjadi pada 30% kasus *grade III* (gambar 3).

Karakteristik glioblastoma pada MRI berupa lesi iregular yang menyngat kontras di sekelilingnya (*ring enhancement*) dengan nekrosis sentral dan edema vasogenik di sekitar tumor.^{6,15} Infiltrasi tumor sering meluas sampai ke daerah korteks di sekitarnya, juga ke korpus kalosum menuju hemisfer kontralateral membentuk pola kupu-kupu.¹ (gambar 4)



Gambar 3. Gambaran MRI Astrojitoma Anaplastik
 A. Gambaran pada T1W dengan kontras tampak massa berbatas tidak tegas. (panah)
 B. Gambaran T2W menunjukkan intensitas sinyal T2 heterogen yang tinggi dengan penyngatan minimal, tampak area kistik. (anak panah)

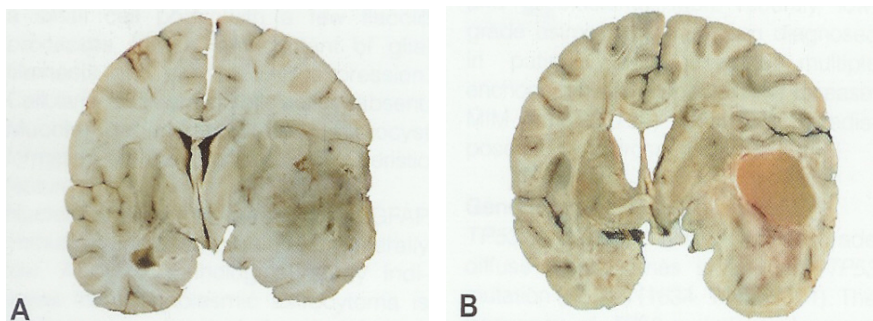


Gambar 4. Gambaran MRI Glioblastoma
 A. T1W dengan kontras tampak lesi tumor di daerah fronto-temporal yang menyngat kontras di bagian tepi, nekrosis sentral luas dan edema di sekitar lesi. B. Tumor berbentuk kupu-kupu di lobus frontal.

Gambaran Makroskopik

Astrojitoma anaplastik sering terjadi di hemisfer serebri dan memiliki kecenderungan untuk menginfiltrasi jaringan otak di sekitarnya. Tumor ini dapat menyebar sepanjang rongga subaraknoid.

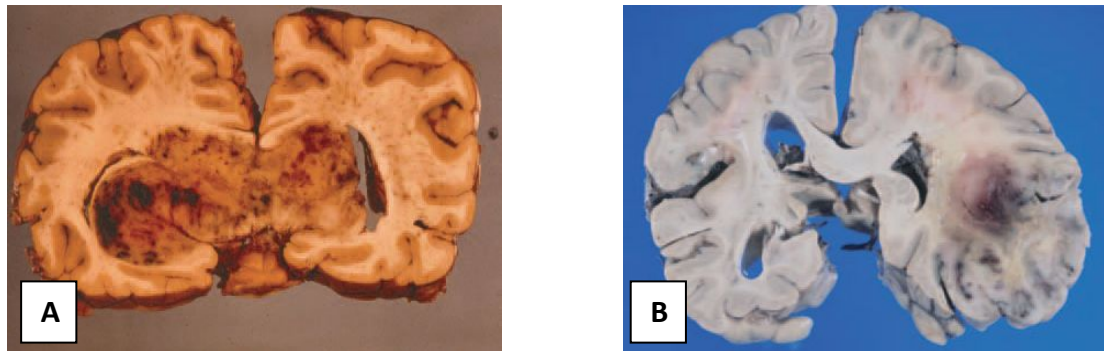
Gambaran intraoperatif menunjukkan tumor berbatas tidak tegas, tampak massa tumor lebih padat dibanding struktur otak sekitarnya, konsistensi lunak, berwarna merah muda keabuan dengan tepi massa tumor yang keabuan dan pusat area nekrosis yang berwarna kekuningan akibat kerusakan myelin. (gambar 5).



Gambar 5. Gambaran makroskopik astrojitoma anaplastik.
 A. Tumor di daerah fronto-temporal dengan batas yang kurang tegas dengan struktur otak disekitarnya. B. Lesi lain di daerah yang sama dengan kista yang besar.

Studi yang dilakukan di University Hospital Zurich-Swiss, lokasi glioblastoma yang sering adalah di lobus temporal (31%), parietal (24%), frontal (23%), dan oksipital (16%). Lokasi lain yang khas terjadi glioblastoma adalah di daerah fronto-temporal.⁷ Beberapa kasus tumor dapat melekat ke dura atau meningen, dapat juga terjadi multifokal.

Tumor tumbuh dengan cepat, menyebabkan edema ekstensif dan efek massa yang nyata. Nekrosis mencakup sekitar 80% dari total massa tumor. Dapat dijumpai area perdarahan baru atau lama yang luas dan juga kista berisi cairan keruh akibat massa tumor nekrotik (gambar6).



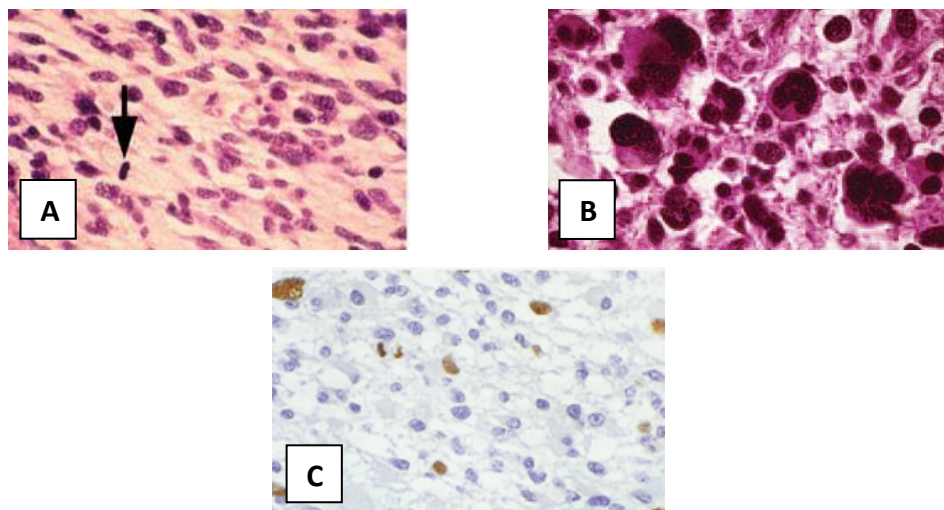
Gambar 6. Gambaran Makroskopik Glioblastoma.

A. Glioblastoma besar di lobus temporal posterior menyebar ke lobus temporal kontralateral melalui splenium membentuk pola kupu-kupu. Tumor berwarna keabu-abuan, daerah nekrotik berwarna kuning bercampur dengan perdarahan lama dan baru. B. Tumor di lobus temporal sampai ke daerah korteks dengan perdarahan baru.¹

Gambaran Mikroskopik

WHO mendefinisikan astrositoma anaplastik sebagai astrositoma ganas yang tumbuh secara difus dan infiltratif, dan yang secara histologik dicirikan dengan atipia inti, peningkatan selularitas, serta aktivitas proliferasi yang nyata. Satu aktivitas mitosis pada spesimen

kecil seperti biopsi stereotaktik sudah cukup menunjukkan aktivitas proliferasi. Untuk melihat aktivitas proliferasi dalam beberapa kasus dapat dilakukan pemeriksaan imunohistokimia Ki-67/MIB-1 (*Methylation-inhibited binding protein-1*) (gambar 7).⁸ Proliferasi pembuluh darah tidak nyata dan tidak tampak nekrosis.



Gambar 7. Astrositoma anaplastik. A. Gambaran histologik dengan selularitas yang meningkat, pleomorfisme inti, dan aktivitas mitosis (tanda panah).⁴ B. Tumor dengan selularitas yang tinggi, sel-sel neoplastik dengan inti hiperkromatik dan jumlah sitoplasma yang bervariasi. Tampak sel-sel datia.¹ C. Beberapa tumor menunjukkan imunoreaktivitas terhadap penanda proliferasi, MIB-1, termasuk sel-sel yang sedang bermitosis.

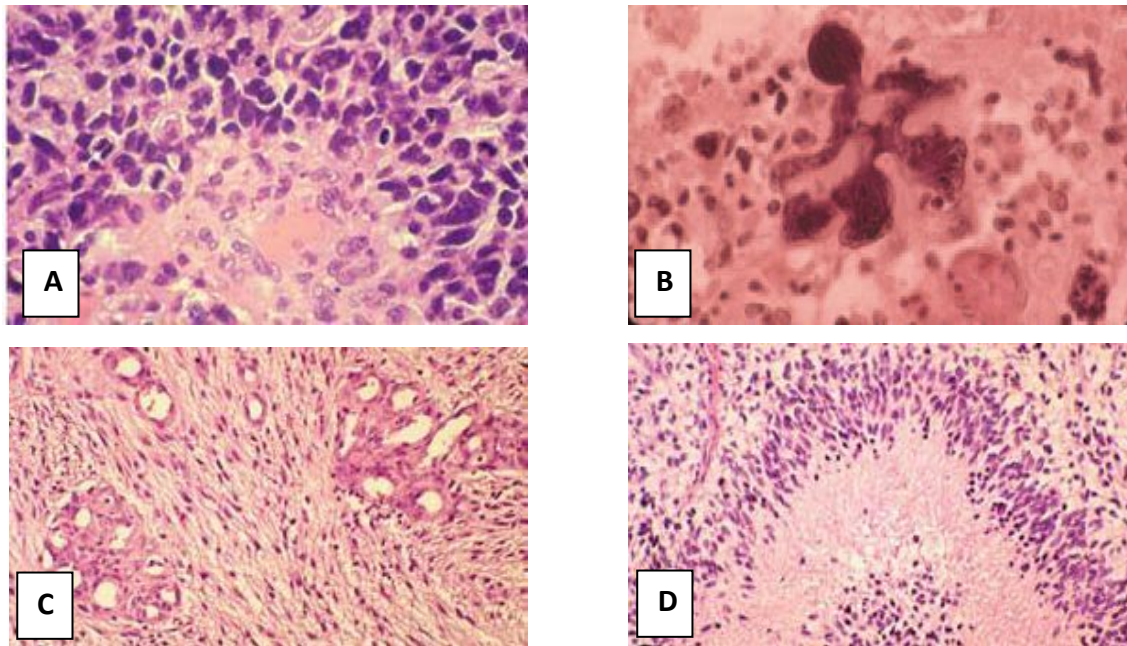
GAMBARAN KLINIKPATOLOGIK

Istilah glioblastoma multiforme merujuk pada gambaran histopatologik sel tumor yang sangat bervariasi sehingga dapat menyulitkan diagnosis. Beberapa gambaran penting yang dapat digunakan dalam menentukan diagnosis glioblastoma adalah selularitas tinggi dengan derajat anaplasia dan pleomorfisme tinggi, disertai proliferasi vaskular dan atau nekrosis.

Selularitas tinggi dengan pleomorfisme inti seperti inti sel kecil, bulat sampai oval, yang lain tampak memanjang, meramping, atau berbentuk kumparan, dan juga tampak besar dengan satu atau beberapa inti sel

hiperkromatik. Aktivitas mitosis tinggi, sering dijumpai gambaran mitosis yang *bizarre*.

Proliferasi vaskular pada glioblastoma dapat berupa proliferasi mikrovaskular dengan gambaran glomeruloid pada kapiler dan proliferasi endotel pada pembuluh darah yang lebih besar.¹⁷ Nekrosis dijumpai pada kelainan ini. Nekrosis glioblastoma dapat berupa gambaran fokus-fokus nekrosis kecil dikelilingi sel-sel tumor membentuk pola *pseudopalisading* (gambar 8), sampai nekrosis ekstensif.

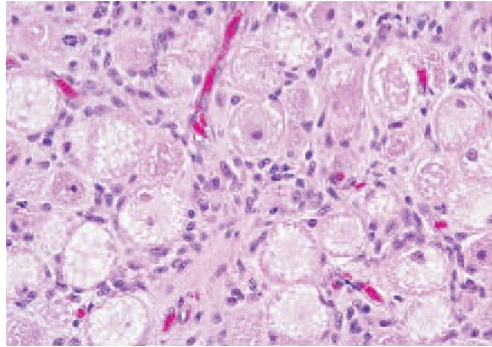


Gambar 8. Glioblastoma. **A.** Selularitas tinggi dengan inti pleomorfik dan aktivitas mitosis, tampak pembuluh darah tumor patologik. **B.** Gambaran mitosis atipik. **C.** Proliferasi mikrovaskular patologik dengan pembentukan kapiler glomeruloid. **D.** Daerah nekrotik yang dikelilingi sel-sel tumor membentuk pola *pseudopalisading*.⁴

Sel-sel tumor dengan selularitas tinggi dan pembuluh-pembuluh darah abnormal yang melingkar, sesuai dengan gambaran cincin yang menyangat kontras pada gambaran radiologik. Proliferasi mikrovaskular banyak dijumpai di sekitar fokus nekrotik dan di dekat area infiltrasi.

Varian Glioblastoma

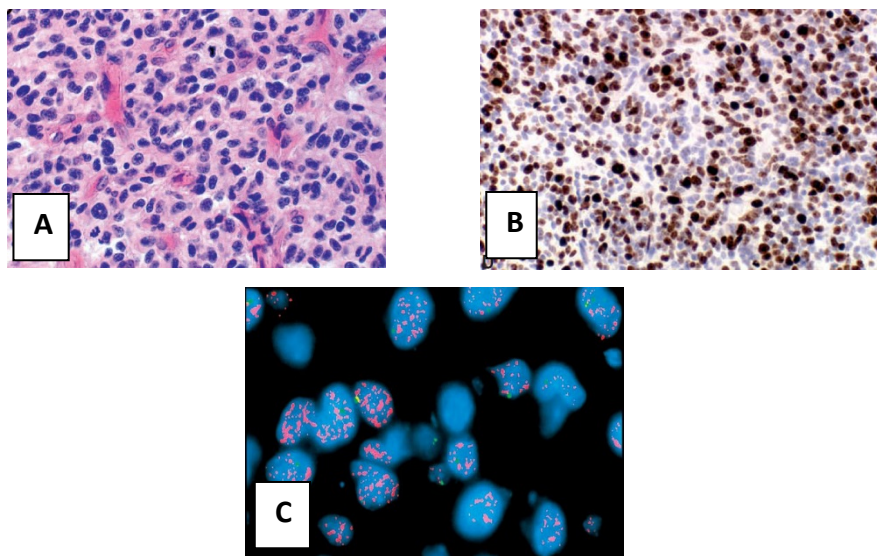
Bentuk pleomorfisme seluler lain yang dapat dijumpai pada glioblastoma berupa pembentukan formasi tertentu dari sel kecil, *lipidized cell*, sel granular, dan sel raksasa. Sel busa dapat dijumpai pada beberapa kasus glioblastoma. Sel-sel besar dengan sitoplasma granular yang mengandung lisosom, *Periodic Acid Schiff* (PAS)-positif dan inti bentuk oval mirip makrofag dapat tersebar dalam sel-sel glioblastoma (gambar 9).



Gambar 9. *Granular cell glioblastoma*. Tumor dengan sel-sel besar berinti bulat dan sitoplasma granular.

Varian histologik lain pada glioblastoma adalah *small cell glioblastoma*. Tumor ini disusun oleh populasi sel monomorf berukuran kecil, dengan bentuk bulat atau oval, tersusun padat, dengan inti hiperkromatik dan sitoplasma sedikit mirip oligodendroglioma anaplastik dengan pembesaran kecil. Dengan pembesaran yang lebih kuat, sel-sel lebih

oval, kromatin halus, dan disertai banyak mitosis. Nekrosis *pseudopalisading* ditemukan. Gambaran di daerah tepi tumor yang infiltratif, lesi ini dapat memberikan gambaran mirip reaktif gliosis. Pemeriksaan identifikasi dengan indeks MIB-1 dan amplifikasi EGFR tinggi akan membantu diagnosis keganasan ini. (gambar 10)



Gambar 10. *Small cell glioblastoma*.

- A. Sel-sel kecil, uniformis, tersusun padat, dengan pembuluh-pembuluh darah kapiler.
- B. Aktivitas mitosis dan indeks label MIB-1 tinggi.
- C. Deteksi amplifikasi EGFR dengan FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), warna merah menunjukkan regio amplifikasi EGFR.

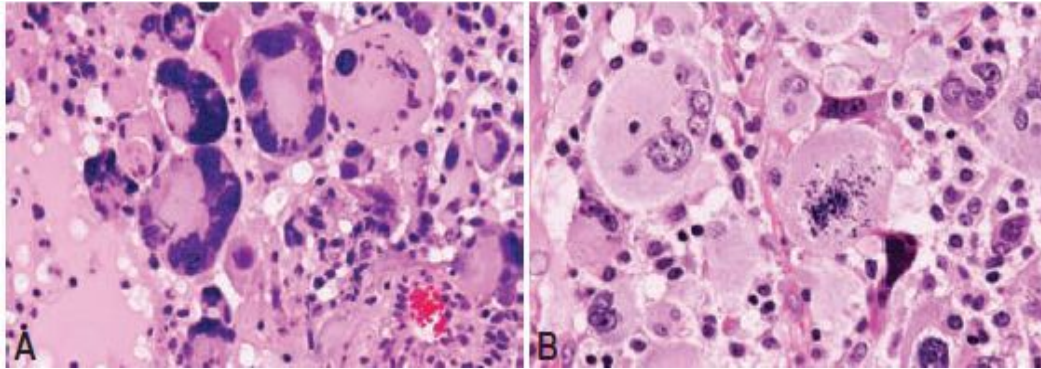
WHO mengklasifikasikan varian lain selain glioblastoma konvensional yaitu giant cell glioblastoma dan gliosarcoma.⁸ Gambaran makroskopik kedua varian ini umumnya berbatas tegas, mirip karsinoma metastasis. Giant cell glioblastoma terdiri atas sel-sel glia besar berbentuk *bizarre* dan pleomorfik dalam jalinan serat-serat retikulin padat.

Tampak infiltrasi limfositik nyata pada beberapa kasus. Gliosarcoma menunjukkan komponen mesenkimal padat, disertai pola bifasik area glioma dan sarkoma. Giant cell glioblastoma jarang terjadi, hanya sekitar 1% dari seluruh tumor otak dan sekitar 5% dari seluruh glioblastoma.

GAMBARAN KLINIKPATOLOGIK

Tumor tumbuh secara *de novo* dengan riwayat singkat dan gejala klinis menyerupai glioblastoma konvensional. Gambaran *Computed Tomography* (CT) dan MRI mirip suatu gambaran metastasis, tumor tampak berbatas tegas dan padat akibat banyaknya stroma tumor, seringkali berlokasi di daerah subkortikal lobus temporal dan parietal.

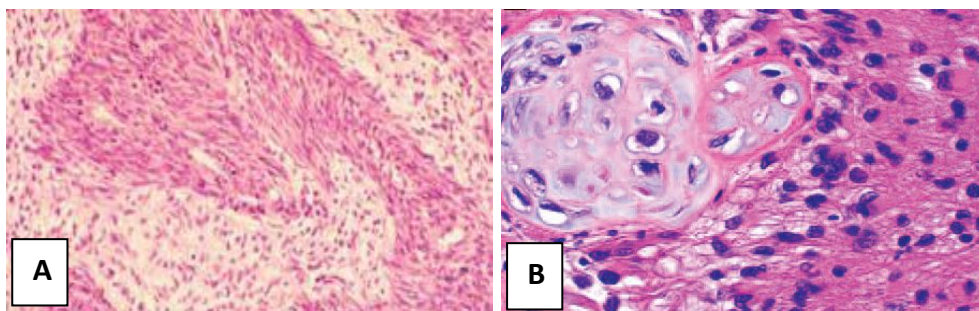
Giant cell glioblastoma merupakan varian histologik glioblastoma yang didominasi sel-sel *bizarre*, sel-sel datia dengan diameter dapat mencapai 500 μm dan inti sel hingga 20, terkadang dipenuhi dengan jalinan retikulin stromal. Mitosis atipik banyak dijumpai (gambar11).



Gambar 11. Giant cell glioblastoma. A. Ukuran dan bentuk sel bervariasi. B. Gambaran mitosis atipik pada sel datia.

Gliosarcoma adalah varian glioblastoma dengan gambaran pola jaringan bifasik antara area sel-sel glia dan sel-sel berdiferensiasi mesenkimal. Jaringan ikat yang banyak pada tumor ini memberikan gambaran makroskopik berbatas tegas dan padat. Gambaran histologik tumor ini merupakan campuran dari jaringan glioma dan sarkoma (gambar 12A). Bagian glia dengan sel-sel yang sama dengan glioblastoma, pada beberapa kasus dapat dijumpai diferensiasi

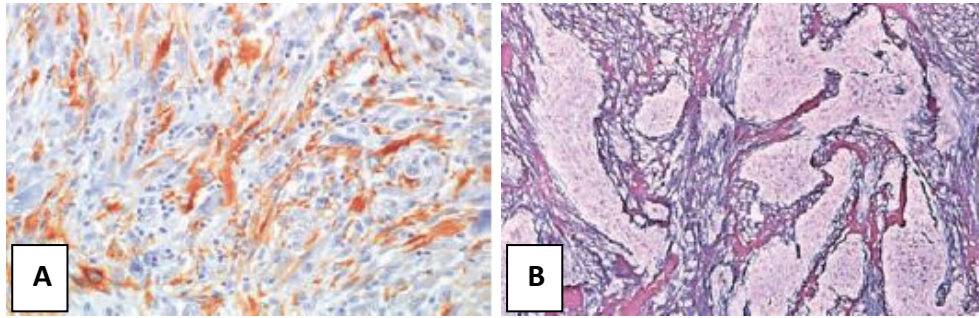
epitelial seperti pembentukan struktur mirip kelenjar atau adenoid serta metaplasia skuamosa. Komponen sarkoma, seperti atipia inti, aktivitas mitosis, dan nekrosis, seringkali seperti gambaran fibrosarkoma dengan sel-sel kumparan yang tersusun padat. Beberapa kasus menunjukkan diferensiasi mesenkimal seperti pembentukan kartilago, tulang, otot polos dan lurik, serta jaringan lipomatosa.⁷ (gambar 12B).



Gambar 12. Gliosarcoma A. Gliosarcoma WHO grade IV, tampak pola bifasik dari area sel-sel glia dan tumor sarkoma. B. Komponen sarkoma dengan diferensiasi kartilago.

Kombinasi pewarnaan histokimia dan imunohistokimia dapat membedakan kedua komponen gliosarcoma. Deposisi kolagen dapat diidentifikasi dengan pewarnaan

trikrom. Jaringan ikat dengan pewarnaan retikulin, sedangkan komponen glia akan mengekspresikan GFAP. (gambar 13A dan 13B)



Gambar 13. A. Komponen glioma yang mengekspresikan GFAP bercampur dengan sel-sel tumor sarkoma. B. Pola bifasik menunjukkan komponen sarkoma yang mengandung retikulin dan komponen glioma yang tidak mengandung retikulin.

Diagnosis Banding

Pada keadaan tertentu, sulit untuk menentukan ada atau tidaknya neoplasma dari spesimen biopsi stereotaktik di daerah perifer tumor atau di dekat daerah nekrotik karena mungkin hanya tampak sedikit hiperkromasia atau pleomorfisme inti. Hal pertama yang dapat dilakukan untuk membantu diagnosis adalah potong dalam. Indeks MIB-1 yang tinggi memperkuat diagnosis (*indirect evidence*) suatu neoplasma. Dasar diagnosis pertama kali ditentukan dari gambaran morfologik. Saat ini, prosedur tambahan seperti FISH untuk mendeteksi amplifikasi EGFR, imunohistokimia untuk melihat ekspresi EGFR varian 3 (EGFRvIII) mutan, dan p53 dapat digunakan untuk membedakan gliosis dengan sel-sel neoplastik. Analisis mengenai pengurangan jumlah kromosom 10 dapat digunakan pula untuk membantu diagnosis.

Astrocitoma anaplastik pada beberapa kasus sulit dibedakan dengan gliosis reaktif sehingga perlu dicermati lebih lanjut mengenai tingkat selularitas, pleomorfisme, dan aktivitas mitosis. Diagnosis diferensial lain meliputi astrositoma pilositik, astrositoma difus, glioblastoma, dan tumor-tumor oligodendrogial.

Gambaran hiperselularitas, atipia inti, dan mitosis pada astrositoma pilositik mirip dengan astrositoma anaplastik, maka perlu diperhatikan beberapa faktor lain seperti usia pasien, gambaran radiologik, serta ciri khas histologik lain seperti jisim granular eosinofilik PAS-positif, *rosenthal fibers*, latar belakang miksoid, dan indeks label MIB-1 yang rendah pada astrositoma pilositik. Gambaran astrositoma anaplastik dapat menyerupai glioblastoma, namun pada glioblastoma disertai nekrosis dan

proliferasi mikrovaskular. Astrocitoma anaplastik juga memiliki beberapa gambaran sitologik yang sama menyerupai oligodendroglioma. Sel-sel uniformis, inti sel bulat dengan kromatin halus merupakan karakteristik dari oligodendrosit neoplastik, hal ini dapat dibedakan dengan astrositoma anaplastik yang memiliki pleomorfisme inti dan kromatin kasar.

Giant cell glioblastoma dapat menyerupai lesi jinak pleomorphic xanthoastrocytoma (PXA). Gambaran radiologik kedua tumor terbatas tegas. Secara histologik, pada PXA klasik tampak *eosinophilic granular bodies* (EGBs), jarang dijumpai mitosis dan nekrosis. Sel-sel yang sangat besar (*massive*) berinti banyak merupakan ciri khas glioblastoma.

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan astrositoma anaplastik dan glioblastoma adalah operasi pengangkatan tumor seoptimal mungkin kemudian dilanjutkan dengan radiasi penyinaran lokal.⁴ Kemoterapi *adjuvant* berupa regimen yang mengandung agen alkilasi DNA atau nitrosurea seperti temozolomide juga terbukti bermakna secara statistik dalam meningkatkan kelangsungan hidup pasien glioblastoma dengan peningkatan angka kelangsungan hidup sekitar 2,5 bulan atau penurunan relatif risiko kematian sebesar 37%.

Prognosis

Prognosis astrositoma *high grade* tergantung pada beberapa faktor klinis, seperti usia pasien, status klinis pasien (*Karnofsky performance status*), dan luas daerah tumor yang dioperasi, juga tipe histologik serta *grade* tumor.

Pasien usia muda, status klinis baik (skor *Karnofsky performance status* ≥ 70), serta pengangkatan tumor optimal berkaitan dengan prognosis yang lebih baik.

Astrositoma anaplastik memiliki kecenderungan kuat untuk berkembang menjadi glioblastoma.^{1,8} Penelitian lain menyatakan bahwa pasien astrositoma anaplastik dengan amplifikasi EGFR mempunyai angka kelangsungan hidup lebih rendah.⁸

Glioblastoma tidak dapat direseksi secara komplit karena sifat yang invasif. Walaupun dengan kemajuan radio/kemoterapi, kurang dari 50% pasien dapat bertahan lebih dari 1 tahun. Usia tua merupakan faktor prognostik yang paling merugikan. Pasien glioblastoma dengan metilasi promotor MGMT (*O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase*), memiliki prognosis yang lebih baik dengan pemberian temozolomide.^{6,9} Angka kelangsungan hidup pasien glioblastoma sekunder lebih lama, sekitar 7,8 bulan dibanding pasien glioblastoma primer, sekitar 4,7 bulan.⁸ Pasien dengan varian glioblastoma memiliki prognosis yang relatif sama.¹⁷

Ringkasan

Astrositoma *high grade* merupakan glioma tersering dengan mortalitas yang tinggi. Meskipun banyak kemajuan di bidang operasi, radioterapi, dan kemoterapi, angka kelangsungan hidup pasien masih rendah. Oleh karena itu, penentuan diagnosis klinik, radiologik, serta histopatologik penting dalam penentuan prognosis dan penatalaksanaan optimal bagi pasien.

Seperti pada tumor otak yang lain, astrositoma *high grade* dapat mengakibatkan gejala dan tanda gangguan neurologik fokal dan umum. Gejala neurologik umum seperti sakit kepala, muntah, dan gangguan penglihatan. Gejala neurologik fokal bervariasi sesuai dengan lokasi, ukuran tumor, dan struktur otak yang terkena seperti afasia, gangguan motorik atau sensorik.

Daftar Pustaka

1. Haberland C. Tumors of the central nervous systems. In: Clinical neuropathology text and color atlas. New York: Demos Medical Publishing; 2007. p. 213-59.
2. Central Brain Tumor Registry of the United States. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2004-2007. 2011(cited 2011 May 5); Available from URL: www.cbtrus.org.

Pemeriksaan radiologik pilihan untuk astrositoma *high grade* adalah MRI dengan pemberian kontras. Astrositoma anaplastik memberikan gambaran *hypointense* pada T1 dan *hyperintense* pada T2, sedangkan karakteristik glioblastoma pada MRI berupa lesi iregular yang menyangat kontras di sekelilingnya (*ring enhancement*) dengan nekrosis sentral dan edema vasogenik luas di sekitar tumor.

Astrositoma anaplastik sebagai astrositoma ganas yang tumbuh secara difus dan infiltratif, dan yang secara histologik dicirikan dengan atipia inti, peningkatan selularitas, serta aktivitas proliferasi yang nyata. Untuk melihat aktivitas proliferasi dalam beberapa kasus dapat dilakukan pemeriksaan imunohistokimia Ki-67/MIB-1, EGFRvIII, dan p53.

Gambaran histologik glioblastoma serupa astrositoma anaplastik, disertai proliferasi vaskular dan/atau nekrosis. Namun, glioblastoma memiliki banyak varian histologik antara lain *small cell*, *granular cell*, *giant cell*, dan gliosarcoma.

Penatalaksanaan astrositoma anaplastik dan glioblastoma adalah operasi pengangkatan tumor seoptimal mungkin kemudian dilanjutkan dengan radiasi penyinaran lokal. Pasien dengan glioblastoma sebaiknya diberikan kemoterapi *adjuvant* agen alkilasi DNA, yaitu temozolomide.

Prognosis astrositoma *high grade* tergantung pada beberapa faktor klinis, seperti usia pasien, status klinis pasien, dan luas daerah tumor yang dioperasi, juga tipe histologik serta *grade* tumor. Pasien usia muda, status klinis baik, serta pengangkatan tumor optimal berkaitan dengan prognosis yang lebih baik. Pasien usia tua dengan glioblastoma memiliki prognosis yang lebih buruk.

Ucapan Terima Kasih

-

Konflik Kepentingan

Tidak ada.

3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97-109.
4. Reifenberger G, Collins VC. Pathology and molecular genetics of astrocytic gliomas. *J Mol Med.* 2004;82:656-70.
5. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med.* 2008; 359:492-507.
6. Sathornsumetee S, Rich JN, Reardon DA. Diagnosis and treatment of high-grade astrocytoma. *Neurol Clin.* 2007;25:1111-39.
7. Miller CR, Perry A. Glioblastoma: morphologic and molecular genetic diversity. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:397-406.
8. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. In: Bosman FT, Jaffe ES, Lakhani SR, Ohgaki H, editors. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC Press; 2007.p.13-52.
9. Brat DJ, Perry A. Astrocytic and oligodendroglial tumors. In: Practical surgical neuropathology-a diagnostic approach. Philadelphia: Churchill Livingstone-Elsevier; 2010. p. 63-102.
10. Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV, Wong K. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1996;16:1413-38.
11. Schiffer D. The origin of gliomas in the histological diagnosis. In: Brain tumor pathology: current diagnostic hotspots and pitfalls. Dordrecht: Springer; 2006. p. 3-24.
12. Sanai N, Buyla AA, Berger MS. Neural stem cells and the origin of gliomas. *N Engl J Med.*2005;358:811-22.
13. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev.* 2007;21:2683-710.
14. Burger PC. Diffuse astrocytoma (grade II) and anaplastic astrocytoma. In: Smears and frozen section in surgical neuropathology. Maryland: PB Medical Publishing; 2009.p.163-79.
15. Burger PC. Glioblastoma. In: Smears and frozen section in surgical neuropathology. Maryland: PB Medical Publishing; 2009. p. 181-98.
16. Anaplastic astrocytoma.2010.(cited 2011 Sep 29). Available from <http://radiologyinthaiblogspot.com/2011/04/anaplastic-astrocytoma.html>
17. Burger PC, Scheithauer BW. Tumors of the neuroglia and choroid plexus. In: Tumors of the central nervous system-afip atlas of tumor pathology. 4thseries-fascicle7. Washington: American registry of pathology. 2007. p. 33-209.
18. Valle-Folgueral JM, Mascarenhas L, Costa JA, Vieira F, Soares-Fernandes J, Beleza P, Alegria C. Giant cell glioblastoma: review of the literature and illustrated case. *Neurocir.* 2008;19:343-9.
19. Ozolek JA, Finkelstein SD, Couce ME. Gliosarcoma with epithelial differentiation: immunohistochemical and molecular characterization. *Mod Pathol.* 2004;17:739-45.
20. Stupp R, Mason WP, Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987-96.
21. Reardon DA, Rich JN, Friedman HS, Bigner DD. Recent advances in the treatment of malignant astrocytoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:1253-65.
22. Deb P, Sharma MC, Mahapatra AK, Agarwal D, Sarkar C. Glioblastoma multiforme with long term survival. *Neurol India.* 2005;53:329-32.