

BAHAN AJAR I
TUMOR PRIMER

Nama Mata Kuliah/Bobot SKS	: Sistem Neuropsikiatri / 8 SKS
Standar Kompetensi	: area kompetensi 5: landasan ilmiah kedokteran
Kompetensi Dasar	: menerapkan ilmu kedokteran klinik pada sistem neuropsikiatri
Indikator	: menegakkan diagnosis dan melakukan penatalaksanaan awal sebelum dirujuk sebagai kasus emergensi
Level Kompetensi	: 2
Alokasi Waktu	: 2 x 50 menit

1. Tujuan Instruksional Umum (TIU) :

Mampu mengenali dan mendiagnosis penyakit tumor sistem saraf pusat serta melakukan penanganan sesuai dengan tingkat kompetensi yang ditentukan, dan melakukan rujukan bila perlu.

2. Tujuan Instruksional Khusus (TIK) :

- a. Mampu menyebutkan patogenesis terjadinya tumor primer
- b. Mampu melakukan penapisan / penegakan diagnosis tumor primer
- c. Mampu melakukan promosi kesehatan dan pencegahan tumor primer

Isi Materi;

BAB I

PENDAHULUAN

OTAK

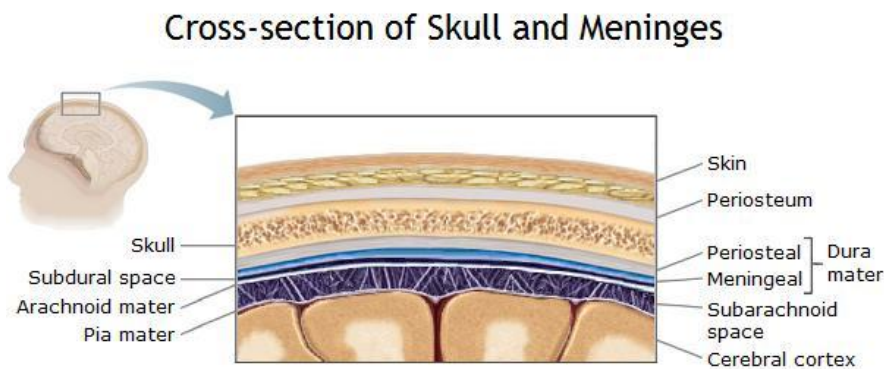
Otak depan atau prosencephalon (supratentoria) terdiri telencephalon (Dua belahan otak dan struktur garis tengah yang menghubungkan) dan diencephalon. Otak tengah atau mesencephalon terletak di antara otak depan dan otak belakang. Melewati melalui cerebelli tentorium. Otak belakang atau rhombencephalon (infratentorial) terdiri dari pons, medula oblongata dan otak kecil. Di bagian pertengahan otak, pons dan medulla bersama-sama membuat batang otak Panjang medulla spinalis sekitar 45 cm diorang dewasa. Medulla spinalis meruncing pada ujung bawah, konus medularis, berakhir pada level vertebra L3 , dan pada tingkat intervertebralis L1-2 diskus orang dewasa.^{14,15}

SCALP

Lapisan kulit kepala adalah kulit (termasuk epidermis, dermis, dan rambut), jaringan ikat subkutikular, yang fascia galea aponeurotica, jaringan ikat subaponeurotic longgar, dan periosteum tengkorak (tengkorak). Rambut kulit kepala tumbuh sekitar 1 cm per bulan. Hubungan antara galea dan tengkorak adalah ponsel kecuali di tepi atas dari orbit, lengkungan zygomatic, dan oksipital tonjolan eksternal. Luka kulit kepala yang dangkal untuk galea yang tidak menyebabkan hematoma besar, dan ujung-ujungnya kulit biasanya tetap didekati. Luka yang melibatkan galea mungkin gape; scalping cedera adalah mereka yang galea robek jauh dari periosteum. perdarahan subgaleal tersebar di permukaan tengkorak.¹⁴

MENIGNEN

Meningen adalah suatu selaput jaringan ikat yang membungkus encephalon dan medulla spinalis. Terdiri dari duramater, arachnoid dan piamater, yang letaknya berurutan dari superficial ke profunda. Perikranium yang masih merupakan bagian dari lapisan dalam tengkorak dan duramater bersama-sama disebut juga pachymeningens. Sementara piamater dan arachnoidmater disebut juga leptomeningens.¹⁴

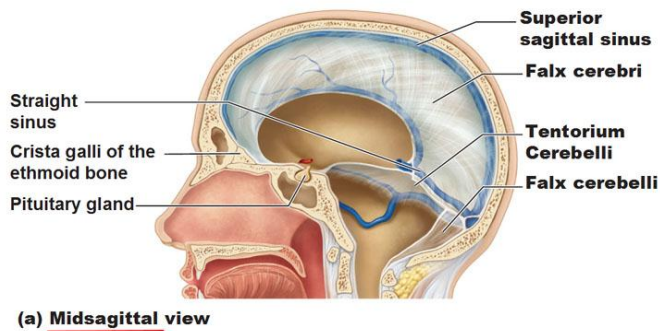


Gambar 1. Lapisan Meningen

Duramater terdiri dari jaringan fibrous yang kuat, berwarna putih, terdiri dari lamina meningealis dan lamina endostealis. Pada medulla spinalis lamina endostealis melekat erat pada dinding kanalis vertebralis, menjadi endosteum (periosteum), sehingga diantara lamina meningealis dan lamina endostealis terdapat rongga ekstraduralis (spatium epiduralis) yang berisi jaringan ikat longgar, lemak dan pleksus venosus. Pada lapisan perikranium banyak terdapat arteri meningeal, yang mensuplai duramater dan sumsum tulang pada kubah tengkorak. Pada encephalon lamina endostealis melekat erat pada permukaan interior cranium, terutama pada sutura, basis krania dan tepi foramen occipital magnum. Lamina meningealis memiliki permukaan yang licin dan dilapisi oleh suatu lapisan sel, dan membentuk empat buah

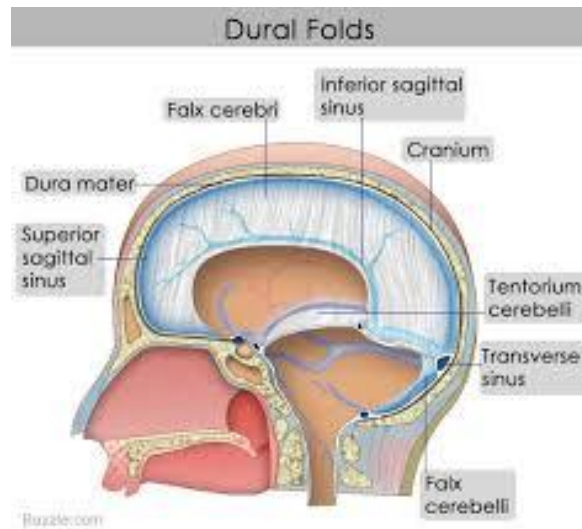
septa yaitu falx cerebri, tentorium cerebelli, falx cerebelli dan diafragma sellae¹⁴.

The Dura Mater and Dural Sinuses



Gambar 2. Kavitas Krania

Falx cerebri memisahkan kedua belahan otak besar dan dibatasi oleh sinus sagital inferior dan superior. Pada bagian depan falx cerebri terhubung dengan Krista galli, dan bercabang dibelakang membentuk tentorium cerebelli. Tentorium cerebelli membagi rongga kranium menjadi ruang supratentorial dan infratentorial. Falx cerebelli yang berukuran lebih kecil memisahkan kedua belahan otak kecil. Falx cerebelli menutupi sinus occipital dan pada bagian belakang terhubung dengan tulang oksipital¹⁴.



Gambar 3. Lapisan Lamina Meningealis

Duramater dipersarafi oleh nervus trigeminus dan nervus vagus. Nervus trigeminus mempersarafi daerah atap cranial, fossa cranium anterior dan tengah. Sementara nervus vagus mempersarafi fossa posterior. Nyeri dapat dirasakan jika ada rangsangan langsung terhadap duramater, sementara jaringan otak sendiri tidak sensitif terhadap rangsangan nyeri. Beberapa nervus cranial dan pembuluh darah yang mensuplai otak berjalan melintasi duramater dan berada di atasnya sehingga disebut juga segmen extradural intracranial. Sehingga beberapa nervus dan pembuluh darah tersebut dapat dijangkau saat operasi tanpa harus membuka duramater¹⁵.

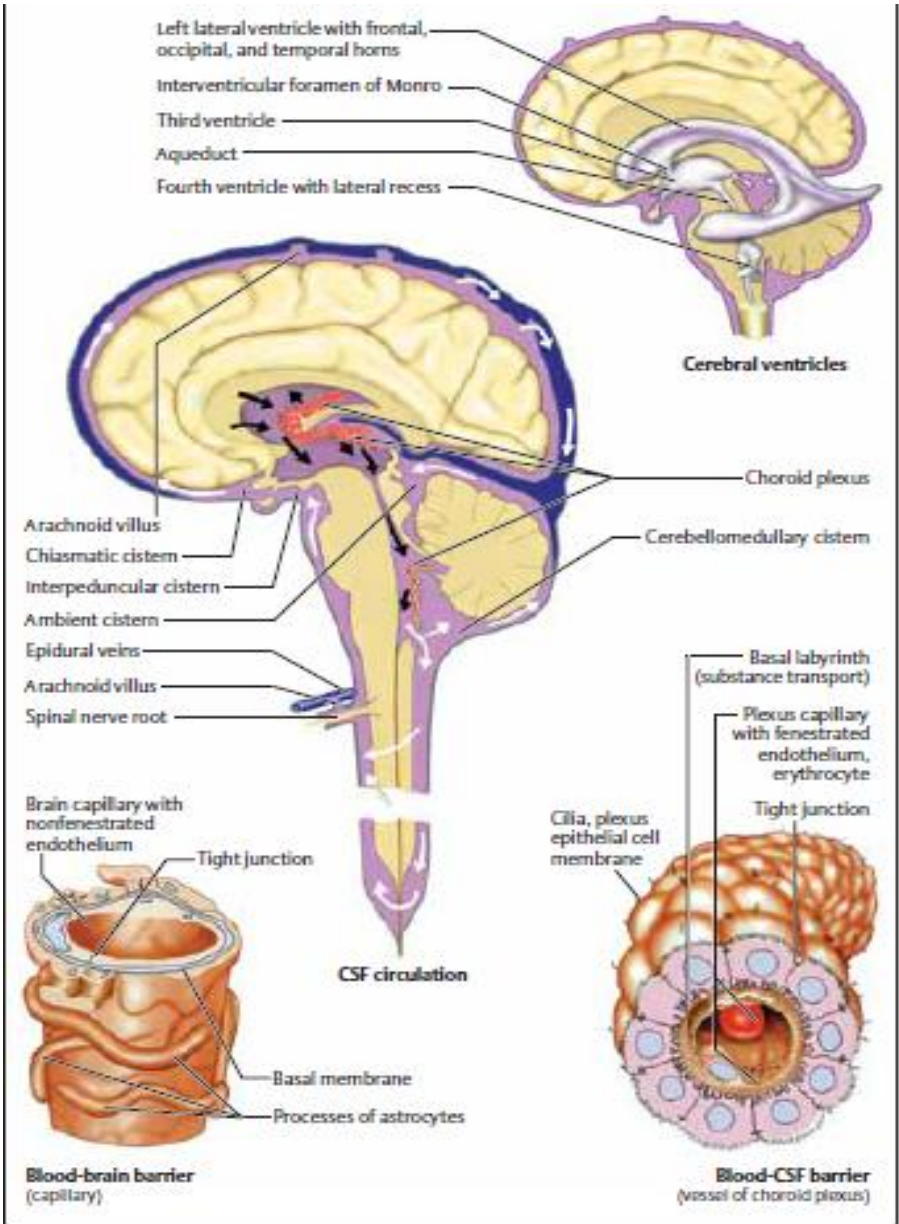
Dibawah lapisan duramater, terdapat arachnoidmater. Ruang yang terbentuk diantara keduanya, disebut juga spatium subdural, berisi pembuluh darah kapiler, vena penghubung dan cairan limfe. Jika terjadi cedera, dapat terjadi perdarahan subdural. Arachnoidmater yang membungkus basis cerebri berbentuk tebal sedangkan yang membungkus facies cerebri tipis dan transparan. Arachnoidmater membentuk tonjolan-tonjolan kecil yang disebut granulation arachnidea, masuk kedalam sinus venosus, terutama sinus

sagitalis superior. Lapisan disebelah profunda, meluas ke dalam gyrus cerebri dan diantara folia cerebri. Membentuk tela choroidea venticuli. Dibentuk oleh serabut-serabut reticularis dan elastis, ditutupi oleh pembuluh-pembuluh darah cerebral¹⁵.

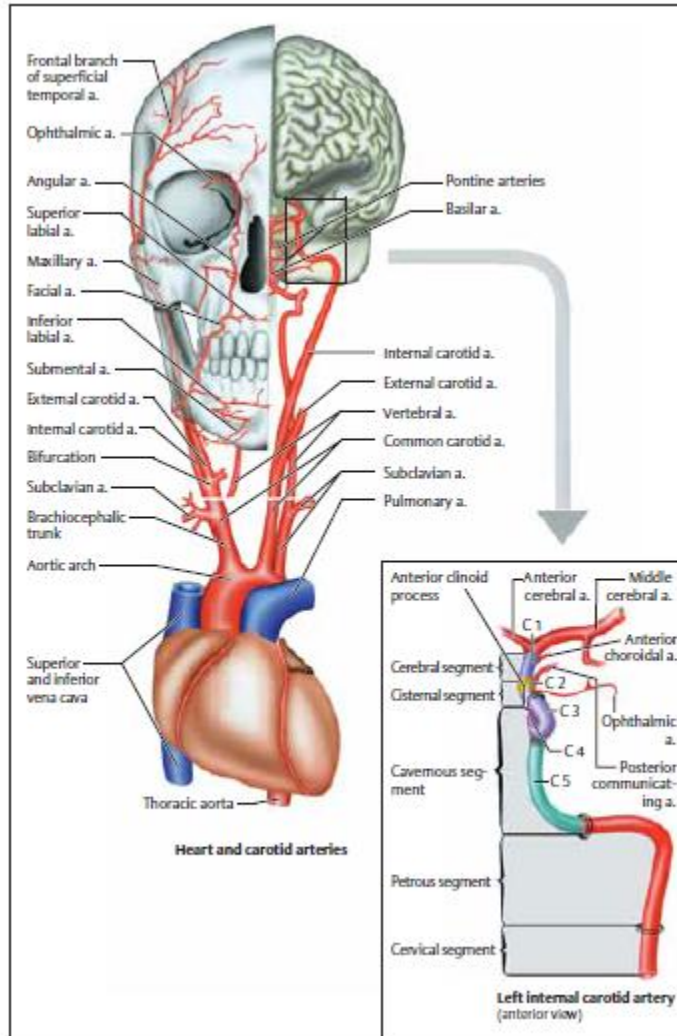
Di bawah lapisan arachnoidmater terdapat piamater. Ruang yang terbentuk diantara keduanya, disebut juga spatium subarachnoid, berisi cairan cerebrospinal dan bentangan serat trabekular (trabekula arachnoidea). Piamater menempel erat pada permukaan otak dan mengikuti bentuk setiap sulkus dan gyrus otak. Pembuluh darah otak memasuki otak dengan menembus lapisan piamater. Kecuali pembuluh kapiler, semua pembuluh darah yang memasuki otak dilapisi oleh selubung pial dan selanjutnya membran glial yang memisahkan mereka dari neuropil. Ruang perivaskuler yang dilapisi oleh membran ini berisi cairan cerebrospinal. Plexus koroid dari ventrikel cerebri yang menskresi cairan serebrospinal, dibentuk oleh lipatan pembuluh darah pial (tela choroidea) yang diselubungi oleh selapis epitel ventrikel (ependyma). Piamater terdiri dari lapisan sel mesodermal tipis seperti endotelium. Berlawanan dengan arachnoid, membrane ini menutupi semua permukaan otak dan medula spinalis¹⁵.

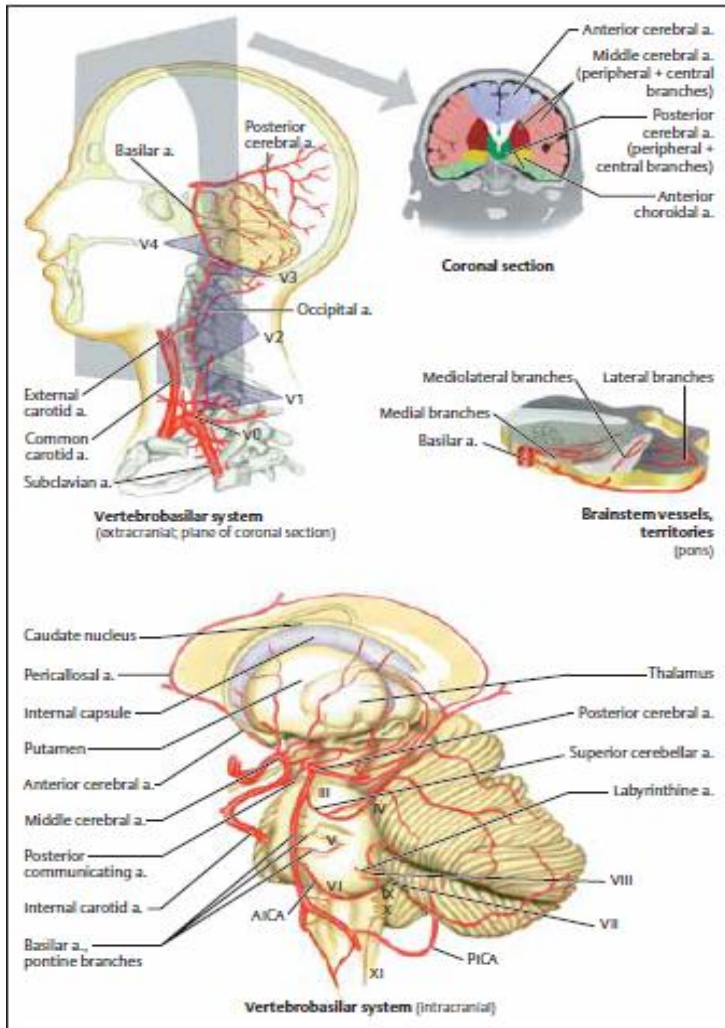
Cairan serebrospinal (CSF) sebuah ultrafiltrate jelas dan tidak berwarna plasma darah, terutama diproduksi di pleksus koroid dari ventrikel otak dan di kapiler otak. Biasanya tidak mengandung sel-sel darah merah dan paling banyak 4 sel darah putih / ml. Fungsinya adalah baik fisik (kompensasi untuk perubahan volume, buffering dan pemerataan tekanan intrakranial meskipun variasi tekanan andarterialblood vena) andmetabolic (transportasi nutrisi dan hormon ke otak, dan produk-produk limbah dari itu). Total volume CSF pada orang dewasa adalah ca. 150ml, yang ca. 30 ml di ruang subarachnoid tulang belakang. Beberapa 500ml cairan serebrospinal diproduksi per hari, sesuai dengan aliran ca. 20 ml / jam. Denyut normal CSF

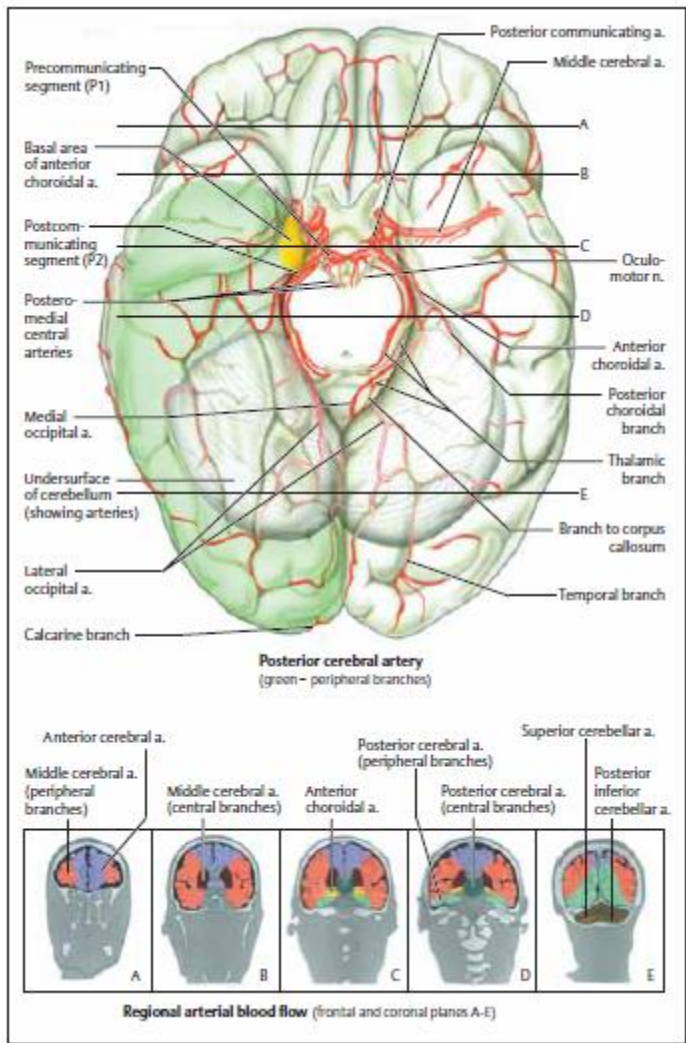
mencerminkan denyut otak akibat perubahan vena serebral dan volume arteri, respirasi, dan headmovements. Manuver Valsava meningkatkan tekanan CSF^{14,15}.



SISTEM KAROTIS EKSTRAKRANIAL







BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1.1. Klasifikasi Tumor Primer Susunan Saraf Pusat

Sekitar 10 persen tumor di seluruh tubuh, terdapat pada system saraf pusat, pada meningens dan tulang-tulang yang terkait. Tumor pada system saraf pusat menunjukkan perbedaan distribusi sesuai dengan usia. Tumor cerebelar lebih umum terjadi pada anak-anak dibandingkan dewasa. Adapun frekuensi dan perbedaan tumor pada system saraf pusat .^{1,2,3}

Tumor Otak	Tumor Medula Spinalis
	Extradural 17% Intradural Extramedular 66% Intramedular 17%
1. Glioma	1. Neurilemoma
2. Meningioma	2. Meningioma
3. Adenoma Pitutari	3. Glioma
4. Neurilemoma	4. Sarcoma
5. Tumor Metastase	5. Extramedulari Hemangioma
6. Tumor pembuluh darah	6. Chordomas

2.2. Etiologi

Terdapat berbagai faktor yang dianggap turut berperan dalam berkembangnya tumor otak. Adapun faktor tersebut adalah :^{1,2,3}

- Herediter. Faktor familial dalam terbentuknya tumor otak didapatkan jarang.
- *Embryonic cell rest* perkembangan dari teratoma, craniopharyngiomas dan chondromas diduga berasal dari perubahan neoplastik pada masa sel embrional sedang istirahat.

- Trauma. Didapatkan adanya laporan mengenai keterlibatan trauma kepala dalam perkembangan tumor otak, terutama meningioma
- Radiasi. Jaringan otak merupakan salah satu jaringan yang sensitive terhadap radiasi, namun tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa radiasi dapat menginduksi perkembangan glioma.

Gejala Klinis

Adapun gejala yang biasanya didapatkan berhubungan dengan tumor otak^{1,2,3}

Symptom	Sign
<i>Headache</i>	<i>Papiledema</i>
<i>Vomiting</i>	<i>Increased size of head (hydrocephalus)</i>
<i>Seizures</i>	<i>Slowed pulse and elevated blood pressure</i>
<i>Alteration in level of conciuousness</i>	<i>False localizing sign</i>
<i>Abnormal sensation in head</i>	<i>CSF rhinorrhea</i>
<i>Mental changes</i>	<i>Respiratory changes</i>

False Localizing sign

Disebut False localizing sign dikarenakan tanda yang didapatkan pada penderita tumor otak, tidak sesuai dengan lokasi tumor^{1,2,3}

- *Cranial nerve palsies*
Perubahan dan distorasi dari batang otak, menyebabkan peregangan dan paralisis dari saraf otak yang umumnya terjadi pada nervu III,IV dan VI

- *Bilateral extensor plantar responses*

Tumor pada satu hemisfer dapat menyebabkan contralateral plantar respon yang disebabkan oleh keterlibatan langsung oleh traktus kortikospinal. Perubahan pada sisi lateral *midbrain* dapat menyebabkan kompresi pada pedunkulus kontralateral dan menyebabkan extensor plantar pada sisi ipsilateral tumor

- *Mental changes*

Peningkatan tekanan intracranial dapat menyebabkan perubahan mental, intelegensi dan dementia

- *Endocrine disorder*

Peningkatan kronik dari tekanan intracranial disertai hidrocefalus ventrikel tiga dapat menyebabkan perubahan fungsi hypothalamus dan hypofisis

- *Cerebral infarction*

Kompresi pada arteri cerebral yang disebabkan oleh ekspansi tumor atau peningkatan tekanan intracranial dapat menyebabkan infark pada daerah yang jauh dari asal tumor. Adanya infark menyebabkan tanda dan gejala yang muncul tidak sesuai dengan lokasi tumor, seperti hemianopia atau bahkan buta kortikal intermiten.^{1,2,3}

True localizing sign^{1,2,3}

➤ Tumor lobus frontalis

- Keterlibatan area prefrontal, tumor melibatkan satu atau seluruh area prefrontal mengakibatkan beberapa perubahan, seperti perubahan mental, dalam hal ini gangguan intelektual dengan gangguan memori. Tidak seperti pada pasien demensia presenile, pasien dengan

tumor lobus frontalis menyadari adanya gangguan terhadap dirinya

- Keterlibatan permukaan orbital, tumor permukaan orbital dapat berkembang ke arah kejang, epilepsi parsial tipe psikomotor dengan gejala gangguan autonomik termasuk di dalamnya gangguan irama jantung dan paroksismal atrial takikardi. Hal ini disebabkan oleh adanya hubungan diantara permukaan orbital lobus frontalis dengan lobus temporalis melalui fasciculus uncinatus.
- Keterlibatan nervus kranialis, pertumbuhan tumor yang berasal dari nervus olfaktorius dapat menyebar ke arah posterior dan melibatkan nervus optikus menyebabkan sindrom *foster kennedy* yang terdiri dari
 1. Anosmia ipsilateral yang disebabkan oleh penekanan pada nervus olfaktorius
 2. Ipsilateral atrofi optic yang disebabkan oleh penekanan pada nervus opticus
 3. Papiledema kontralateral yang disebabkan oleh peningkatan tekanan intracranial
 4. Keterlibatan dari lapang pandang pada daerah frontal,
 5. Keterlibatan gyrus precentral dan traktus kortikospinal. Gyrus precentral terletak pada bagian anterior sulcus centralis dan bertanggungjawab pada gerakan volunteer. Tumor pada daerah ini dapat menyebabkan adanya kejang

➤ Tumor lobus parietal

- Keterlibatan gyrus postcentralis, area ini berperan dalam diskriminasi bentuk, berat, ukuran dan mengidentifikasi benda yang disentuh, tumor yang terletak pada daerah

frontoparietal dapat menyebabkan gangguan pada persepsi benda yang disentuh disertai dengan adanya gangguan diskriminasi 2 titik pada sisi kontralateral tubuh

- Keterlibatan gyrus angularis, keterlibatan gyrus ini dapat menyebabkan *Gersmann's Syndrome* yang terdiri dari, agrafia, akakulia dan agnosia kontralateral disertai dengan allochiria (disorientasi kiri dan kanan)

➤ Tumor lobus temporal

- Keterlibatan nucus. Daerah ini memiliki ambang batas aktifitas epilepsy yang rendah, namun tumor yang berkembang pada daerah uncus menyebabkan epilepsy tipe kejang partial. Kejang ini dapat muncul beberapa kali sehari dan biasanya diawali dengan halusinasi bau dan rasa
- Keterlibatan lobus temporal dan insula. Kejang parsial dipercaya berasal dari area ini, dan yang lebih karakteristik yaitu adanya gangguan psikomotor, psikosensori, visceral dan komponen otomatis.

➤ Tumor lobus occipital

- Tumor yang melibatkan bagian medial dari lobus occipital menyebabkan kuadran tanopia homonym inferior kontralateral. Kerusakan pada area asosiasi visual yaitu area 18 dan 19 menyebabkan agnosia visual, agnosia warna dan ketidakmampuan untuk melakukan recall terhadap benda yang familiar

2.3. Klasifikasi tumor

2.3.1. MENINGIOMA

Meningioma merupakan tumor primer otak namun meningioma tidak berasal dari jaringan otak itu sendiri, namun berasal dari meningen, tumor ini bertumbuh ke dalam jaringan otak dan medulla spinalis sehingga menyebabkan penekanan terhadap jaringan tersebut. Meningioma juga dapat bertumbuh ke luar sehingga menyebabkan penipisan dari tulang tengkorak. Sebagian besar meningioma bersifat jinak, bertumbuh lambat dan beberapa diantaranya mengandung kista kalsifikasi dan cabang pembuluh darah.^{1,2,3,4}

Insidensi

34% dari tumor otak adalah meningioma dan sebagian besar didiagnosis pada pasien berusia >60 tahun, insidensi meningkat seiring bertambahnya usia. Meningioma jarang didapatkan pada anak-anak dan insidensi pada wanita 2x lebih besar daripada pria.^{1,2,3,4}

Etiologi

Para peneliti mempelajari beberapa teori asal dari meningioma. Pada sekitar 40% dan 80% meningioma ditemukan adanya kromosom 22 yang berfungsi abnormal, kromosom ini berperan dalam *suppressing tumor growth*. Penyebab kromosom ini berfungsi abnormal masih belum diketahui. Pada meningioma juga sering ditemukan *platelet-derived growth factor* (PDGFR) dan *epidermal growth factor receptors* (EGFR) yang berlebih, dimana hal itu mungkin berperan dalam tumbuhnya tumor ini. Riwayat radiasi pada kepala sebelumnya, riwayat kanker payudara, neurofibromatosis tipe 2 merupakan faktor risiko tumbuhnya meningioma. Meningioma multiple terjadi pada 5-15% pasien, beberapa diantaranya memiliki neurofibromatosis tipe 2

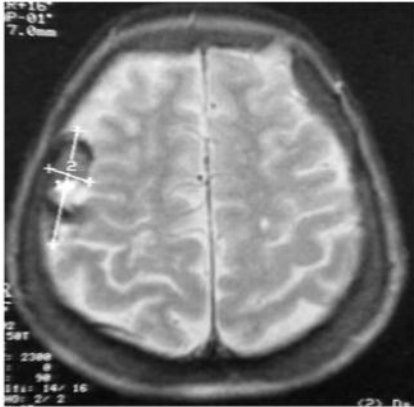
Beberapa meningioma memiliki reseptor yang dapat berinteraksi dengan hormon seksual seperti progesterone, androgen dan esterogen. Adanya reseptor progesterone biasanya terdapat pada meningioma benign. Fungsi dari reseptor ini belum diketahui.^{1,2,3,4}

Gejala

Meningioma biasanya tumbuh lambat, sehingga dapat tumbuh menjadi besar sebelum menyebabkan gejala. Tumor biasanya ditemukan pada *parasagittal/falcine region* dan *the convexity* otak. Lokasi yang sering lainnya adalah *the sphenoid ridge* pada dasar otak. Tumor yang tumbuh dapat mengganggu fungsi otak, gejala yang muncul tergantung pada lokasi tumor. Biasanya gejala yang pertama muncul disebabkan oleh meningkatnya tekanan pada otak yang disebabkan oleh pertumbuhan tumor. Sakit kepala dan kelemahan pada tangan atau kaki adalah gejala yang paling sering ditemui, kejang, *personality changes*, gangguan visual mungkin dapat terjadi. Nyeri dan gangguan sensorik atau kelemahan pada tangan dan kaki adalah gejala yang paling sering ditemukan pada meningioma medulla spinalis^{1,2,3,4}

Diagnosis

Pemeriksaan neurologis diikuti dengan pemeriksaan MRI dan atau CT scan. MR angiografi atau arteriogram dapat dilakukan bila terdapat rencana terapi embolisasi.^{1,2,3,4}



Penatalaksanaan

Sebagian besar kasus meningioma dapat diterapi dengan tindakan operatif, dengan angka rekurensi yang rendah dan prognosis yang bagus. Bila tumor terletak pada falx cerebri atau pada daerah *retrochiasmatic suprasellar* hanya sebagian yang dapat dihilangkan, dan tindakan operatif berikutnya mungkin diperlukan bila terdapat rekurensi setelah beberapa tahun. Meningioma secara umum resisten terhadap radioterapi^{1,2,3,4}

2.3.2. MEDULOBLASTOMA

Tumor meduloblastoma diperkirakan insidensinya 7-8% dari seluruh tumor otak dan 30 % dari tumor otak pada pediatrik. Pada otak predileksi tersering tumor ini berasal dari fosa posterior. Meduloblastoma lebih sering pada pria dibandingkan wanita, dan lebih sering didapatkan pada anak.^{1,2,3,5}

Etiologi

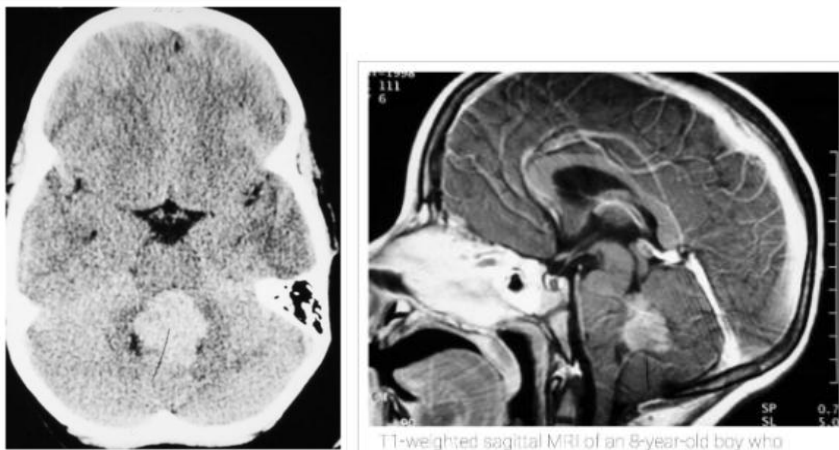
Terdapat hipotesis yang mengatakan bahwa tumor berasal dari sel lapisan granular eksternal cerebellum, adanya disregulasi dari sinyal Hedgehog-Gli. Sumber lain juga mengatakan bahwa meduloblastoma berasal dari Velum posterior medular.^{1,2,3,5}

Gejala Klinis

Sebagian besar pasien dengan meduloblastoma memberikan gejala yang disebabkan oleh peningkatan intracranial. Mual dan muntah sering pada pagi hari, dikarenakan posisi berbaring dapat meningkatkan tekanan intracranial. Keluhan lain pada penderita ini adalah sakit kepala, disertai diplopia yang disebabkan oleh peregangan nervus VI yang merupakan efek dari hidrosefalus. Tumor jenis ini juga sering menyerang cerebellum sehingga menyebabkan gait ataxia.^{1,2,3,5}

Pemeriksaan Penunjang

CT Scan dan MRI



Gambaran CT Scan Meduloblastoma dan MRI Meduloblastoma⁵

Penatalaksanaan

Dapat dilakukan tindakan pembedahan, radiasi dan kemoterapi. Selain itu dapat diberikan pengobatan untuk mengurangi tekanan intracranial yang meningkat yang disebabkan oleh hidrosefalus.^{1,2,3,5}

2.3.3. ASTROCYTOMA

Astrocitoma intracranial adalah tumor otak primer yang sering ditemukan. Tumor ini dapat ditemukan pada berbagai umur, tapi paling sering pada umur 40 sampai 60 tahun. Tumor ini berkembang sekitar jaringan ependimal dan subependimal yang dapat meluas ke dalam ventrikel. Pria dan wanita berbanding 2:1.^{1,2,3,5}

Astrocitoma ditemukan pada lobus frontal, temporal dan parietal, tapi jarang di lobus oksipital.

Ada empat grade pada tumor astrocitoma (Kernohan I-IV)^{1,2}

- *Low grade astrocytoma* (grade I-II) sering didapatkan pada anak-anak/dewasa muda
- *Malignant astrocytoma* (grade III)
- *Glioblastoma multiformis* (grade IV)

Etiologi

Secara umum etiologi *astrocytoma* sampai saat ini masih menjadi subyek penelitian analisis epidemiologi dan ditemukan asosiasi antara kejadian *astrocytoma* dengan bermacam-macam kelainan dan faktor pajanan. Terapi radiasi dan senyawa nitroso seperti nitrosourea diyakini sebagai faktor pajanan yang berhubungan dengan peningkatan insiden *astrocytoma*. Penggunaan telepon seluler dicurigai sebagai suatu faktor risiko potensial terjadinya glioma namun hasil penelitian-penelitian yang telah dilakukan tidak semuanya mendukung kecurigaan tersebut dan sampai saat ini masih menjadi bahan perdebatan.^{1,2,3,5}

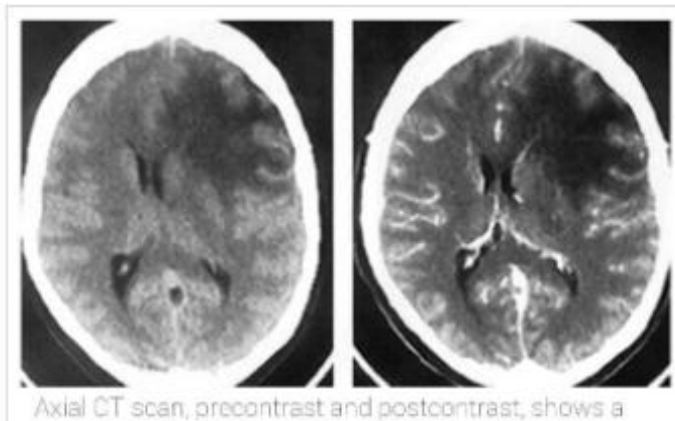
Gejala dan Tanda Klinik

Pemeriksaan neurologik yang lengkap dan detail diperlukan pada penderita *astrocytoma* karena *astrocytoma* dapat terjadi di berbagai lokasi pada susunan saraf pusat. Gejala dan tanda klinik *astrocytoma* sangat beragam bergantung pada lokasi tumor.^{1,2,3,5}

Gejala dan tanda klinik yang dapat ditemukan pada penderita *astrocytoma* antara lain : ^{1,2,3}

1. Tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial dengan gejala dan tanda klinik berupa nyeri kepala, mual dan muntah, penurunan kesadaran, dan edema papil. Peningkatan tekanan intrakranial akibat adanya tumor dan edema perifokal (efek massa) dapat mengakibatkan terjadinya herniasi otak yang dapat menyebabkan kematian. Efek massa dapat juga mengakibatkan terjadinya hidrosefalus.
2. Defisit neurologik fokal seperti kejang, kelumpuhan saraf-saraf kranial, gangguan motorik dan sensorik, gangguan kognitif, gangguan perilaku, ataksia, afasia, gangguan bahkan kehilangan penglihatan apabila lesi terjadi pada *optic pathway*, dan diplopia

Pemeriksaan Penunjang



Gambaran CT Scan Astrocytoma (low grade) pada lobus Frontalis ⁵

Penatalaksanaan

Penanganan astrocytoma berupa terapi operatif serta kemoterapi dan radioterapi. Penanganan yang baik dihasilkan dari kerja sama antara bedah saraf, neuroradiologis, onkologi medis dan neurology. Anaplastik astrocytoma ditangani dengan operasi, radioterapi dan terapi adjuvant temozolomide.

Peritumoral edema dapat diatasi dengan pemberian steroid, sedangkan untuk kejangnya dapat diberikan antikonvulsan.^{1,2,3,5}

2.3.4. GBM, GLIOMA GANAS

Glioblastoma Multiforme (GBM, glioma ganas) adalah tumor otak primer ganas yang paling umum dan paling agresif pada manusia (ditemukan pada orang dewasa), yang melibatkan sel glial. Glioblastoma Multiforme merupakan grade tertinggi astrocytoma, yang terjadi sekitar 2/3 dari semua kasus astrocytoma. *Astrocytoma* merupakan tumor primer otak yang berasal dari sel glia otak. *Astrocytoma* terhitung sebesar 75% dari keseluruhan glioma. WHO mengklasifikasikan *astrocytoma* menjadi 4 *grade* berdasarkan gambaran histologiknya, *grade I (pilocytic astrocytoma)* sampai *grade IV (glioblastoma multiforme)*.^{1,2,3,12}

Gejala Klinispada pasien GBM biasanya singkat yaitu kurang dari 3 bulan, biasanya gejala klinis yang muncul adalah :^{1,2,3}

- Gejala neurologic yang progresif, biasanya yaitu kelemahan anggota gerak
- Sakit kepala
- Gejala dari peningkatan TTIK
- Kejang
- Gejala fokal : hemiparese, gangguan sensoris, gangguan visual, afasia dan lain-lain

Etiologi

Etiologi dari GBM pada sebagian kasus belum diketahui, namun pada beberapa kasus didapatkan :^{1,2,3,12}

- Faktor genetik
- Penggunaan handphone (kontroversial)
- Trauma kepala
- Ras

Patofisiologi

Glioblastoma dapat diklasifikasikan menjadi primer dan sekunder. Glioblastoma primer sekitar 60% pada dewasa lebih tua dari 50 tahun. Glioblastoma sekunder sebanyak 40 % terdapat pada pasien yang usianya <45 tahun. Pada glioblastoma didapatkan adanya abnormalitas genetik :^{1,2,3,12}

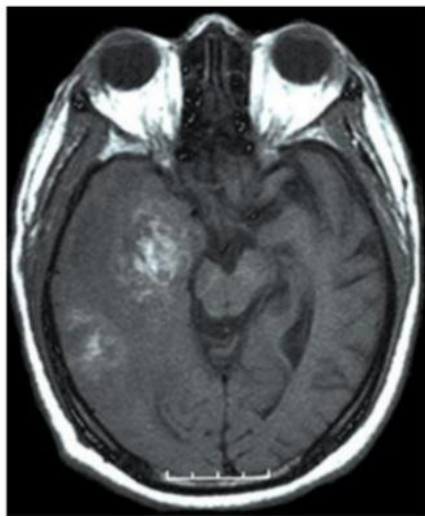
- Loss of heterozygosity (LOH) : LOH pada kromosom 10q merupakan gen yang paling sering terganggu pada GBM primer maupun sekunder
- Mutasi pada gen P53
- Mutasi gen EGFR (epidermal growth factor receptor)
- Over ekspresi MDM2
- Over ekspresi dari gen PDGFR (platelet derived growth factor-alpha)

Diagnosis :

Tidak ada laboratorium spesifik yang dapat menegakkan diagnosis GBM.

Penegakan diagnosis biasanya dengan sistem Imaging, seperti :

- CT Scan
- MRI
- PET



Gambaran MRI GBM dimana didapatkan adanya *hemorrhagic multicentric tumor*¹²

Penatalaksanaan

Penanganan glioblastoma sulit dan angka mortalitas GBM cukup tinggi. Pengobatan standar untuk glioblastoma multiforme adalah reseksi, radioterapi dengan adjuvant kemoterapi. Obat-obat yang biasa digunakan untuk kemoterapi adalah temozolamide, carmustine.^{1,2,3,12}

2.3.5. EPENDIMOMA

Tumor ini lebih kompleks dan bervariasi daripada glioma. Ependymoma berasal dari ependymal cells yang menembus lapisan ventrikel dan canalis sentralis medulla spinalis. Ependymoma merupakan glioma terbanyak di medulla spinalis. Sel-selnya memiliki karakteristik glial dan epithelial. Ventrikel empat merupakan lokasi terbanyak dari ventrikel lainnya dan daerah lumbosacral merupakan lokasi tersering dari medulla spinalis.^{1,3}

Secara makroskopis, ependymoma di ventrikel keempat berwarna pink keabu-abuan, tegas, seperti kembang kol pada pertumbuhan; mereka di otak

besar, yang timbul dari dinding lateral ventrikel, merah keabu-abuan, dan lebih lembut dan lebih jelas batas-batasnya dari jaringan yang berdekatan dari astrocytomas, tetapi mereka tidak memiliki kapsul. Sel-sel tumor cenderung membentuk mawar dengan lumens pusat atau, lebih sering, melingkar di sekitar pembuluh darah (pseudorosettes). Beberapa ependymomas, disebut epitel, yang padat selular; lainnya membentuk papila. Beberapa tumor ventrikel keempat baik-dibedakan adalah mungkin berasal dari astrosit subependymal.³

Karakteristik radiologis sedikit berbeda dari beberapa tumor. Pada CT-Scan lesi heterogen yang hiperdens dengan sedikit banyangan kontras. Kalsifikasi dan beberapa tingkat kistik berubah pada supratentorial tumor. Pada T1 MRI tampak hipointens dan hiperintens pada T2. Lokasi Intraventrikular mendukung kearah ependymoma. Ependimoma intrakranial biasanya ditemukan pada anak-anak sedangkan ependimoma intraspinal sering ditemukan pada remaja.^{1,2}

Menurut WHO ependimoma diklasifikasikan sebagai tumor neuroepitelial yang terdiri atas 4 yaitu :^{1,2,3}

1. Ependimoma Myxopapillari (Myxoependimoma)
2. Subependimoma
3. Ependimoma
4. Ependimoma Anaplastik

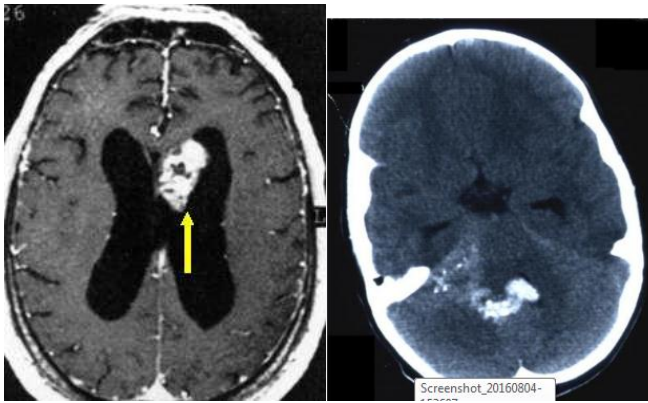
Ependimoma intrakranial merupakan 5% dari seluruh tumor intrakranial. Insiden dari tumor ini 6 kali lebih sering pada anak-anak daripada orang dewasa. Paling sering ditemukan pada umur 7 minggu sampai 16 tahun, kemudian ditemukan juga pada usia dekade ketiga. Pada anak, ± 2-3 kali ditemukan pada ruang infratentorial, sedang supratentorial lebih sering pada anak yang lebih dewasa.^{1,2,3,6}

Etiologi

Etiologi dari ependimoma belum diketahui, tapi diduga virus SV40 ikut terlibat dalam patogenesis dari beberapa tumor, termasuk ependimoma.^{1,2,3}

Diagnosis

Diagnostik ependymoma didasarkan dari anamnesis dan pemeriksaan fisik yang dilakukan. Pemeriksaan radiologis dapat dilakukan yaitu melalui pemeriksaan CT Scan dan MRI. Pemeriksaan EEG dapat dilakukan pada pasien dengan supratentorial ependymoma, namun tidak ada gambaran yang spesifik yang didapatkan pada ependymoma.^{1,2,3}



CT Scan Ependymoma pada Ventrikel⁶

Gejala Klinis

Gejala dari ependimoma tergantung lokasi dan ukuran tumor. Pada neonatus dan bayi, hidrosefalus merupakan salah satu gejala awal. Irritabilitas, suka mengantuk, dan muntah dapat terjadi jika tumor terus bertumbuh. Pada anak-anak yang lebih besar, gejala yang paling umum ditemukan adalah nausea, vomiting dan sakit kepala. Biasanya terjadi tanda-tanda peningkatan tekanan intracranial yang terjadi jika tumor menyumbat drainage dari cairan serebrospinalis.

Pada Intracranial ependimoma, tanda-tanda dan gejala neurologik baik umum maupun fokal tergantung lokasi, ukuran dan usia. Umumnya gejala timbul jika ukuran tumor besar. Ependimoma fossa posterior biasanya memberikan gejala dan tanda peningkatan intrakranial akibat obstruksi ventrikel yang akan memicu terbentuknya hidrocephalus.^{1,2,3,6}

Infratentorial memberikan gejala pertama berupa mual dan muntah (80%) , sakit kepala (50%), papil edema, ataxia, nistagmus, esotropia akibat peningkatan tekanan intrakranial, nyeri leher, dan defisit dari lower nerve kranial, sedangkan lesi supratentorial sering memberikan gejala hemiparesis, sensory loos, visual loos, afasia, gangguan kognitif, serangan sakit kepala dan muntah.^{1,2,3,6}

Penanganan

Penanganan ependymoma berupa terapi adjuvant yaitu terapi radioterapi, radiosurgery dan kemoterapi. Pemberian steroid dapat diberikan untuk menangani peritumoral edema, serta dapat diberikan antikonvulsan pada ependymoma supratentorial.^{1,2,3,6}

2.3.6. SCHWANNOMA

Schwannoma merupakan *periveral nerve sheath tumor* yang tumbuh lambat pada bagian distal dari transisi myelinisasi sel oligodendroglial-schwan. Perkembangan patogenesis dari tumor ini telah dapat dipahami dengan adanya evaluasi molekuler dan perubahan genetik pada neurofibromatosis 2 (NF2). Gen NF2 terlokalisasi pada kromosom 22q12. Subsekuen genetik dan pemetaan fisik menyebabkan ditemukannya gen NF2 pada tahun 1993. Regio DNA ini mengkode sebuah produk asam amino yang disebut merlin (*meosin-ezrin-radixin-like protein*) atau disebut juga schwanomin, dan berfungsi sebagai tumor supresor. Mutasi dari gen NF2 telah ditemukan tidak

hanya pada Schwannoma terkait NF2 tetapi juga pada kasus-kasus sporadis.^{1,2,3}

Vestibular Schwannoma

Vestibular Schwannoma (dikenal juga sebagai *acoustic neuroma*, *acoustic neurilemoma*, atau *acoustic neurinoma*) yaitu suatu tumor jinak yang pertumbuhannya lambat pada intrakranial ekstra-aksial yang biasanya berkembang dari sistem keseimbangan (atau saraf (Tumor berasal dari produksi sel *schwannyang* biasanya membungkus serat saraf untuk mendukung dan melindungi saraf vestibular) yang jarang dari pendengaran koklea) di bagian telinga dalam.^{1,2,3}

Vestibular Schwannoma mencapai sekitar 8% dari semua tumor di dalam tengkorak, 1 dari setiap 100.000 orang per tahun mendapat vestibular Schwannoma. Gejala dapat muncul pada usia berapapun tetapi biasanya terjadi antara usia 30 dan 60 tahun. Vestibular Schwannoma yang unilateral tidak dianggap sebagai penyakit herediter. Pria dan wanita sama-sama dapat mengalami penyakit ini.^{1,2,3}

Etiologi

Vestibular Schwannoma yang unilateral dan bilateral dapat terjadi karena kerusakan gen pada kromosom 22, yang menghasilkan protein (*schwannomine / merlin*) yang mengontrol pertumbuhan sel schwann. Pada pasien neurofibromatosis tipe II (NF2), gen rusak pada kromosom 22 diwariskan.^{1,2,3}

Gejala Klinis

Schwannoma intrakranial, seperti juga Schwannoma dari spinal, cenderung memperlihatkan gejala gangguan dari saraf-saraf divisi sensoris. Schwannoma sering muncul dari komponen vestibular nervus VIII (>90%),

divisi sensori nervus trigeminal (0.8%-8%), nervus fasialis (1.9%), nervus yang keluar dari foramen jugularis (2.9%-4%), nervus hipoglossus, nervus ekstra okular, dan nervus olfaktorius. Karena letak yang sangat dekat dengan area dari nervus kranialis, batang otak, dan cerebelum, Schwannoma sudah menampakkan gejala bahkan ukuran tumor masih kecil. Namun, sifat pertumbuhan yang lambat dapat mengaburkan gejala defisit neurologi yang berkembang progresif. Hal ini menyebabkan tidak dijumpai adanya defisit neurologi yang terjadi secara akut.^{1,2,3,9}

Pemeriksaan Penunjang



Gambaran radiologis neurolimmoma pada otak⁹

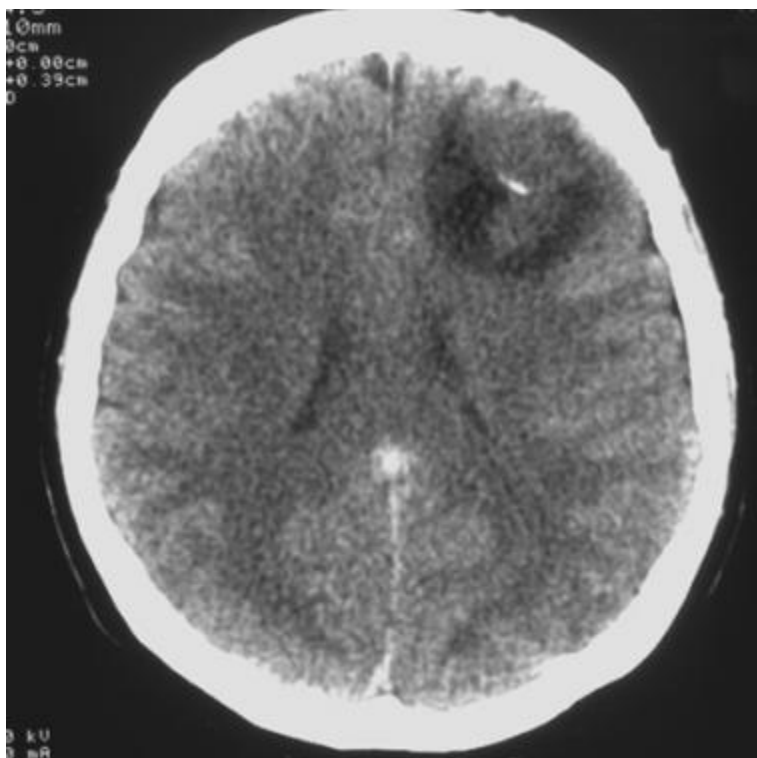
OLIGODENDROGLIOMA

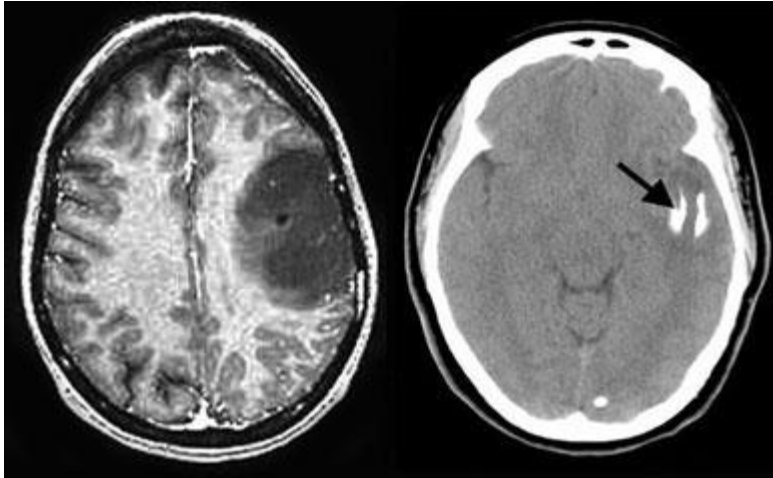
Tumor ini di indentifikasi pertama kali oleh Bailey dan Cushing. Laki-laki berbanding perempuan 2:1. Makroskopis dari tumor berwarna merah muda keabu-abuan dan *multylobar form*, relative avaskular, keras, *encapsulated*, dan seperti kista.^{1,2,3,11}

The oligodendrocyte neoplastik memiliki inti bulat kecil dan lingkaran sitoplasma yang memancar ("*fried egg*"). Proses sel sedikit dan lemak,

divisualisasikan hanya dengan noda karbonat perak. Beberapa oligodendrocytes gliofibrillary memiliki intens immuno reaktifitas glial fibrillary protein asam (GFAP), mirip dengan yang normal oligodendrocytes myelin pembentuk. kalsifikasi mikroskopis sering diamati, baik di dalam tumor dan jaringan otak yang berbatasan langsung.^{1,2,3,11}

Predileksi tersering dari oligodendroglioma adalah pada lobus frontal dan temporal (40 -70 persen). Tumor ini tumbuh secara lambat. Seperti astrocytoma, tumor ini memiliki gejala klinis kejang fokal atau kejang umum. Gambaran imaging bervariasi, tetapi paling sering memberikan gambaran hipodens dengan batas yang tegas. Oligodendroglioma secara keseluruhan tidak memberikan gambaran peningkatan kontras, tetapi gambaran anplastik dan *mixed tumor* dapat terjadi.^{1,2,3}





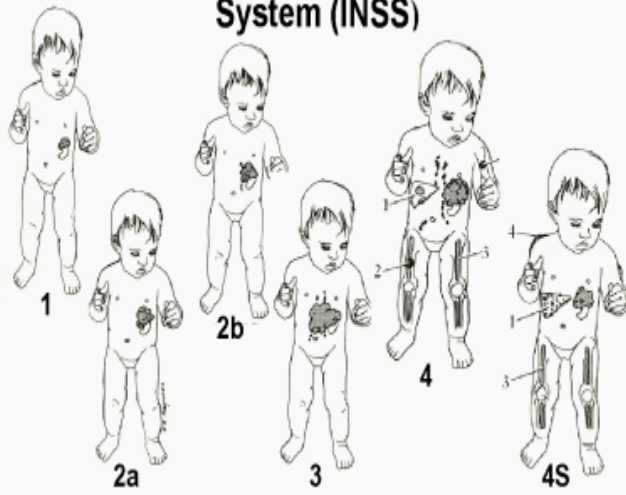
MRI dan CT Scan Oligodendroglioma ¹¹

2.3.7. NEUROBLASTOMA

Merupakan tumor terbanyak pada anak-anak. Secara sepiantas berbeda dengan medulloblastoma tetapi identifikasi histologik sangat mirip. Meningkatkan pada medulla adrenal dan kadang-kadang metastasisnya luas. Biasanya terdapat di ekstradural jika menyerang rongga tengkorak dan tulang belakang. Polymyoclonus dengan opsoclonus dapat terjadi sebagai komplikasi paraneoplastic. ^{1,2,3,8}

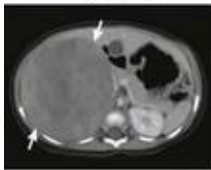


International Neuroblastoma Staging System (INSS)



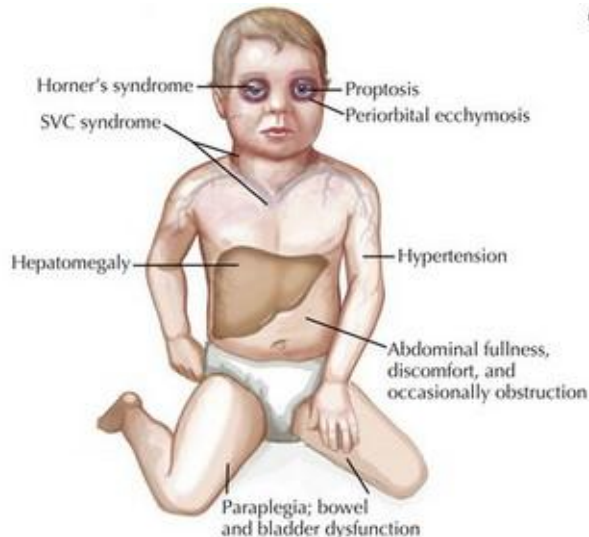


MR image, paraspinal tumor

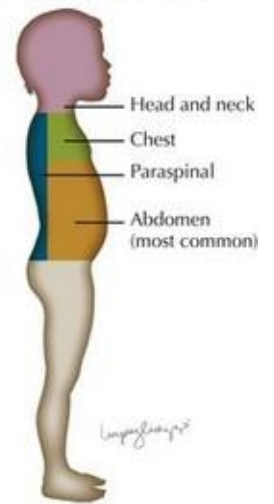


CT, abdominal tumor

Radiology images courtesy of Lisa States, MD Children's Hospital of Philadelphia



Common sites of primary tumor



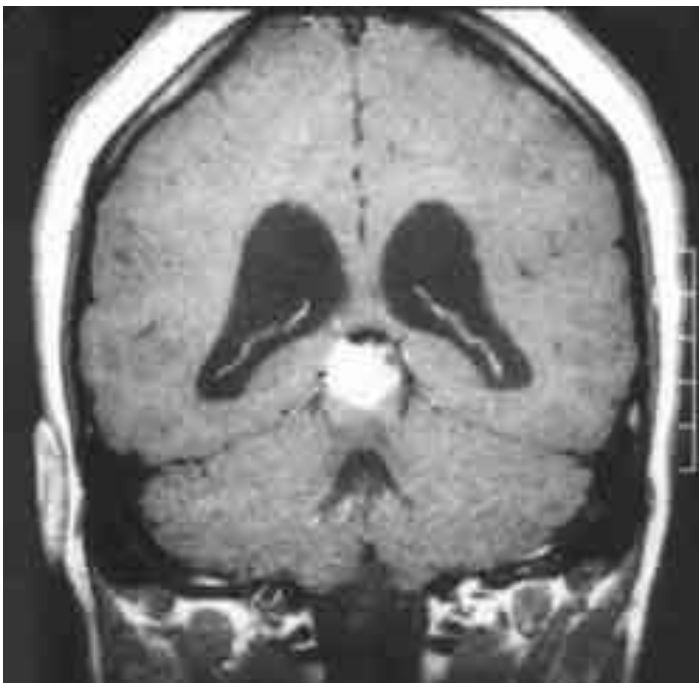
PINEOBLASTOMA

Ada banyak ketidak pastian yang tepat klasifikasi tumor pineal. Empat jenis tumor pineal sekarang diakui-germinoma (atipikal teratoma), pinealoma (pineocytoma dan pineoblastoma), teratoma dengan derivatif seluler dari semua tiga lapisan kuman, dan glioma yang berasal dalam sel astroglial tubuh pineal.^{1,2,3,10}

Pineocytoma dan pineoblastoma mereproduksi normal struktur kelenjar pineal. Tumor ini memperbesar kelenjar, yang invasif lokal, dan dapat meluas ke ventrikel ketiga dan sebagian barjalan sepanjang neuraxis tersebut. karakteristik pertumbuhan mereka mirip dengan germinoma. Sitologi, pineocytoma adalah beberapa tumor seluler dengan tidak adanya atribut histologis anaplasia. Sel-sel tumor cenderung membentuk pengaturan melingkar, disebut *pineocytomatous rosset*.^{1,2,3}

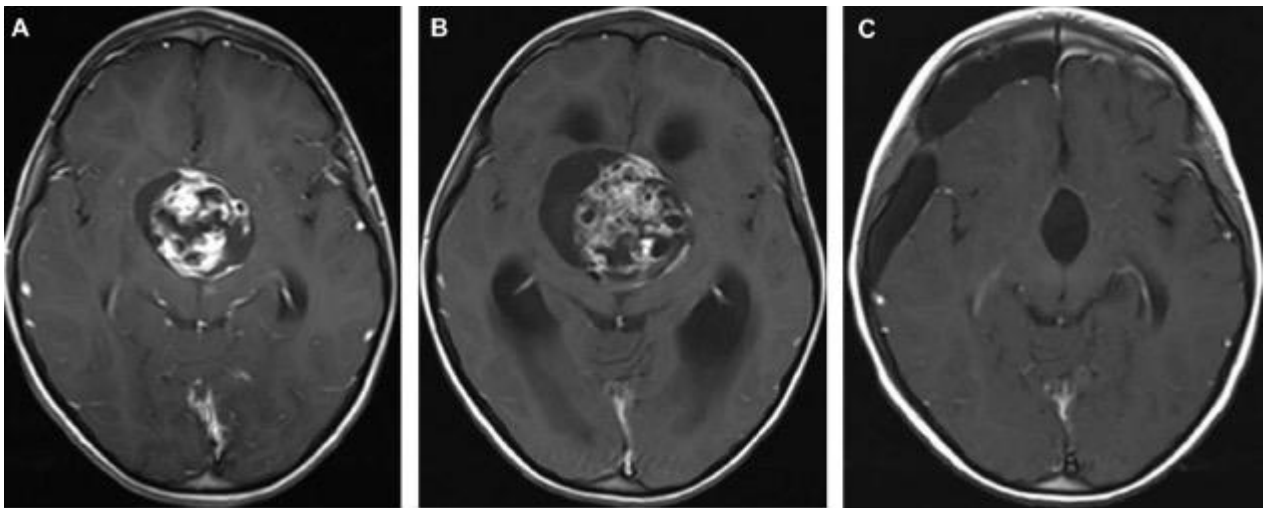
Gejala klinis dari sebagian besar tumor pineal meningkatkan tekanan intracranial. Tidak dapat melirik ke atas, dan dilatasi pupil yang minimal terhadap reaksi akomodasi tetapi tidak ada reflex cahaya (*parinaud*

syndrome) . Kadang ataxia pada tungkai, *choreic movement*, dan kelemahan spastic muncul pada tahap penyakit selanjutnya.^{1,2,3,10}

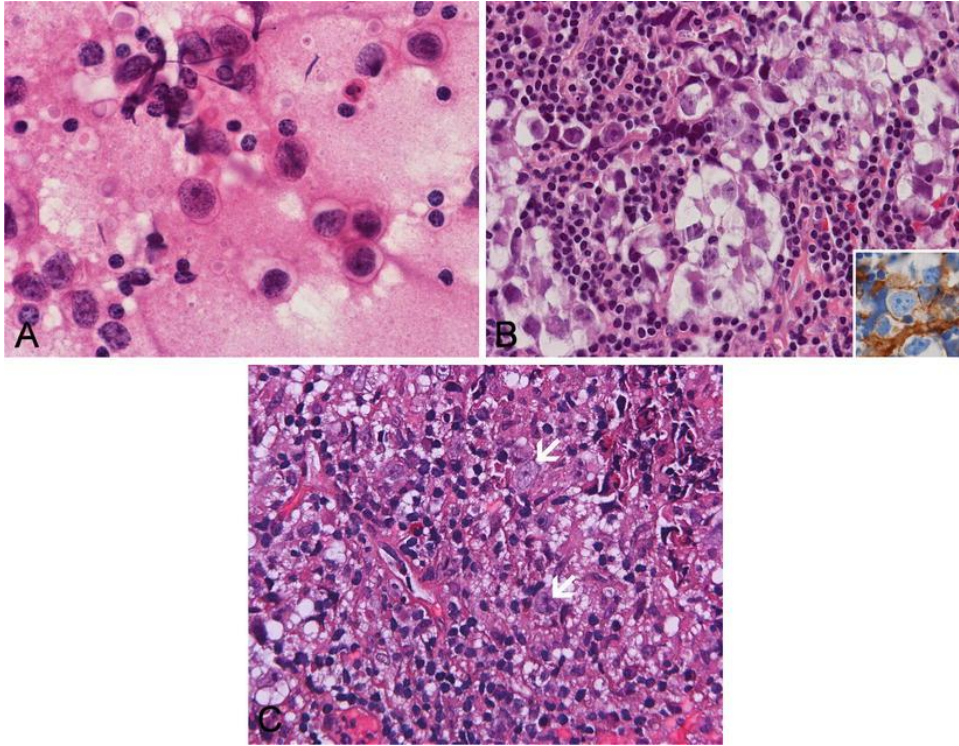


2.3.8. GERM CELL TUMOR (GERMINOMA)

germ cell tumor berasal dari sel indung telur dan sperma. Tumor ini mencapai 4% dari seluruh jenis tumor pada anak. Germ cell tumor banyak muncul pada sistem gonad (*sex organ*). Tumor ini dapat tumbuh di berbagai tempat, yaitu pada testis, ovarium, andomen, pelvis, mediastinum, dan otak. Germ cell tumor terdapat 18 persen pada otak yang terdiri dari choriocarcinoma, embryonal cell carcinoma, endodermal sinus tumor, dan maligna teratoma. Hormon Beta subunit chorionic gonadotropin dan alfa fetoprotein merupakan hormone yang mempengaruhi patomekanisme dari germ cell tumor. (special untuk choriocarcinoma dan teratoma yang imatur). Sekresi HCG pada germinoma <50IU/l dan berkolerasi dengan gambaran histologik sincitiotrafoblas like giant cell. Penignkatan AFP < 100 microgram/l tampak jelas pada germinoma.^{1,2,3,13}







Germinoma pineal Sincytiotrophoblast like giant cell¹³

Latihan

1. Sebutkan tumor primer intrakranial
2. Jelaskan patogenesis terjadinya tumor intrakranial
3. Faktor resiko tumor primer