

Recurrent Glioblastoma Multiforme

Reno Bestari¹, Syarif Indra²

Abstrak

Glioblastoma multiforme (GBM) merupakan jenis tumor ganas terbanyak pada otak dengan tingkat rekurensi tinggi mencapai 90%. Penyebab pasti belum diketahui, namun insiden meningkat dengan adanya riwayat glioma dalam keluarga. Diagnosis pasti ditegakkan dengan pemeriksaan histopatologi sel tumor yang ditandai dengan adanya aktivitas mitosis yang tinggi, proliferasi mikrovaskular dan nekrosis. Penatalaksanaan Glioblastoma multiforme melibatkan multidisiplin ilmu, yaitu neuroonkologi, neuropatologi, bedah saraf dan radiasi-onkologi. Penatalaksanaan pasien recurrent GBM yang *unresectable* adalah dengan kemoterapi sistemik (Temozolomid), radioterapi ulang atau bisa hanya dengan terapi paliatif. Dari beberapa penelitian didapatkan apabila pasien mendapat terapi yang agresif, maka diperkirakan dapat bertahan 14-24 bulan, namun apabila pasien tidak mendapat terapi, maka kemungkinan hanya bertahan selama 4 bulan karena memang prognosis tumor glioma ini sangat buruk.

Kata Kunci: tumor otak, glioblastoma multiforme, radioterapi, kemoterapi

Abstract

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common malignant tumor in the brain with a high recurrence rate 90%. The etiology is still unknown, but the incidence is increases with a history of glioma in the family. The diagnosis was confirmed by histopathological examination of tumor cells which characterized by a high mitotic activity, microvascular proliferation and necrosis. Management of Glioblastoma multiforme involves multidisciplinary section, which is neurooncology, neuropathology, neurosurgery and radiation-oncology. Management of recurrent unresectable GBM is a systemic chemotherapy (Temozolomide), repeated radiotherapy or only with a palliative therapy. Several studies found that patient who received aggressive therapy was estimated could last between 14-24 months, but in patient who did not receive therapy, then it might only last for 4 months because the prognosis of the glioma tumor is very poor, indeed.

Keywords: brain tumor, glioblastoma multiforme, radiotherapy, chemotherapy

Afiliasi penulis : 1. Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia. 2. Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.

Korespondensi: Syarif Indra, Email: syarifindra_neuro@yahoo.com
Telp/HP :081534191101

PENDAHULUAN

Glioblastoma Multiforme (GBM) merupakan tumor otak primer yang bersifat agresif. Metode pengobatan terbaru dengan kombinasi reseksi tumor dan kemoradiasi hanya dapat meningkatkan sedikit *survival rate* pasien secara keseluruhan. Prognosis GBM buruk karena tidak banyak pasien yang dapat

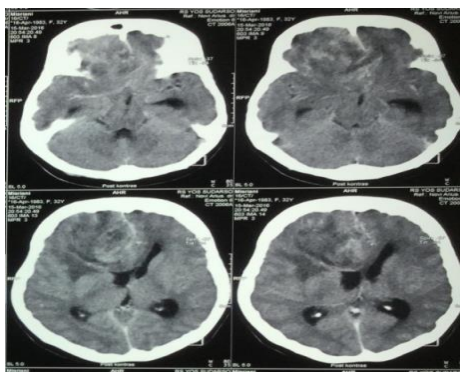
bertahan hidup lebih dari beberapa bulan setelah terdiagnosis.¹ Angka kejadian dari GBM lebih kurang 3 kasus per 100.000 penduduk, dengan usia rata-rata 64 tahun. *Survival rate* GBM lebih kurang satu tahun, dan hanya 5% yang dapat bertahan hidup lebih dari 5 tahun.²

Recurrent GBM 90% muncul ditempat awal dan sisanya 2-3 cm dari lokasi awal. Ada 4 jenis terapi yang diberikan pada *recurrent* GBM yaitu terapi sistemik, re-irradiasi, reseksi ulang diikuti pemberian terapi tambahan dan perawatan suportif. Akan tetapi perlu mempertimbangkan kondisi setiap pasien dalam pemberian masing-masing modalitas terapi.³

KASUS

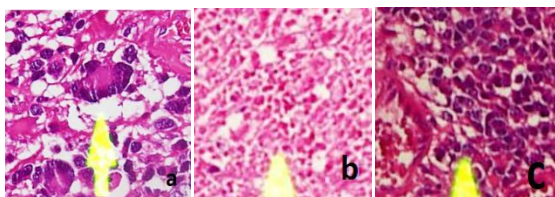
Seorang pasien wanita berusia 33 tahun, dirawat di bangsal Neurologi RS Dr. M. Djamil Padang dengan penurunan kesadaran yang terjadi berangsur-angsur sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit. Nyeri kepala kronik progresif telah dirasakan sejak 1 tahun yang lalu, namun sejak 1 bulan ini nyeri kepala semakin meningkat sehingga pasien tidak dapat beraktivitas dan hanya berbaring, kadang disertai muntah yang tidak dapat ditahan. Gangguan penglihatan sejak 10 bulan yang lalu, awalnya pandangan kabur dan diplopia terutama saat melirik kekanan, dan sejak 3 bulan ini pasien sama sekali tidak dapat melihat. Terdapat gangguan penciuman dan perubahan perilaku.

Pemeriksaan Brain CT scan dilakukan setelah 3 bulan keluhan nyeri kepala kronik progresif. Didapatkan adanya tumor pada lobus frontal kanan dengan *midline shift* sejauh 1 cm ke kiri.



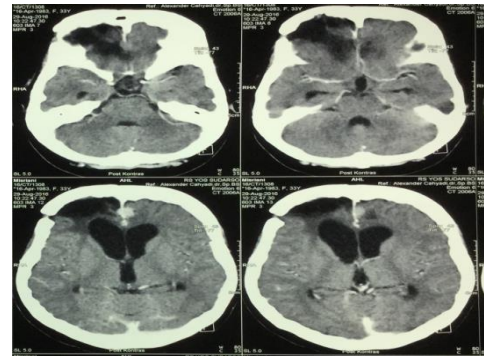
Gambar 1. Brain CT scan tanpa kontras pada 3 bulan onset nyeri kepala kronik progresif.

Tiga hari setelah pemeriksaan Brain CT scan, dilakukan biopsi sel tumor dan didapatkan hasil pemeriksaan histopatologi dengan kesan sesuai gambaran glioblastoma multiforme (GBM).



Gambar 2. Gambaran mikroskopis Glioblastoma Multiforme, (a) Sel Datia, (b) nekrotik sel, (c), proliferasi *small blue round cell*.

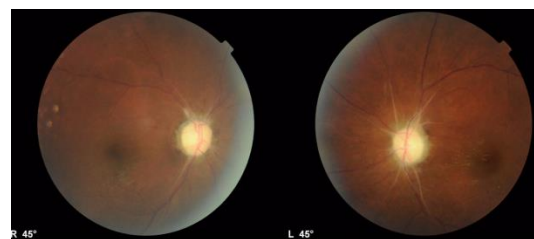
Setelah didapatkan hasil dari pemeriksaan histopatologi, dilakukan pengangkatan tumor. Pasien direncanakan untuk menjalani radioterapi dan kemoterapi oral. Akan tetapi pasien menolak radioterapi dan hanya mengonsumsi Temozolomide 1x300mg 5 hari berturut-turut setiap bulannya (siklus 28 hari).



Gambar 3. Brain CT scan 5 bulan post reseksi tumor

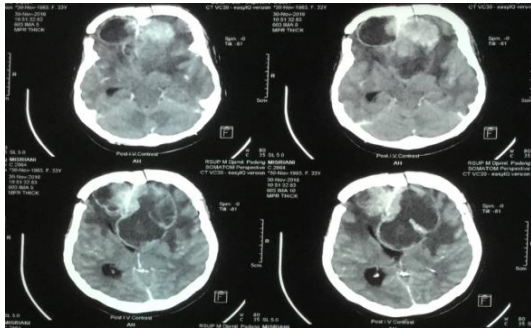
Pemeriksaan ulang Brain CT scan dilakukan 5 bulan setelah pengangkatan tumor dan tidak tampak pertumbuhan tumor baru. Bulan ke-7 setelah operasi, nyeri kepala kronik progresif kembali dirasakan dan dilakukan Brain CT scan ulang, didapatkan adanya tumor baru di lobus frontal bilateral. Dokter bedah saraf saat itu melakukan dekompresi internal dengan aspirasi cairan kistik tumor \pm 30 cc (warna kuning jernih) dan sedikit jaringan tumor untuk mengurangi tekanan intrakranial. Pasien kembali disarankan untuk menjalani radioterapi dan kemoterapi oral.

Saat rawatan di bangsal Neurologi M. Djamil didapatkan kesadaran somnolen, pupil 4mm/4mm dengan refleks cahaya yang berkurang pada kedua mata, gerak kedua bola mata terbatas ke lateral dan funduskopi papil atrofi bilateral. Refleks Babinski positif bilateral.



Gambar 4. Papil atrofi bilateral

Pemeriksaan laboratorium saat awal rawatan didapatkan Hb 12,0 g/dl, hematokrit 34%, leukosit $16.250/mm^3$, trombosit $494.000/mm^3$, GDR 135mg/dl, natrium 144 mmol/L, kalium 2,5 mmol/L, SGOT 35u/L dan SGPT 56u/L, dengan kesan leukositosis dan hipokalemi.



Gambar 5. Brain Ct scan dengan kontras saat ini

Brain CT scan tanpa kontras di IGD terlihat adanya lesi patologis hiperdens ringan di fronto-temporo-parietal kanan dan kiri disertai perifokal oedem yang mengobliterasi ventrikel lateral kiri. Midline shift (+) sejauh 1,5 cm ke kanan. Sulci dan gyri menyempit. Pons, CPA dan cerebellum tak tampak kelainan. Dengan kesan sugestif astrositoma high grade.

Berdasarkan temuan klinis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis dengan *recurrent Astrositoma High grade*. Diberikan terapi injeksi IV dexametason 4x10mg (tapering off) dan koreksi kalium dengan KCL 37,5 meq yang dilarutkan dalam 400cc RL habis dalam 4-5 jam, dan nilai kalium 6 jam post koreksi 3,7 mMol/L.

Dokter bedah saraf tidak lagi menganjurkan tindakan operatif mengingat risiko tinggi bila dilakukan pembedahan karena tumor yang cukup besar. Pasien dianjurkan radioterapi dan kemoterapi oral yaitu Temozolomide.

Setelah 5 hari rawatan, kondisi klinis membaik dan pasien sadar, didapatkan visus 0 pada kedua mata, motorik 4+ 4+ 4+ pada keempat ekstremitas dan pemeriksaan MMSE dengan skor 5. Pasien dipulangkan setelah terapi steroid selesai dan di edukasi untuk tetap menjalani radioterapi sebanyak 27x dan kemoterapi oral yaitu Temozolomide 1x120mg.

PEMBAHASAN

Glioblastoma multiforme merupakan astrositoma grade IV berdasarkan histologi tumor.⁴ Lebih dari 90% GBM merupakan tumor primer yang berasal dari sel glial yang mengalami tahapan onkogenesis, sisanya adalah glioma sekunder yang berasal dari astrositoma level yang lebih rendah. Tumor ini timbul spontan, walaupun kadang ada riwayat glioma dalam keluarga.⁵

Penyebab dari GBM belum sepenuhnya diketahui. Adanya riwayat glioma dalam keluarga tercatat hanya 1% kasus. GBM juga muncul pada penyakit genetik seperti : *tuberous sclerosis*, *Turcot syndrome*, *multiple endocrine neoplasia tipe IIA* dan neurofibromatosis tipe I. Trauma kepala (kontusio) juga bisa menjadi faktor predisposisi dari GBM. Pada pasien wanita, angka kejadian GBM tinggi pada periode post menopause, sehingga muncul hipotesis yang menyebutkan adanya hubungan hormon seks dengan GBM. Radiasi, pestisida, senyawa aromatik polisiklik, logam-logam tertentu merupakan faktor fisik yang dapat meningkatkan kemungkinan perkembangan sel tumor. GBM pun dianggap sebagai penyakit akibat kerja karena tingginya insiden pada pekerja industri karet dan petrokimia.⁶ Pada pasien ini belum diketahui penyebab dari tumor yang diderita, pasien seorang ibu rumah tangga usia produktif, jarang terpapar faktor-faktor fisik seperti yang disebutkan diatas dan tidak ada riwayat tumor dalam keluarga.

Prognosis yang buruk dari tumor ini disebabkan karena rekurensi yang tinggi walaupun dengan reseksi tumor, radioterapi dan kemoterapi. Bila terjadi rekurensi dari tumor, maka perlu tambahan terapi lokal maupun sistemik, seperti operasi ulang perlu dipertimbangkan. Setiap terapi yang diberikan memiliki keuntungan dan juga risiko, terutama tindakan pembedahan.⁷

Rekurensi merupakan perjalanan alami dari GBM, dimana sebagian pasien akan mengalami rekurensi dalam 6-9 bulan setelah pengobatan awal. Pengobatan untuk GBM yang mengalami rekurensi memiliki tantangan yang cukup besar, dimana protokol penatalaksanaannya belum jelas. Angka *survival rate* dengan kualitas hidup pasien. perlu dipertimbangkan.

Pengobatan terbatas pada re-eksisi, re-irradiasi, kemoterapi sistemik atau kombinasi.⁸

Diagnosis pasti dari GBM adalah pemeriksaan histopatologi sel tumor.⁹ Dari hasil pemeriksaan histopatologi didapatkan hasil sesuai dengan teori yang menyatakan pada glioblastoma ditandai dengan adanya aktivitas mitosis yang tinggi, proliferasi mikrovaskuler dan nekrosis.¹⁰ Keganasan tumor meningkat sejalan dengan meningkatnya derajat atipik, hiperkromatosis nuklear, peningkatan indeks mitotik, adanya area nekrotik dan pembuluh darah atipikal.¹¹ Pada pasien ini tidak dapat ditentukan karena pemeriksaan histopatologi hanya dilakukan satu kali.

Penatalaksanaan pasien dengan recurrent GBM melibatkan multidisiplin ilmu, seperti neuro-onkologi, neuro-patologi, bedah saraf dan radiasi-onkologi. Beberapa faktor akan mempengaruhi penatalaksanaan yang akan diberikan pada pasien, termasuk usia, histologi, luas dari reseksi tumor yang telah dilakukan, respon terapi, jarak waktu sejak terdiagnosis dan apakah rekuresinya bersifat lokal atau difus.¹² Dengan mempertimbangkan risiko tindakan operatif, maka reseksi tumor tidak dilakukan dan pasien dianjurkan untuk menjalani radioterapi dan kemoterapi oral.

Kortikosteroid (umumnya dexametason 8-16mg/hari, tapi dalam dosis yang lebih rendah mungkin sama efektifnya) diberikan untuk mengurangi edema otak dengan cepat dan untuk memperbaiki klinis pasien. Steroid juga tidak diberikan dalam jangka waktu lama setelah reseksi tumor ataupun sebagai profilaks selama radioterapi pada pasien tanpa gejala peningkatan tekanan intrakranial. Dianjurkan tapering-off steroid cepat dan pemberian yang tidak terus menerus untuk menghindari toksisitas, seperti miopati dan kelemahan, limfopenia dan risiko infeksi, osteoporosis dan *Cushing Syndrome*.¹³

Menurut Canadian guidelines, glioblastoma yang baru terdiagnosis diterapi dengan reseksi tumor maksimal, dilanjutkan pemberian radioterapi (60Gy dalam dosis terbagi 2Gy) dibarengi dengan Temozolomide (75mg/m²) dan Temozolomide adjuvant

sebanyak 6 siklus (150-200mg/m²).¹⁴ Pada pasien ini, setelah dilakukan reseksi tumor maksimal, pasien menolak radioterapi dan diberikan Temozolomide 1x300mg 5 hari berturut-turut sebanyak 6 siklus 28 hari.

PENGOBATAN yang optimal, ± 90% GBM mengalami rekurensi, dan kebanyakan tumor baru tumbuh <4cm dari tumor yang terdahulu. Modalitas imaging pilihan untuk menilai rekurensi dari GBM adalah MRI (level rekomendasi A). Kapan waktu dan berapa kali MRI harus dilakukan tidak ditentukan, akan tetapi sebaiknya dilakukan setiap 2-3 bulan selama pasien menjalani terapi.¹⁵ Pada pasien ini untuk mendiagnosis dan follow-up dilakukan Brain CT scan dengan kontras. Dimana terlihat dari Brain CT scan 6 bulan setelah operasi tak tampak adanya pertumbuhan tumor baru. Adanya tumor baru yang cukup besar pada lobus frontal bilateral terlihat dari Brain CT scan pada bulan ke-9 post reseksi tumor.

Rangkaian terapi awal gagal, maka pilihan terapi untuk GBM menjadi terbatas. Tidak ada standar pengobatan untuk rekuren GBM. Reseksi ulang tumor memang direkomendasikan, namun tidak ada data yang mendukung adanya peningkatan *survival rate* pasien.¹⁶ Radiasi ulang perlu dipertimbangkan, walaupun masih kontroversi mengenai toksisitas yang dapat timbul. Radioterapi dosis tinggi bertujuan untuk mengurangi perluasan tumor yang cepat. Radiasi ulang dapat dilakukan pada pasien dengan *Karnofsky performance status* diatas 60%, ukuran lesi <40 mm dan progresi tumor terjadi lebih dari 6 bulan setelah reseksi. Dosis radioterapi yang sering digunakan adalah 30-60 Gy. Dalam penelitian tahun 2005 didapatkan kombinasi temozolamid dan radioterapi mempunyai efektivitas paling baik. Temozolomide telah dijadikan standar pengobatan lini pertama.¹⁷

Recurrent GBM banyak yang tidak terdefiniskan dengan beberapa alasan: tidak ada definisi yang jelas mengenai definisi dan kriteria tumor rekuren, metode pengobatan yang bervariasi pada tiap senter, dan heterogennya perkembangan penyakit termasuk lokasi dan mekanisme yang dianggap berkontribusi terhadap subtype GBM.¹⁸

Selain ukuran dan lokasi tumor, terdapat faktor lain yang menentukan prognosis pasien seperti riwayat pengobatan, usia saat terdiagnosis, *Karnofsky performance score* (KPS), temuan histologi dan faktor genetik (molekuler).¹⁹ Walaupun dengan terapi yang agresif, GBM memiliki survival rate 20 bulan, namun pada recurrent GBM, survival rate tidak lebih dari 12 bulan.²⁰

SIMPULAN

Diagnosis pasti dari glioblastoma adalah pemeriksaan histopatologi sel tumor yang diperoleh dari biopsi maupun tindakan operatif berupa reseksi tumor. Penatalaksanaan yang agresif seperti terapi sistemik, re-irradiasi, reseksi ulang dibutuhkan dalam pengobatan recurrent GBM. Prognosis glioblastoma multiforme buruk, dimana bila pasien tidak mendapat terapi diperkirakan hanya akan dapat bertahan selama 4 bulan, dan dengan terapi yang agresif dari beberapa penelitian pasien dapat bertahan 14-24 bulan. Lebih kurang 90% pasien GBM akan mengalami rekurensi walaupun dengan terapi kombinasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ray K Swapan. Glioblastoma: molecular mechanism of pathogenesis and current therapeutic strategies. Springer, USA. 2010.hlm. 365-84.
2. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005–2009. *Neuro Oncology*. 2012. Suppl 5:1-49.
3. Linde M, Brahm C, de Witt Hamer Preijneveld J, Bruynzeel A, Vandertop P. Treatment outcome of patients with recurrent glioblastoma multiforme: a retrospective multicenter analysis. *Journal neurooncology*. 2017;135:183-92.
4. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, Aldape K, Brat D, Collins VP, Eberhart C, *et al*. International Society Of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathology*, 2014;24:429–35.
5. Minniti G, Muni R, Lanzetta G, Marchetti P, Enrici RM. Chemotherapy for glioblastoma: current treatment and future perspectives for cytotoxic and targeted agents. *NCBI*. 2009;12:5171-84.
6. Urbańska K, Sokołowska J, Szmidi M, Sysa P. Glioblastoma multiforme – an overview. *NCBI*. 2014;18:307-12.
7. Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, Dello Iacono D, McNabb A, *et al*. Scale to predict survival after surgery for recurrent Glioblastoma Multiforme. *Journal of clinical oncology*. 2010;28:3838-42.
8. Mallick S, Benson R, Hakim A, Rath G. Management of glioblastoma after recurrence: a changing paradigm. *Journal of Egyptian National Cancer Institute*. 2016;28:199-210.
9. Szopa W, Burley T, Marek G, Kaspera W. Diagnostic and therapeutic Biomarkers in glioblastoma: current status and future perspectives. *Biomed research International*, 2017: 1-13.
10. Rickert CH, Schachenmayr W, Richter HP, Bockhorn J, Reifenberger G, Paulus W, *et al*. Glioblastoma with adipocyte-like tumor cell differentiation – histological and molecular features of a rare differentiation pattern. *Brain Pathology*. 2009;19:431-8.
11. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors current concepts and review of the literature. *Neuro Oncology*; 2002;4(4):278-99.
12. Easaw JC, Mason WP, Perry J, Laperrière N, Eisenstat DD, Del Maestro R, *et al*. Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *Practice guideline series*. 2011;18:126-32.
13. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2010;21:190-3.
14. Mason WP, Maestro RD, Eisenstat D, Forsyth P, Fulton D, Laperrière N, *et al*. Canadian recommendations for the treatment of glioblastoma multiforme. *Current oncology*. 2007;14(3):110-7.

15. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, *et al.* Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *Journal Clinical Oncology*. 2010; 28:1963-72.
16. McLendon RE, Halperin EC. Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated? *Cancer*. 2003;98:1745–8.
17. Huppold C, Roth P, Wick W, *et al.* ACNU-based chemotherapy for recurrent glioma in the temozolomide era. *Journal Neurooncology*. 2009; 92:45–8.
18. Walid MS. Prognostic factors for long-term survival after glioblastoma. *The Permanente Journal*. 2008;12:45-8.
19. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, *et al.* Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncology*. 2014;15:943-53.
20. Roy S, Lahiri D, Maji T, Biswas J. Recurrent Glioblastoma: where we stand. *South Asian Journal cancer. PMC*. 2015;4(4);163-73.