



Karakteristik Klinikopatologik dan Luaran Klinik Pasien Ependimoma Di RSUP Dr. Kariadi Semarang

*Clinicopathological Characteristics and Patient Clinical Outcomes
Ependymoma In Hospital Dr. Kariadi Semarang*

Kasmiliawaty^{1*}, Vega karlowee², Hermawan Istiadi², Awal Prasetyo², Dik Puspasari²

¹Residen Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro,
Semarang, Indonesia.

²Staf Pengajar Departemen Patologi Anatomi, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi,
Semarang, Indonesia

*Penulis korespondensi: Kasmiliawaty. Email: kasmillia@gmail.com

Article Info

Article History:

Received : 12 September 2022

Accepted : 7 November 2022

Kata Kunci:

Ependimoma, supratentorial,
luaran pasien, karakteristik
klinikopatologik.

Keywords:

Ependymoma, supratentorial,
patient outcome,
clinicopathological
characteristics

Abstrak

Latar Belakang: Ependimoma merupakan salah satu penyumbang kematian akibat tumor intrakranial pada anak, karena beberapa dari subgrup tumor ini memiliki sifat agresifitas dan prognosis buruk terkait etiologi molekuler yang medasari tumor tersebut. Dilaporkan 2 subgrup yang memiliki prognosis buruk serta memiliki angka kematian yang tinggi, yaitu ST-EPN-RELA (RELA fusion) dan PF-EPN-A. Penelitian ini bertujuan untuk melihat perbedaan karakteristik klinikopatologik dan luaran klinik pasien ependimoma di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Metode: Penelitian dengan desain deskriptif analitik, dilakukan pada 31 kasus pasien terdiagnosis histopatologik ependimoma (28 kasus primer, 3 kasus berulang) periode 1 Januari 2017 hingga Desember 2021. Sampling dengan cara consecutive sampling, berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi usia, jenis kelamin, diagnosis histopatologik (seluruh subtype ependimoma), grading WHO, tindakan pembedahan, rekurensi dan laporan kematian. Analisis data menggunakan uji beda exact fisher dengan kemaknaan $p < 0.05$.

Hasil: Jumlah sampel yang didapatkan 31 kasus, sebagian besar terdiagnosis sebagai supratentorial ependimoma (100%) dengan mayoritas WHO grade II (33,3%), diderita oleh mayoritas laki-laki (52,9%) dan pasien sebagian besar berusia > 18 tahun. Dari 31 kasus ditemukan meninggal (50%), kasus berulang (100%) dan sisanya sembuh. Terdapat perbedaan bermakna luaran pasien dengan berbagai kelompok usia ($p=0,036$) dan dan kelompok menurut grading WHO ($p=0,049$).

Kesimpulan: Terdapat perbedaan bermakna antara luaran klinik pasien ependimoma, berdasarkan kelompok usia dan WHO grading.

Abstract

Background: Ependymomas are one of the contributors to death from intracranial tumors in children, because some of the tumor subgroups have aggressiveness and poor prognosis related to the underlying molecular etiology. Reported 2 subgroups that have a poor prognosis and have a high mortality rate, ST-EPN-RELA (RELA fusion) and PF-EPN-A. This study aimed to determine the differences clinical outcomes of ependymoma patients at Dr. RSUP. Kariadi Semarang based on their clinicopathological characteristic.

Method: A descriptive analysis was conducted on 31 cases of patients diagnosed ependymoma based on histopathology (28 primary cases, 3 recurrent cases) from January 1, 2017 to December 2021, and grouped by age, sex, histopathological classification, diagnosis (all ependymoma

subtypes), WHO grading, surgery, recurrence and death reports. Data analysis used Fischer's test of difference with significance $p < 0.05$.

Result: The number sample obtained was 31 cases, most of which were diagnosed as supratentorial ependymomas (100%) and most WHO grade II (33.3%), suffering from the majority of men (52.9%) and most patients age was over >18 years old. From all sample (31 cases) was died (50%), recurrent cases (100%) and others recovered. There were significant difference in clinical outcome based on age group ($p = 0.036$) and WHO grading group ($p = 0.049$).

Conclusion: There is a significant difference of clinical outcome of ependymoma patients, based on age and WHO grading.

PENDAHULUAN

Ependimoma (EPN) merupakan salah satu jenis tumor sistem saraf pusat yang sering ditemukan pada ventrikel tiga dan empat. Tumor ini terutama ditemukan pada anak dan dewasa.¹⁻⁴ Angka kematian tumor otak di seluruh dunia sebesar 241.037 (2,5%) dan di kawasan Asia sebesar 129.483 (2,4%). Di Indonesia angka kematian tumor otak sebesar 4.229 (2%).⁵ Ependimoma salah satu penyebab utama kematian pada anak, dimana angka kelangsungan hidup anak dalam 10 tahun sekitar 64%, *infan* dalam 5 tahun 42-55% yang memiliki angka kelangsungan hidup paling buruk. Pada ependimoma dewasa prognosinya cenderung lebih baik, dengan angka kelangsungan hidup 5 tahun 56-84,8% dan 10 tahun berkisar 70-89%.⁶

World Health Organization (WHO) dan beberapa studi penelitian sebelumnya telah mengklasifikasikan subgroup molekular ependimoma, terkait lokasi tumor di supratentorial (ST-EPN), fossa posterior (FP-EPN), dan spinalis (SP-EPN), serta memberikan informasi penting tentang prognosis dan tingkat kematian masing-masing tumor tersebut berdasarkan gambaran klinik dan histopatologik.^{1,7}

Di RSUD, kasus ependimoma ini sangat jarang ditemukan, data laporan terkait luaran klinik dan prognosis pasien juga masih sulit untuk ditentukan, serta belum pernah ada studi penelitian yang membahas terkait hal tersebut, dengan latar belakang ini lah yang mendasari penelitian ini dilakukan, dengan tujuan melihat perbedaan luaran klinik pasien ependimoma

di RSUP Dr. Kariadi Semarang berdasarkan karakteristik klinikopathologi.

METODE

Metode penelitian ini menggunakan desain deskriptif analitik. Sampling dilakukan pada pasien dengan diagnosis histopatologik ependimoma di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang periode 1 Januari 2017 hingga Desember 2021 (5 tahun/60 bulan) dengan cara sampling *consecutive* sampling, Kriteria eksklusi (data rekam medis yang tidak lengkap) dan kriteria inklusi dengan data yang terdiri dari: usia, jenis kelamin, diagnosis histopatologik (seluruh subtype ependimoma), grading WHO, tindakan pembedahan, rekurensi dan laporan kematian.⁸

Karakteristik klinis setiap pasien dikumpulkan yang diuraikan dalam Tabel 1 terdiri dari: usia pasien saat diagnosis yang dibagi menjadi (<3 tahun, 3-18 tahun, dan >18 tahun), jenis kelamin (laki-laki dan perempuan), diagnosis histopatologik yang diambil yaitu seluruh pasien yang terdiagnosis ependimoma oleh ahli patologi anatomik, termasuk seluruh subtype (*subependymoma, myxopapillary ependymoma, ependymoma, spinal ependymoma, tanycytic ependymoma, supratentorial ependymoma, posterior fossa ependymoma dan anaplastic ependymoma*), grading WHO yang diambil merupakan grading tumor yang sudah ditentukan berdasarkan studi dan WHO, 2016 (WHO grading I, II dan III).^{1,6,9}

Tabel 1. Profil karakteristik klinik dan histopatologi pasien ependimoma berdasarkan lokasi tumor

Variabel	Lokasi		
	ST	FP	SP
Umur			
< 3	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)
3 – 18	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
> 18	7 (31,8%)	1 (4,5%)	14 (63,6%)
Jenis kelamin			
Laki-laki	6 (35,3%)	2 (11,8%)	9 (52,9%)
Perempuan	5 (45,5%)	1 (9,1%)	5 (45,5%)
Diagnosis histopatologi			
Anaplastic ependymoma	1 (33,3%)	0 (0%)	2 (66,7%)
Ependymoma	4 (50%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)
Myxopapillary Ependymoma	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
Posterior Fossa Ependymoma	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
Spinal Ependymoma	0 (0%)	0 (0%)	4 (100%)
Subependymoma	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
Supratentorial Ependymoma	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Tanycytic ependymoma	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
WHO grade			
I	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)
II	6 (33,3%)	2 (11,1%)	10 (55,6%)
III	5 (62,5%)	1 (12,5%)	2 (25%)
Terapi pembedahan			
GTR	10 (41,7%)	2 (8,3%)	12 (50%)
STR	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
PR	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Meninggal			
Ya	6 (50%)	2 (16,7%)	4 (33,3%)
Tidak	5 (31,3%)	1 (6,3%)	10 (62,5%)
Rekurensi			
Ya	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Tidak	8 (32%)	3 (12%)	14 (56%)

ST: supratentorial, FP: fossa posterior, SP: spinal, GTR: gross total resection, STR: subtotal resection, PR: parsial resection.

Gambaran histopatologi ependimoma WHO grade I/ ependimoma klasik adalah glioma dengan sel-sel monomorfik, kepadatan bervariasi, inti bulat oval, kromatin bebercak (*salt and paper*). Gambaran histomorfologis utama adalah sel-sel tersusun pada area sekitar pembuluh darah (*pseudorosettes*) berupa zona *anucleate* perivaskular dan *true rosette*.¹ Ependimoma WHO grade II menunjukkan kepadatan sel meningkat, sel-sel relatif monoton, tersusun berstruktur papiler dengan *vascular core*, sel-sel dengan sitoplasma jernih (*clear cell*), dan *tanycytic* (sel-sel spindle yang tersusun fasikulus dan *pseudo rosette*).¹ Histopatologi ependimoma WHO grade III memperlihatkan kepadatan

sel yang sangat tinggi/padat, dengan gambaran sel yang bervariasi (*anaplastic*), rasio perbandingan inti dan sitoplasma meningkat, aktivitas mitosis dan jumlah mitosis tinggi, proliferasi mikrovaskular dan nekrosis pa-lisading sering dapat ditemukan.¹

Tindakan operasi adalah tindakan pembedahan pengambilan massa tumor dan menjadi pilihan terapi utama tumor ini (GTR/ *gross total resection*, STR/ *subtotal resection*, maupun PR/ *parsial resection*).¹⁰ Laporan kematian dan rekurensi merupakan laporan yang didapatkan dan dicatat dari rekam medis perkembangan pasien saat masuk Rumah Sakit sampai

pasien dinyatakan boleh pulang oleh Dokter klinik. Penelitian ini telah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUP Dr. Kariadi dengan No.1031/ EC/ KEPK-RSDK/ 2022 dan izin penelitian dari RSUP Dr. Kariadi No.DP. 02.01/I. II/1472/2022.

Analisis Statistik

Seluruh data klinik dan histopatogik yang didapatkan dianalisis secara statistik menggunakan program *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versi 20.0 (IBM Chicago, IL) dan dilanjutkan uji beda *exact fischer* dengan tingkat kemaknaan $p < 0.05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Profil histopatologik pasien, karakteristik klinik, dan angka luaran klinik pasien dirangkum dalam Tabel 1 dan 2. Dari 35 total kasus yang terdiagnosis histopatologi endimoma dalam rentang waktu 5 tahun, hanya 31 kasus yang dapat diambil sebagai sampel penelitian, 3 kasus diantaranya adalah berulang dan 4 kasus lainnya tidak sesuai dengan diagnosis histopatologi endimoma dan laporan rekam medis yang tidak lengkap. Berdasarkan lokasi masing-masing tumor ditemukan Tumor lokasi ST, usia terbanyak ditemukan >18 tahun (31,8%) dengan jenis kelamin laki-laki (35,3%), diagnosis histo-

patologi ST-EPN (supratentorial endimoma) 100%, WHO grading II (33,3%), terapi pembedahan GTR (41,7%), didapatkan 6 kasus meninggal dan 3 kasus berulang. Tumor lokasi FP, usia terbanyak ditemukan <3 tahun (50%) dengan jenis kelamin laki-laki (11,8%), diagnosis histo-patologi FP-EPN (fosa posterior-ependimoma) 100%, WHO grading II (11,1%), terapi pembedahan GTR (8,3%), didapatkan 2 kasus meninggal dan tidak ditemukan kasus berulang. Tumor lokasi SP, usia terbanyak ditemukan >18 tahun (31,8%) dengan jenis kelamin laki-laki (35,3%), diagnosis histopatologi SP-EPN (spinal endimoma) 100%, WHO grading II (55,6%), terapi pembedahan GTR (50%), didapatkan 4 kasus meninggal dan 3 kasus berulang.

Perbedaan luaran klinik pasien endimoma

Berdasarkan hasil uji beda dengan menggunakan derajat kemaknaan $p < 0.05$ untuk menilai perbedaan antara karakteristik klinikopatologik dan luaran pasien, yang dalam penelitian ini hanya menilai perbedaan dari angka kematian (meninggal) dari seluruh tumor endimoma yang ditemukan. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya nilai yang berbeda secara bermakna antara umur saat terdiagnosis tumor endimoma dengan kejadian meninggal ($p=0,036$) dan grading WHO dengan kejadian meninggal ($p=0,040$). Rincian hasil dapat dilihat dari Tabel 2 berikut:

Tabel 2. Perbedaan karakteristik klinikopatologik dan luaran klinik (meninggal) pasien endimoma

Variabel	Meninggal		p
	Ya	Tidak	
Umur			
< 3	4 (100%)	0 (0%)	0,036 ^{£*}
3 – 18	1 (50%)	1 (50%)	
> 18	7 (31,8%)	15 (68,2%)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	7 (41,2%)	10 (58,8%)	0,565 [£]
Perempuan	5 (45,5%)	6 (54,5%)	

Tabel 2. Perbedaan karakteristik klinikopatologik dan luaran klinik (meninggal) pasien ependimoma

Variabel	Meninggal		p
	Ya	Tidak	
Lokasi			
ST	6 (54,5%)	5 (45,5%)	0,269 [£]
FP	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
SP	4 (28,6%)	10 (71,4%)	
Diagnosis histopatologi			
Anaplastic ependymoma	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,956 [¥]
Ependymoma	4 (50%)	4 (50%)	
Myxopapillary Ependymoma	0 (0%)	2 (100%)	
Posterior Fossa Ependymoma	2 (100%)	0 (0%)	
Spinal Ependymoma	2 (50%)	2 (50%)	
Subependymoma	0 (0%)	2 (100%)	
Supratentorial Ependymoma	3 (50%)	3 (50%)	
Tanycytic ependymoma	0 (0%)	1 (100%)	
WHO grade			
I	0 (0%)	2 (100%)	0,040 ^{£*}
II	6 (33,3%)	12 (66,7%)	
III	6 (75%)	2 (25%)	
Tindakan pembedahan			
GTR	11 (45,8%)	13 (54,2%)	0,417 [£]
STR	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
PR	0 (0%)	1 (100%)	
Rekurensi			
Ya	3 (100%)	0 (0%)	0,067 [£]
Tidak	9 (36%)	16 (64%)	

Pembahasan

Data yang diambil berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 31 sampel kasus yang terdiagnosis ependimoma (28 kasus primer dan 3 kasus berulang). Jumlah sampel penelitian ini cenderung lebih sedikit, namun dapat mewakili dan dapat digunakan dalam penelitian ini. Sesuai dengan WHO yang menyebutkan ependimoma termasuk salah satu tumor intrakranial yang jarang terjadi.¹

Pada penelitian ini usia kasus terbanyak ditemukan > 18 tahun dengan lokasi terbanyak di ST dan SP, ketidaksesuaian ini dapat disebabkan oleh sebaran usia pasien dan sebaran lokasi tumor yang didapatkan tidak homogen. Studi sebelumnya melaporkan bahwa lokasi tersering ependimoma yaitu di FP 90% (anak) dan di SP 60% (dewasa).¹¹ Laporan ini didasarkan atas adanya temuan dari penelitian dan studi sebelumnya yang menyebutkan

bahwa adanya keterikatan profil genetik dan metilasi DNA sebagai dasar molekuler dari EPN, serta mengidentifikasi 9 subkelompok molekuler EPN.^{12,13} Kasus SP-EPN terjadi 8 kali lebih besar pada pasien dewasa dibandingkan kasus anak-anak dan kasus intrakranial ST-EPN anak-anak 2 kali lebih tinggi dibandingkan dewasa.¹⁴ Ependimoma intrakranial pada orang dewasa disebutkan terjadi sekitar 1-3% kasus pada rentang usia 30-50 tahun dan cenderung tumbuh pada lokasi spinal (23,3% berlokasi di *cord, spinal meninges, dan cauda equina*).^{10,15}

Hasil analisis penelitian ini berdasarkan uji beda yang dilakukan, ditemukan perbedaan yang bermakna antara usia kasus terdiagnosis ependimoma dengan luaran klinik pasien, artinya usia saat terdiagnosis tumor ependimoma sangat mempengaruhi luaran klinik dari pasien. Hal ini sesuai dengan pernyataan sebelumnya yang menerangkan bahwa semakin muda usia pasien akan memperlihatkan luaran klinik

yang buruk dibandingkan usia lebih dewasa yang cenderung lebih baik, karena lokasi tumbuhnya tumor pada anak paling sering intrakranial dan dewasa sering di SP, yang pada saat pembedahan tumor akan lebih mudah dilakukan reseksi dibandingkan tumor intrakranial.⁶

Hasil luaran klinik pasien terkait lokasi tumor tidak ditemukan perbedaan yang bermakna. Hasil ini tidak sesuai dengan WHO dan beberapa penelitian lain yang menyebutkan bahwa dari 9 subkelompok molekuler ependimoma dilaporkan 2 subgrup yang memiliki prognosis buruk serta memiliki angka kematian yang tinggi, yaitu ST-EPN dengan mutasi gen RELA positif dan PF-EPN grup A.^{1,7} Berdasarkan pernyataan tersebut, bahwa penelitian ini memiliki keterbatasan dari jumlah sampel dan seluruh karakteristik klinikopatologik sampel yang ditemukan tidak homogen.

Jenis kelamin laki-laki merupakan kasus terbanyak yang ditemukan pada penelitian ini. Sesuai dengan WHO dan beberapa studi sebelumnya melaporkan ependimoma secara umum meningkat pada jenis kelamin laki-laki dibanding perempuan dengan perbandingan laki-laki:perempuan (2,3:1), PF – EPN - A (posterior fossa – Ependymoma - A) ditemukan laki-laki: perempuan 1.8:1 (65%: 35%) dan PF-SE (posterior fossa-Subependymoma) laki-laki: perempuan 3:1 (76%:24%).^{1,7} Secara analisis, dalam penelitian ini tidak ditemukan perbedaan yang bermakna baik pada jenis kelamin laki-laki dan perempuan terhadap hasil luaran klinis pasien, sehingga antara laki-laki dan perempuan akan memperlihatkan luaran klinik yang tidak berbeda, hal ini sangat berkaitan dengan keterbatasan dari penelitian ini dengan, dimana jumlah sampel penelitian yang didapatkan relatif sedikit. Salah satu studi melaporkan terdapat perbedaan terkait jenis kelamin baik pada laki-laki ataupun perempuan dalam hal proses genetik (fisiologi normal, reaksi terhadap stresor perkembangan, metabolisme, dan genotoksik), serta epi-genetik dan mekanisme spesifik tumorigenesis, yang pada populasi tertentu suatu

sel progenitor memiliki sensitifitas terhadap jenis kelamin. Baik ependimoma dan glioma derajat tinggi menunjukkan efek seks terkuat dalam subkelompok dimana mekanisme epigenetik muncul untuk mendorong tumorigenesis.¹⁶

Hasil diagnosis histopatologik pada penelitian ini paling banyak ditemukan yaitu ST-EPN dengan WHO grading II. Hasil ini sesuai dengan WHO dan beberapa penelitian yang melaporkan bahwa selain FP-EPN-A, tumor ST-EPN juga merupakan kasus tersering dari ependimoma, namun dari hasil analisis uji beda dalam penelitian ini dengan sampel yang didapatkan relatif sedikit dan tidak homogen, ditemukan tidak terdapat perbedaan yang bermakna dari diagnosis histopatologik ini. Salah satu ST-EPN yang memiliki prognosis buruk dan angka kematian tinggi yaitu ST-EPN-RELA positif (RELA fusion gene), merupakan ependimoma ST yang di definisikan sebagai entitas baru, ditandai adanya transkrip fusi RELA dengan gen C11orf95 (dikenal ZFTA) di kromosom kromosom 11q13.1 dan aktivasi patologis signal NFkB (nuclear factor kappa β), sebagai faktor transkripsi, fungsinya sebagai gen anti apoptosis, merangsang pertumbuhan dan metastasis tumor. Fusi gen C11orf95-RELA ini ditemukan 70%- 72% pada ependimoma ST, diantaranya 70% terjadi pada anak dan 20% pada dewasa, berprognosis buruk.^{1,2,7,17-19}

Aktivasi jalur NFkB juga memiliki keterkaitan dengan pensinyalan jalur L1CAM yang terikat integrin dapat memicu jalur NFkB membuat sel lebih motil dan invasif. Aktivasi L1CAM juga melibatkan jalur MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) melalui RTK (*receptor tyrosine kinase*), serta teraktivasinya jalur PI3K (*Phosphoinositide 3-kinase*) dan ERK (*extracellular signal- related kinase*), yang secara fisiologis diperlukan untuk proses pertumbuhan, pertahanan hidup, adesi, migrasi dan proliferasi sistem saraf. Pada kondisi tumorigenesis jalur pensinyalan tersebut disalah gunakan, sehingga sangat berkontribusi terhadap perkembangan tumor dan proses invasi.²⁰

Pada ependimoma yang berlokasi di fossa posterior (PF-EPN-A dan PF-EPN-B), dalam studi disebutkan ke-lompok A cenderung ditemukan pada usia lebih muda dan memiliki fenotipe sangat agresif dibanding PF-EPN-B, serta memiliki prognosis buruk terkait adanya reduksi H3K27me3.²¹

Hasil penelitian ini menunjukkan derajat tumor tersering yang didapatkan adalah WHO grading II dan III, dibandingkan WHO grading I. Tumor WHO grading III memiliki angka presentasi tinggi menyebabkan kematian karena tumor dengan WHO grading III memiliki gambaran morfologi yang anaplastik dan memiliki sifat agresifitas tinggi, serta prognosis yang buruk. Secara analisis uji beda dalam penelitian ini ditemukan terdapat perbedaan yang bermakna antara tumor WHO grading dengan luaran klinik pasien. Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian, dimana ependimoma intrakranial pada anak-anak paling sering adalah WHO grading II hingga WHO grading III dan ependimoma dewasa paling sering adalah WHO grading I, yaitu myxopapillary ependymoma yang berlokasi pada *spinal cord*.^{22,23}

Derajat WHO suatu tumor ependimoma baik yang berlokasi di ST, FP, maupun SP sering ditemukan pada WHO grading II dan WHO grading III, hal ini didasarkan atas biologi *behavior* suatu tumor yang diperlihatkan dari gambaran mikroskopik morfologi berdasarkan atas variasi ukuran dan bentuk sel, selularitas sel, tersusun pada area sekitar pembuluh darah (*pseudorosettes*), zona *anucleate* perivaskular dan *true rosette*, berstruktur papiler dengan *vascular core*, sitoplasma jernih (*clear cell*), dan *tanycytic* (sel-sel spindle yang tersusun fasikulus dan *pseudo rosette*), peningkatan rasio perbandingan inti-sitoplasma, aktivitas mitosis yang cepat dan jumlah mitosis tinggi (tiap 10 LPB/ lapang pandang besar), proliferasi sel, proliferasi mikrovaskular dan nekrosis palisading.^{1,24} Tumor derajat tinggi memiliki sifat bermakna dengan gambaran sifat keganasan/ anaplastik dari tumor tersebut, yang memiliki prognosis dan luaran klinik buruk.^{1,9}

Hasil penelitian ini menunjukkan 3 kasus berulang, rentang usia 3-9 tahun dengan diagnosis histopatologi ST-EPN, WHO grading III. Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian yang menyebutkan bahwa anaplastik ependimoma memiliki sifat yang sangat agresif dan sangat berpengaruh terhadap kasus berulang. Sedangkan hasil analisa uji beda, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara luaran klinik pasien dengan angka rekurensi. Kekambuhan umumnya dapat terjadi sekitar 50% pada pasien ependimoma intrakranial, dengan waktu rata-rata 13-25 bulan. Kekambuhan sebagian besar bersifat lokal dan hanya 20% kekambuhan ependimoma yang berlokasi jauh. Kekambuhan salah satunya dapat terjadi, terkait dengan proses pembedahan awal.²⁵

GTR merupakan tindakan pembedahan yang menjadi pilihan pertama terapi ependimoma, sesuai dengan hasil penelitian ini dimana tindakan GTR merupakan tindakan terbanyak ditemukan. Hasil luaran klinik pasien terkait tindakan GTR, memperlihatkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,417$). Pernyataan sebuah studi, bahwa GTR memiliki tingkat kematian jauh lebih rendah dari pada STR/PR. Pada kasus ST dan SP, dilaporkan setelah dilakukan GTR umumnya tidak ditemukan kasus berulang dan prognosis klinis pasien akan lebih bagus dibandingkan kasus PF yang memiliki prognosis jauh lebih buruk karena terkait lokasi yang sulit untuk dilakukan pengangkatan tumor. Pada kasus yang menjalani STR dan jenis kelamin laki-laki dilaporkan memiliki kelangsungan hidup keseluruhan lebih buruk, dan tidak ada pengaruhnya terhadap ras, usia dan lokasi tumor.^{14,26-28}

Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan, yaitu terkait jumlah sampel penelitian yang terlalu sedikit, sampel yang diambil hanya pada satu senter rumah sakit, waktu dilakukannya penelitian ini cenderung singkat, dan sebaran kasus yang ditemukan tidak merata dan tidak homogen. Penelitian selanjutnya disarankan dengan jumlah

sampel yang lebih banyak, sampel dapat diambil dari multicenter, waktu penelitian yang lebih lama, dan perlunya jumlah sampel kasus yang merata dan homogen.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Luaran klinis pasien berbeda bermakna pada kelompok usia dan grading tumor menurut WHO. Jenis kelamin, lokasi tumor, diagnosis histopatologi, rekurensi dan jenis tindakan pembedahan tidak berbeda signifikan pada kelompok luaran klinis.

Saran

Penelitian selanjutnya disarankan dengan jumlah sampel yang lebih banyak, sampel dapat diambil dari multicenter, waktu penelitian yang lebih lama, dan perlunya jumlah sampel kasus yang merata dan homogen.

DAFTAR PUSTAKA

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131(6):803–20.
2. Pagès M, Pajtler KW, Puget S, Castel D, Boddaert N, Tauziède-Espariat A, et al. Diagnostics of pediatric supra-tentorial RELA ependymomas: integration of information from histopathology, genetics, DNA methylation and imaging. *Brain Pathol.* 2019; 29 (3):325–35.
3. Perilongo G, Massimino M, Sotti G, Belfontali T, Masiero L, Rigobello L, et al. Analyses of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with ependymoma: Italian Pediatric Neuro-oncology Group. *Med Pediatr Oncol.* 1997;29(2):79–85.
4. Peris-Bonet R, Martínez-García C, Lacour B, Petrovich S, Giner-Ripoll B, Navajas A, et al. Childhood central nervous system tumours - incidence and survival in Europe (1978-1997): report from automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer.* 2006;42(13):2064–80.
5. World Health Organization. Global cancer observatory [Internet]. International agency for research on cancer. 2019. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
6. Rickert CH, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Child's Nerv Syst.* 2001;17(9):503–11.
7. Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DTW, Hovestadt V, Kratochwil F, et al. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell.* 2015;27(5):728–43.
8. Dahlan MS. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan³. Jakarta: Salemba Medika; 2010.
9. Tiara Aninditha, Wiratman W. Buku ajar neurologi. Aninditha T, Wiratman W, editors. Jakarta: Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2019.p. 103–137.
10. Guyotat J, Signorelli F, Desme S, Frappaz D, Madarassy G, Fevre Montange M, et al. Intracranial ependymomas in adult patients: analyses of prognostic factors. *J Neurooncol.* 2002;60(3):255–68.
11. American Brain Tumor Association. About brain tumors: a primer for patients and caregivers. Chicago: American Brain Tumor Association; 2015. p. 1–80. Available from: <https://www.abta.org/publications/about-brain-tumors-a-primer-for-patients-and-caregivers/>
12. Benesch M, Mynarek M, Witt H, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Bison B,

- et al. Newly diagnosed metastatic intracranial ependymoma in children: frequency, molecular characteristics, treatment, and outcome in the prospective HIT series. *Oncologist*. 2019;24(9):e921–9.
13. Lim KY, Lee K, Shim Y, Park JW, Kim H, Kang J, et al. Molecular subtyping of ependymoma and prognostic impact of Ki-67. *Brain Tumor Pathol*. 2022;39(1):1–13.
 14. Amirian ES, Armstrong TS, Aldape KD, Gilbert MR, Scheurer ME. Predictors of survival among pediatric and adult ependymoma cases: A study using surveillance, epidemiology, and end results data from 1973 to 2007. *Neuroepidemiology*. 2012;39(2):116–24.
 15. Lombardi G, Puppa A Della, Pizzi M, Cerretti G, Bonaudo C, Gardiman MP, et al. An overview of intracranial ependymomas in adults. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23).
 16. Sun T, Plutynski A, Ward S, Rubin JB. An integrative view on sex differences in brain tumors. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(17):3323–42.
 17. Gilmore TD, Herscovitch M. Inhibitors of NF- κ B signaling: 785 and counting. *Oncogene*. 2006;25(51):6887–99.
 18. Labbozzetta M, Notarbartolo M, Poma P. Can nf-kb be considered a valid drug target in neoplastic diseases? our point of view. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9).
 19. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Cell*. 1986;46(5):705–16.
 20. Kiefel H, Bondong S, Hazin J, Ridinger J, Schirmer U, Riedle S, et al. L1CAM: A major driver for tumor cell invasion and motility. *Cell Adhes Migr*. 2012;6(4):374–84.
 21. Yonezawa U, Karlowee V, Amatya VJ, Takayasu T, Takano M, Takeshima Y, et al. Radiology profile as a potential instrument to differentiate between posterior fossa ependymoma (PF-EPN) group a and b. *World Neurosurg*. 2020; 140:e320–7.
 22. Massimino M, Miceli R, Giangaspero F, Boschetti L, Modena P, Antonelli M, et al. Final results of the second prospective AIEOP protocol for pediatric intracranial ependymoma. *Neuro Oncol*. 2016;18(10):1451–60.
 23. Kresbach C, Neyazi S, Schüller U. Updates in the classification of ependymal neoplasms: The 2021 WHO classification and beyond. *Brain Pathol*. 2022;32(4):1–11.
 24. Wu J, Armstrong TS, Gilbert MR. Biology and management of ependymomas. *Neuro Oncol*. 2016;18(7):902–13.
 25. Spiegler BJ, Bouffet E, Greenberg ML, Rutka JT, Mabbott DJ. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol*. 2004; 22(4):706–13.
 26. Indelicato DJ, Bradley JA, Rotondo RL, Nanda RH, Logie N, Sandler ES, et al. Outcomes following proton therapy for pediatric ependymoma. *Acta Oncol (Madr)*. 2017;57(5):644–8.
 27. Antony R, Wong KE, Patel M, Olch AJ, McComb G, Krieger M, et al. A retrospective analysis of recurrent intracranial ependymoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:1195–201.
 28. Feldman WB, Clark AJ, Safaee M, Ames CP, Parsa AT. Tumor control after surgery for spinal myxopapillary ependymomas: Distinct outcomes in adults versus children. *J Neurosurg Spine*. 2013;19(4):471–6.