

Faktor-faktor prognostik pada glioma: sebuah tinjauan pustaka

Prognostic factors in glioma: a literature review

Yudhanto Utomo*, Kusumo Dananjoyo**, Indarwati Setyaningsih**

*SMF Saraf RSA Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta/RSUP Dr Sardjito

ABSTRACT

Keywords:
prognosis, factors,
glioma,

In adults, glioma is one of the most common primary brain tumors apart from meningioma. Gliomas account for one-third of all primary brain tumors. Half of gliomas are malignant and considered as lethal tumors. Because of its malignant nature, glioma is still one of the most difficult tumors to treat. The characteristics of gliomas naturally vary in spectrum and degree. The WHO classification has considered genetic aspects such as IDH mutation, 1p/19q codeletion, TERT mutation, ATRX mutation, and others in determining the diagnosis of glioma and in assessing patient prognosis as well. In general, gliomas are classified as either low-grade (LGG) or high-grade (HGG) tumors. The two groups have different characteristics, and cause different morbidity and recurrence. A number of factors including clinical, histopathologic and genetic factors of glioma have been studied in the last decade. The role of these factors in determining glioma prognosis deserves attention. These factors can be recognized from the time the glioma causing the initial clinical manifestations to the time when the diagnosis is made. This will help clinicians objectively detect glioma early, make accurate diagnoses, manage glioma, and measure the likelihood of therapeutic success and outcomes. To date, prognostic factors that have positive or negative significance on glioma patient outcomes are still being developed and studied. This literature review aims to further examines and summarizes the factors that have significance to the clinical prognosis of glioma.

ABSTRAK

Kata kunci:
prognosis, faktor,
glioma

Pada orang dewasa, glioma merupakan salah satu tumor primer otak yang paling banyak ditemui selain meningioma. Glioma memiliki insidensi mencapai sepertiga dari seluruh kasus tumor primer otak. Setengah dari glioma merupakan tumor ganas yang bersifat lethal. Karena sifat malignanya, sampai saat ini glioma masih menjadi salah satu tumor yang sulit ditangani. Karakteristik glioma secara alamiah memiliki spektrum dan derajat yang beragam. Klasifikasi oleh WHO telah mempertimbangkan aspek genetik seperti halnya profil mutasi IDH, kodelesi 1p/19q, mutasi TERT, mutasi ATRX, dan lainnya dalam penentuan diagnosis glioma dan termasuk menilai prognosis pasien. Secara umum, glioma dikelompokkan sebagai tumor derajat rendah (LGG) maupun derajat tinggi (HGG). Kedua kelompok tersebut memiliki karakteristik yang berbeda, serta menimbulkan morbiditas dan rekurensi yang berbeda. Sejumlah faktor mencakup faktor klinis, histopatologis, dan genetis glioma banyak diteliti dalam dekade terakhir. Peran faktor-faktor tersebut dalam menentukan prognosis glioma perlu mendapatkan perhatian. Faktor-faktor tersebut dapat dikenali sejak glioma menimbulkan manifestasi klinis awal sampai dengan saat telah tegak diagnosis. Hal tersebut membantu klinisi secara objektif dalam melakukan deteksi dini, ketepatan diagnosis, tata laksana, dan mengukur kemungkinan keberhasilan terapi serta luaran yang mungkin dicapai. Hingga saat ini, faktor-faktor prognostik yang memiliki signifikansi positif maupun negatif terhadap luaran pasien glioma tersebut masih terus berkembang dan dipelajari. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji lebih dalam dan merangkum mengenai faktor-faktor yang memiliki signifikansi terhadap prognosis glioma secara klinis.

Correspondence: yudhantou@gmail.com

PENDAHULUAN

Glioma merupakan tumor primer sistem saraf pusat (SSP) yang sebagian besar dijumpai pada orang dewasa. Glioma mencakup anstrositoma, oligodendroglioma, ependimoma, oligoastrositoma (glioma campuran), glioma malignan, *not otherwise specified* (NOS).¹ Glioma pada orang dewasa dapat tumbuh secara difus dan infiltratif, hal ini dapat memengaruhi luaran klinisnya.^{2,3} Di antara tumor otak primer yang ada, sekitar 30% adalah glioma. Di antara tumor primer otak yang malignan, glioma menunjukkan dominasi sebanyak 80% dengan 50%-nya adalah glioblastoma yang hingga kini merupakan tumor otak paling ganas.^{1,4,5}

Angka kematian glioma intrakranial masih menjadi yang tertinggi dan meningkat seiring bertambahnya usia penderita.¹ Morbiditas pada glioma derajat tinggi pascaoperatif sebesar 11–24%. Pada umumnya, pasien akan mengalami infeksi lokal, hematoma lokal, tromboembolisme, kejang onset baru, defisit neurologis fokal onset baru, dan reoperasi.⁶ Angka kematian pasien sebesar 9% dalam 30 hari pertama pascaoperasi. Pada glioma derajat rendah, kesintasan pada 5 tahun menunjukkan angka 70–97%, pada 10 tahun sebesar 49–76%. Rekurensi terjadi pada 52–62% dalam 5 tahun. Glioma derajat rendah (LGG) pada saat mengalami rekurensi sekitar 17–32% mengalami progresi menjadi glioma derajat tinggi (HGG). Tingginya angka mortalitas dan morbiditas, serta tingkat rekurensi menjadi tantangan tersendiri dalam hal asesmen dan manajemen pasien glioma.⁶⁻⁸ Penelitian pada beberapa tahun terakhir banyak menyingkap beberapa faktor yang dapat dijadikan faktor prognostik dalam menilai glioma secara klinis seperti usia, nilai Karnofsky *performance scale* (KPS), metode operasi, radioterapi, dan kemoterapi. Selain itu, beberapa faktor seperti profil histologis dan molekuler menunjukkan beberapa nilai signifikan. Meskipun demikian, dari beberapa penelitian masih menunjukkan hasil yang bervariasi faktor-faktor apa saja yang memiliki nilai signifikansi terhadap prognosis glioma secara klinis. Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji lebih dalam dan merangkum mengenai faktor-faktor yang memiliki signifikansi terhadap prognosis glioma secara klinis sehingga membantu klinisi secara objektif dalam melakukan deteksi dini, ketepatan diagnosis, tata laksana, dan mengukur kemungkinan keberhasilan terapi serta luaran yang mungkin dicapai.

Literatur yang digunakan yaitu artikel studi penelitian, *review*, atau laporan kasus yang membahas glioma serta faktor-faktor prognostik terkait dari tahun 2002–2023, *textbook*, serta artikel atau panduan dari

laman resmi seperti *World Health Organization* (WHO), *Canadian Cancer Society*, dan *StatPearls Publishing LLC-National Center for Biotechnology Information* (NCBI) *Bookshelf*.

PEMBAHASAN

Glioma merupakan tumor primer SSP yang barasal dari sel punca neuroglial atau sel progenitor. Glioma terjadi sebanyak 30% dari seluruh tumor primer otak. Di antara jenis tumor otak malignan, 80%-nya merupakan glioma. Faktor-faktor genetik dan lingkungan bertanggung jawab pada pertumbuhan glioma. Secara epidemiologis, LGG yang sering terjadi yakni tumor jenis astrositoma (51,6%), oligodendroglioma (33,5%), dan glioma campuran (14,9%).⁹ Kelompok umur penderita LGG berada pada rentang 40–45 tahun, dimana untuk LGG jenis astrositoma lebih sering terjadi pada usia 30–40 tahun. Berdasarkan jenis kelamin, LGG sedikit lebih banyak terjadi pada laki-laki.¹⁰ Klasifikasi glioma paling sering terjadi dapat ditinjau pada **Tabel 1**.

Faktor-faktor intrinsik dan ekstrinsik dari glioma memiliki peranan dalam menentukan sifat pertumbuhan dan progresivitas tumor. Tindakan utama yang masih menjadi tumpuan yakni pembedahan dengan cakupan maksimal dan aman, serta pemberian radioterapi dan/atau kemoterapi berdasarkan jenis glioma.¹² LGG secara umum memiliki rentang angka kesintasan dari 3–15 tahun dipengaruhi oleh sejumlah faktor. Angka *overall survival* (OS) pada 5 tahun menunjukkan angka 58–72%.^{12,13} Terdapat laporan LGG memiliki OS dapat berkisar antara 5,6–13,3 tahun, dengan median ~7 tahun, dimana tergantung pada karakteristik histologis dan molekuler secara spesifik.¹⁴ Astrositoma pilositik (WHO *grade* I) memiliki *survival rate* yang paling tinggi, dengan *survival rate* dalam 10 tahun mencapai 90%. Median dari *progression free survival* (PFS) menunjukkan angka 5 tahun. Besar PFS pada 5 tahun, 10 tahun, dan 15 tahun yaitu 50%, 27%, dan 17%.^{9,15,16}

HGG memiliki rentang kesintasan yang lebih pendek secara dramatis yakni 16–22 bulan pada kasus astrositoma *grade* IV.¹² HGG merupakan kelompok yang lebih bersifat heterogen, meliputi tumor derajat WHO III dan IV: *anaplastic astrocytoma* (AA), *anaplastic oligodendroglioma* (AO), *mixed anaplastic oligoastrocytoma* (AOA), dan glioblastoma multiforme (GBM). HGG memiliki OS pada 2 tahun hanya sebesar 20%.¹⁷ HGG memiliki PFS dengan median 5,3–11,3 bulan pada kelompok GBM yang pertama terdiagnosis.^{18,19} *Survival rate* pada glioma dapat ditinjau pada **Tabel 2**.

Tabel 1. Klasifikasi glioma tersering berdasar WHO 2016¹¹

Sifat	Grade WHO (2016)	Histologi	Persentase dari seluruh glioma	Karakteristik
Jinak		Ependimoma: subependimoma, astrositoma <i>giant-cell</i> subependimal (SEGA)	5,2%	• Pertumbuhan lambat/cepat • Lokasi umum: ventrikel, dapat meluas hingga medulla spinalis • Umum pada anak-anak; puncak kejadian pada usia 5 dan 34 tahun
Derajat rendah	I	Astrositoma pilositik	5,1%	• Pertumbuhan lambat, umumnya jinak, sering berupa kistik • Paling sering pada cerebrum, dapat tumbuh pada jaras optikus, cerebellum, dan batang otak • Paling banyak terjadi pada anak-anak dan remaja
	II	Oligodendroglioma (5%) Astrositoma (17,4%) Oligoastrositoma (5,6%)	28,0%	• Cenderung tumbuh lambat • Jarang tumbuh di luar otak • Umum pada usia 20–50 tahun
Derajat tinggi	III	Astrositoma anaplastik Oligodendroglioma anaplastik Oligoastrositoma anaplastik	6,7%	• Tumbuh lebih cepat dan agresif daripada <i>grade</i> II • Cenderung menginvasi jaringan sekitar • Umum pada usia 30–50 tahun • Lebih banyak pada laki-laki daripada perempuan
	IV	Glioblastoma	55,0%	• Dapat berkembang <i>de novo</i> atau berevolusi dari tumor derajat rendah • Sangat invasif dalam otak • Paling umum pada dewasa usia lebih tinggi dan pria

Keterangan: WHO: World Health Organization.

Beberapa faktor-faktor yang memiliki signifikansi terhadap prognosis glioma secara klinis, baik faktor klinis maupun genetik, akan dibahas pada uraian berikut dan terangkum pada **Tabel 3**.

Usia

Pertambahan usia penderita glioma akan meningkatkan angka *hazard ratio* (HR).²⁰ Pasien glioma usia 45 tahun ke atas menunjukkan prognosis yang lebih buruk.²¹ Pada LGG, pasien dapat disebut memiliki tumor berisiko tinggi mengalami progresivitas bila memiliki usia >40 tahun.^{22,23} Glioma

dengan usia <65 tahun memiliki prognosis lebih baik. Hal tersebut didukung dengan nilai KPS yang masih baik (>60%) dan pemberian radiasi optimal pascapembedahan.¹² Penelitian lain pada HGG dengan usia >50 tahun menunjukkan angka kematian yang lebih tinggi.²⁴ Usia >60 ke atas memiliki nilai prognostik terhadap *survival rate* pada 20 bulan hanya sebesar 16%.²⁵ Usia berhubungan dengan perubahan TP53, 1p, CDKN2A/p16, mutasi H3K27M, ekspresi tinggi Ki-67, dan IDH1-*wildtype*.^{21,26} Pada glioma *grade* 2 dan 3, usia menunjukkan pengaruh pada prognosis pada populasi glioma IDH1-*wildtype*.²⁷

Tabel 2. *Survival rate* pada glioma^{4,15,16}

Tipe tumor	Grade WHO (2016)	Umur (median) saat diagnosis (tahun)	Median survival	<i>Survival rate</i> pada 2 tahun (%; 95% CI)	<i>Survival rate</i> pada 10 tahun (%; 95% CI)
Astrositoma pilositik	I	13		96,6 (95,9-97,2)	91,9 (90,5-93,0)
Astrositoma difus	II	48	5-7 tahun	61,1 (59,9-62,4)	37,0 (35,4-38,6)
Oligodendroglioma	II	43		89,6 (88,5-90,7)	62,8 (60,5-65,1)
Astrositoma anaplastik	III	53	2-3 tahun	43,3 (41,6-45,0)	19,0 (17,3-20,7)
Oligodendroglioma anaplastik	III	49		68,6 (65,9-71,2)	39,3 (35,7-42,8)
Glioblastoma	IV	64	12-14 bulan	14,8 (14,3-15,2)	2,6 (2,3-2,9)
Ependimoma	I-III	44		89,7 (88,4-90,9)	79,2 (76,8-81,3)

Keterangan: WHO: World Health Organization; CI: confidence interval.

Jenis kelamin

Kejadian glioma lebih tinggi terjadi pada laki-laki (30–50%) dibandingkan perempuan (1,2–2,3 : 1).^{9,16} Secara prognostik, OS dalam 5 tahun pada perempuan

menunjukkan angka yang lebih baik (87%) dibandingkan pada laki-laki (78%).²⁸ Kesintasan yang lebih baik pada perempuan dapat dipengaruhi adanya perbedaan proporsi insidensi dan keterlibatan dalam subjek penelitian.²⁹ Selain itu, glioma pada perempuan

lebih banyak memiliki mutasi *isocytrate dehydrogenase* (IDH), sedangkan glioma pada laki-laki lebih sering didapatkan amplifikasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR).^{9,16,30} Adanya faktor hormonal, terutama testosteron, dapat memicu proliferasi sel glioma. Penelitian menunjukkan adanya pengaruh signifikan *dihydrotestosterone* (DHT) serta overekspresi enzim *5-alpha reductase-2* (memetabolisme testosteron menjadi DHT) pada pertumbuhan sel glioma dan resistensi temozolomid (TMZ).³¹⁻³³ Sedangkan estrogen dan progesteron memiliki efek yang bervariasi tergantung pada ekspresi reseptor estrogen (ER) yang tidak seragam pada glioma.³⁴ Ekspresi ER- β dan pemberian agonis ER- β memberikan efek protektif dengan mereduksi formasi koloni dan kematian sel glioblastoma dengan menghambat jalur intraseluler PI3K/Akt/mTOR, serta bersifat sinergistik dengan TMZ secara *in vitro*.^{35,36}

Gejala klinis

Gejala awal pada glioma dapat muncul saat kunjungan pertama (84%). Gejala awal tumor otak

antara lain konvulsi (33%), nyeri kepala (19%), gangguan sensoris (10%), gangguan kognitif (10%), ataksia (6%), gangguan visual (6%), mual/muntah (5%). Gejala klinis awal tersebut sekitar 20-28% dapat pula muncul beberapa waktu kemudian pada saat pelacakan diagnosis. Gejala lain yang dapat berkembang meliputi *fatigue* (15%), paresis (6%), dan penurunan nafsu makan (4%).³⁸ Gejala awal sampai dengan penegakan diagnosis memerlukan median waktu 39 hari (rentang interkuartil 126 hari). Pada LGG interval muncul gejala hingga diagnosis dapat mencapai rerata 232 hari (tumor *grade* I), 138 hari (tumor *grade* II), 26 hari (tumor *grade* III dan IV).³⁸ Kejang lebih banyak terjadi pada LGG sebagai manifestasi awal, khususnya oligodendroglioma. Kejang pada oligodendroglioma dikaitkan dengan lokasi tumor superfisial yang sering berada pada lobus frontal, parietal, atau temporal, serta secara umum pasien glioma dengan kejang memiliki median OS yang lebih panjang 6,5 kali. Hal tersebut berhubungan dengan waktu deteksi dini dan intervensi yang lebih cepat.^{12,37,38,40}

Tabel 3. Faktor-faktor prognostik glioma

Tipe glioma	Faktor prognostik positif	Faktor prognostik negatif
Glioma derajat rendah	• Manifestasi klinis kejang • Reseksi maksimal • Kemo- & Radioterapi • Tipe oligodendroglioma • IDH-<i>mutant</i> • Kodelesi 1p/19q • Mutasi TERT • Mutasi MYB • Defisiensi MMR • Aktivasi MAPK	• Usia >40 th • KPS <70 • Gejala klinis berat • Diameter >6 cm • Melintasi <i>midline</i> • Reseksi subtotal • Residu tumor >1 cm • Tipe astrositik • Mutasi CDKN2A/B
Glioma derajat tinggi	• Usia <40 th • KPS >70 • Reseksi maksimal • Radio- & Kemoterapi • IDH-<i>mutant</i> • Metilasi MGMT • Kodelesi 1p/19q • Delesi ATRX • Delesi MMR	• Usia >65 th • KPS <70 • Diameter >6 cm • Melintasi <i>midline</i> • Reseksi subtotal • Residu tumor >1 cm • Tumor bersinggungan zona subventrikel • Lokasi tumor profunda • Tipe astrositik • IDH-<i>wildtype</i> • Ki-67 tinggi • Mutasi TERT

Keterangan: IDH: *isocytrate dehydrogenase*, TERT: *telomerase reverse transcriptase*, MYB: *myeloblastosis*, MMR: *mismatch repair*, MAPK: *mitogen-activated protein kinase*, KPS: *Karnofsky performance scale*, CDKN2A/B: *cyclin dependent kinase inhibitor 2A/B*, MGMT: *O-6-methylguanine-DNA methyltransferase*, ATRX: *alpha-thalassemia/mental retardation, X-linked*, Ki-67: *biomarker imunohistokimia Ki-67*.

Lokasi tumor

Pada LGG lokasi tumor umumnya superfisial (77,5%). PFS tumor berlokasi superfisial dan profunda adalah 92:50 bulan.⁴¹ Tumor yang profunda mencakup regio ganglia basalis, kapsula interna, dan korpus kallosum. Lokasi profunda dan multilobar dapat

memengaruhi keberhasilan tindakan operasi.^{22,23,41} Pada glioblastoma terdapat 50–60% pertumbuhan yang menyinggung *subventricular zone* (SVZ), ditandai dengan penyangatan kontras *magnetic resonance imaging* (MRI) otak. Glioblastoma yang berkontak dengan area SVZ memiliki kesintasan <12

bulan lebih tinggi, terutama memiliki status IDH-*wildtype*.⁴²⁻⁴⁴ Pada LGG yang melibatkan area SVZ tidak menunjukkan prognosis yang lebih buruk.⁴⁵ SVZ terletak pada jarak 3–5 mm lateral dari ventrikel lateral, yang mengandung populasi sel progenitor glial.⁴⁶ Glioma di batang otak dominan pada pontin (60%). Angka OS glioma batang otak adalah 24,1 bulan dan OS 5 tahun 11,8%. Sebagian besar, glioma batang otak memiliki *grade* III dan IV, serta sebagian kecil *grade* II.⁴⁷ LGG di insula adalah sekitar 25%, sedangkan untuk HGG sebesar 10%.⁴⁸ Glioma yang berlokasi di insula dengan insidensi sebanyak 40% merupakan tumor derajat tinggi pada usia yang lebih tua, predominan laki-laki, memiliki gejala klinis memiliki onset yang lebih singkat, serta sering menimbulkan ekstensi luas tumor yang memicu defisit neurologis dan peningkatan tekanan intrakranial (TIK).⁴⁹

Ukuran tumor

Ukuran tumor merupakan variabel yang berhubungan dengan lokasi dan jenis tumor. Ukuran tumor ≥ 6 cm merupakan suatu faktor prognostik negatif.⁵⁰ Pada LGG, kelompok tumor *grade* 2, volume tumor yang besar, mudah merusak area fungsional penting selama reseksi bedah dan menyebabkan disfungsi neurologis baru, sehingga mengurangi capaian reseksi radikal, sehingga mempengaruhi prognosis pasien.⁵⁰ Pada HGG, ukuran tumor dipengaruhi oleh lokasi, usia, luas reseksi, status mutasi IDH1, dan metilasi promotor MGMT.⁵¹ Selain itu, volume residu tumor >30 cm³ memiliki risiko pertumbuhan kembali yang lebih cepat (*odds ratio* (OR): 4,22 dengan $p=0,02$).^{52,53}

Karnofsky performance scale (KPS)

Penelitian *Glioma Outcome Project* menunjukkan bahwa pada glioma derajat III dan IV variabel reseksi (dan bukan biopsi), usia <60 tahun, dan KPS >70 secara signifikan berkorelasi dengan luaran glioma.⁵⁴ Nilai KPS >70 pada LGG dan HGG memiliki kesintasan yang lebih baik.⁵⁵ Perubahan KPS pada dasarnya berhubungan dengan komorbiditas atau evolusi tumor yang ditandai dengan infiltrasi ke jaringan otak yang dapat merusak fungsional.⁵⁶ Penurunan kesadaran meningkatkan risiko skor KPS <70 sebesar 5,2 kali pada saat admisi. KPS secara klinis dapat berhubungan dengan luaran pasien glioma karena terkait dengan defisit neurologis yang dialami pasien.⁵⁷

Ekstensi pembedahan

Sekitar 83% pasien glioma mendapatkan terapi pembedahan, dengan reseksi subtotal sebanyak 24% dan *gross total resection* (GTR) sebanyak 73,5%. Perbandingan rekurensi tumor pada LGG yang

menjalani GTR dibandingkan dengan *subtotal resection* (STR) adalah $\sim 14\%$ dan $\sim 54\%$.⁵⁸ Residu tumor ≤ 1 cm, 1–2 cm, dan >2 cm pada kelompok LGG usia <40 tahun pascareseksi, menunjukkan bahwa residu tumor 1 cm memiliki tingkat kekambuhan paling rendah (26%) dalam waktu 5 tahun.⁵⁹ Reseksi tumor maksimal tidak selalu mudah dicapai karena sebagian tumor dapat melibatkan area-area bermakna secara klinis sehingga reseksi yang melibatkan area tersebut perlu dihindari. Penggunaan *diffusion tensor imaging* (DTI) dapat membantu dalam menilai seberapa jauh reseksi dapat dilakukan.⁶⁰

Radioterapi dan kemoterapi

Studi sebelumnya menunjukkan bahwa radioterapi pascaoperasi dapat secara signifikan memperpanjang PFS. Untuk pasien berisiko tinggi, penerapan kombinasi radioterapi dan kemoterapi dapat secara signifikan meningkatkan PFS dan OS dibandingkan dengan hanya menggunakan radioterapi.⁴¹ Radioterapi pada praktiknya akan dipengaruhi beberapa faktor seperti definisi volume target dalam perencanaan MRI, ukuran margin di sekitar volume target, dosis yang ditentukan (standar atau hipofraksi), dan pertimbangan usia lanjut.⁶¹ Kemoterapi menggunakan TMZ masih menjadi standar. Pasien yang tidak mendapatkan kemoterapi setelah operasi dan mendapatkan <4 kali TMZ pascaoperasi memiliki prognosis yang lebih buruk. Reseksi bedah dikombinasikan dengan radioterapi dan penggunaan TMZ siklus yang lebih banyak memperpanjang kelangsungan hidup pasien. Penggunaan terapi adjuvan pascaoperasi terbukti berhubungan langsung dengan prognosis pasien. Pemberian TMZ dan radioterapi sangat berpengaruh pada tingkat kelangsungan hidup ($>20\%$ dan $>15\%$).⁵⁵

Indeks Ki-67

Indeks Ki-67 atau MIB-1 merupakan penanda atau *biomarker* proliferasi sel yang telah digunakan dalam penentuan *grading* glioma. Semakin tinggi nilai indeks Ki-67, maka semakin pendek PFS dan OS pada kelompok glioblastoma.⁶³ Nilai indeks Ki-67 glioma secara umum yang dilaporkan WHO, yaitu $<4\%$ pada astrositoma difus, 5–10% untuk astrositoma anaplastik, dan rata-rata untuk kasus glioblastoma dilaporkan antara 15–20%. Meski demikian, derajat histologis glioma menunjukkan variasi dan tumpang tindih pada indeks Ki-67. *Biomarker* Ki-67 tersebut mencerminkan proliferasi dan mengindikasikan adanya kemampuan sel terus berkembang biak setelah tumor dilakukan reseksi.^{16,62} Ki-67 dapat bersama-sama secara klinis digunakan dengan parameter lain untuk menilai prognosis pasien dengan glioma.^{16,64}

Mutasi isocitrate dehydrogenase (IDH)

Secara teoretis, mutasi IDH1/2 pada awal terjadinya glioma akan dapat mendorong terjadinya mutasi-mutasi berikutnya yang mendasari progresi glioma.^{16,65} Mutasi IDH1 dan IDH2 lebih sering terjadi pada glioma derajat 2 dan 3 (65%). Pada derajat 1, belum ada laporan dijumpai adanya mutasi IDH. Glioblastoma IDH-*mutant* menyumbang sekitar 10% dari semua glioblastoma karena sebagian besar memiliki profil IDH-*wildtype*. Status IDH-*mutant* pada glioma menunjukkan perbedaan PFS median dibandingkan pada IDH-*wildtype* yakni 16,9 dibandingkan 7,6 bulan dengan OS median 66,8 bulan dibandingkan 11,7 bulan.⁶⁶⁻⁶⁹ IDH1 diketahui merupakan enzim yang terlibat untuk mengkatalisis dekarboksilasi isositrat untuk menghasilkan alfa-ketogutarat (alfa-KG) dan NADPH.^{70,71} Dengan menurunnya alfa-KG maka terjadi peningkatan produksi D-2-hidroksigutarat (D2HG). Dalam sel glioma akan terakumulasi D2HG dalam jumlah >100 kali lipat dibandingkan pada jaringan normal. D2HG memiliki struktur yang mirip dengan alfa-KG dan secara kompetitif menghambat aktivitas berbagai macam enzim dioksigenase.^{71,72} D2HG dapat menghambat hidrosilase *hypoxia-inducible factor* (HIF), mencegah degradasi HIF1-alfa dan meningkatkan transkripsi yang bergantung HIF-alfa, kemudian menginduksi ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) mendorong terjadinya angiogenesis untuk menunjang pertumbuhan tumor. Namun, di saat yang bersamaan, dengan adanya mutasi IDH, sel tumor menjadi lebih labil dan sensitif terhadap radioterapi dan kemoterapi.^{16,70,71,73}

Kodelesi 1p/19q

Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa adanya kodelesi 1p19q tidak hanya menjadi indikator prognostik yang positif tetapi juga prediktor kuat kemosisitivitas. Kodelesi 1p dan 19q terjadi sebanyak 46%, dengan adanya kodelesi tersebut, pasien glioma memiliki *survival median* yang lebih panjang (7 dibandingkan 2,8 tahun; $p < 0,001$) dibandingkan pasien tanpa kodelesi 1p dan 19q. Selain itu, kelompok dengan delesi 1p dan 19q menunjukkan PFS yang lebih panjang.¹⁶ *Survival* lebih baik sebanyak 2 kali lipat ditemukan pada penelitian yang dilakukan *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 9402 dengan melibatkan kasus-kasus oligodendroglioma anaplastik dan oligoastrocitoma anaplastik campuran dengan adanya kodelesi 1p/19q (median OS 14,7 dibandingkan 7,3 tahun, $p = 0,03$; median PFS 8,4 dibandingkan 2,9 tahun, $p = 0,001$) serta pemberian kemoterapi procarbazine, lomustin, dan vincristine (PCV) pada radioterapi dibandingkan dengan radioterapi saja. Pada

pasien yang hanya mendapat radioterapi, adanya kodelesi 1p/19q juga berhubungan dengan OS yang lebih panjang (7,3 dibandingkan 2,7 tahun, $p = 0,001$).^{16,24}

Kromosom 7 gain dan kromosom 10 loss

Konstelasi yang paling sering adalah *gain* kromosom 7 lengkap dan *loss* kromosom 10 lengkap (79%), diikuti oleh 7+/10q- (5%), oleh 7p+/10- (5%), dan oleh 7q+/10- (4%). Profil 7+/10- adalah faktor prognostik negatif pada glioma. Khususnya, dalam GBM IDH-*wildtype*, 7+/10- mewakili perubahan molekuler yang khas.⁷⁴ Tumor astrositik yang secara morfologis tidak memenuhi kriteria untuk GBM (derajat lebih rendah) tetapi membawa 7+/10- menunjukkan perjalanan klinis yang serupa dengan GBM. Oleh karena itu, 7+/10- adalah salah satu dari tiga parameter genetik untuk meng-*upgrade* astrositoma (*grade* 2 atau 3) IDH-*wildtype* menjadi glioblastoma IDH-*wildtype*. Tiga kombinasi, 7+/10-, 7q+/10-, dan 7+/10q-, dikaitkan dengan prognosis yang buruk, mirip dengan pasien GBM. Akibatnya, semua pasien dengan 7+/10-, 7+/10q-, dan 7q+/10- harus diklasifikasikan memiliki tanda khas prognostik 7+/10-.⁷⁴ Pada kondisi *loss* kromosom 10 seluruhnya atau sebagian, pasien memiliki kelangsungan hidup yang jauh lebih pendek. Selain itu, *gain* seluruh kromosom 7 dikaitkan dengan risiko kekambuhan tumor 4,7 kali lipat lebih besar.⁷⁴

Mutasi telomerase reverse transcriptase (TERT)

TERT mengkodekan subunit katalitik dari kompleks telomerase. Mutasi promotor TERT (pTERTmut) terdeteksi pada glioblastoma, serta beberapa tumor lainnya (misalnya, melanoma, liposarkoma *myxoid*, karsinoma urothelial, dll). Pada glioma, mutasi TERT glioblastoma IDH-*wildtype*, astrositoma IDH-*mutant* dan oligodendroglioma. Setelah mitosis dan berdiferensiasi, telomer mengalami erosi terus menerus, menghasilkan penuaan seluler. Namun, pada beberapa sel tumor, mutasi promotor TERT mengarah pada peningkatan regulasi aktivitas telomerase dan dapat hidup terus-menerus.^{16,69} Sekitar 70–90% glioblastoma primer mengandung mutasi promotor TERT. Mutasi promotor TERT juga dijumpai pada semua glioma yang memiliki profil *loss* kromosom 1p/19q dan mutasi IDH1/2 (98%).^{16,69} Peningkatan ekspresi TERT berhubungan dengan kesintasan (OS dan PFS) yang lebih pendek pada glioma, terutama dengan status IDH-*wildtype*. Sebaliknya, mutasi TERT pada status IDH-*mutant* tidak memiliki hubungan dengan OS yang lebih baik atau buruk. Menurut klasifikasi WHO 2021, glioma yang memiliki status IDH-*wildtype* dan

mutasi TERT secara otomatis digolongkan ke dalam entitas glioblastoma, glioma yang paling ganas.^{16,74}

Alpha-thalassemia/mental retardation, x-linked (ATRX)

ATRX adalah komponen kunci dari kompleks multiprotein yang juga mengandung *death associated protein 6* (DAXX). ATRX mengatur remodeling kromatin, perakitan nukleosom, pemeliharaan telomer, dan deposisi histon H3.3 di daerah genomik transkripsi diam. Hilangnya protein ATRX dan mutasi gen ATRX adalah ciri ketidakstabilan genom. ATRX sering bermutasi pada astrositoma, IDH-mutant (sekitar 60–70%). Tumor astrositik difus yang mengandung mutasi IDH dapat didiagnosis sebagai astrositoma IDH-mutant jika ada kehilangan ekspresi nuklear ATRX dan/atau imunopositif p53 difus tanpa memerlukan temuan 1p/19q. Perubahan ATRX tidak terkait dengan kelangsungan hidup di astrositoma IDH-mutant. Di sisi lain, pada glioblastoma IDH-wildtype, perubahan ATRX dikaitkan dengan luaran yang menguntungkan. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menilai nilai prognostiknya.⁷⁴

Myeloblastosis (MYB)

Faktor transkripsi MYB adalah proto-onkogen. *Myb proto-oncogen like-1* (MYBL1) adalah anggota keluarga MYB. Perubahan MYB memengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel progenitor. Pada glioma, perubahan gen MYB terdeteksi lebih sering pada anak kecil dan biasanya mempengaruhi hemisfer serebral. WHO *Classification of Tumors of Central Nervous System, the 2021 fifth edition* (WHO CNS5) memperkenalkan jenis glioma baru yang disebut astrositoma difus, dengan perubahan MYB atau MYBL1 ke dalam keluarga glioma derajat rendah difus tipe pediatrik. Selain itu, mengklasifikasikan astrositoma difus, *altered MYB* atau MYBL1 sebagai WHO derajat 1. Pada pasien glioma dengan mutasi MYB dan MYBL1, perjalanan klinis umumnya lamban dan memiliki perjalanan penyakit yang panjang. Kelangsungan hidup yang baik secara keseluruhan dengan OS pada 10 tahun adalah 90%, dan PFS pada 10 tahun adalah 95%.⁷⁴

Jalur mitogen-activated protein kinase (MAPK)

Jalur MAPK terdiri atas beberapa komponen pesinyalan utama dan peristiwa fosforilasi yang berperan dalam tumorigenesis. Kinase teraktivasi ini mengirimkan sinyal ekstraseluler yang mengatur pertumbuhan sel, diferensiasi, proliferasi, apoptosis, dan fungsi migrasi. Perubahan gen jalur MAPK paling sering memengaruhi NF1, diikuti oleh BRAF dan FGFR1. Perubahan yang memengaruhi gen pengkode

anggota jalur MAPK sebelumnya telah ditemukan terjadi pada hingga 100% WHO *grade 1* astrositoma pilositik. Tumor yang memiliki mutasi pada FGFR dan/atau BRAF dan secara morfologis menyerupai glioma difus, menurut klasifikasi WHO yang baru, memenuhi syarat sebagai LGG difus, MAPK-altered. Secara umum, pasien dengan aktivasi jalur MAPK tanpa adanya H3K27M memiliki prognosis yang lebih baik (91% kelangsungan hidup 5 tahun), sedangkan pasien dengan H3K27M memiliki prognosis yang lebih buruk di semua tingkat histologis.⁷⁴

Status metilasi MGMT

Metilasi promotor O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup 2 tahun pada pasien glioblastoma yang diobati dengan TMZ dari 14 menjadi 46%. Pedoman saat ini mendukung penggunaan metilasi MGMT sebagai *biomarker* prediktif pada pasien yang berusia lebih dari 70 tahun dengan glioma grade IV-IDH-wildtype.⁷⁵ Metilasi gen MGMT meningkatkan sensitivitas glioma terhadap TMZ dan memiliki *survival median* pada 22 bulan dibandingkan 15 bulan pada pasien tanpa metilasi MGMT. Kombinasi mutasi IDH dan metilasi MGMT dapat meningkatkan *survival* pasien.¹² MGMT bekerja menghilangkan gugus metil pada guanisin, membangun kembali urutan yang benar. Peristiwa ini dikaitkan dengan resistensi TMZ, pertumbuhan tumor, dan prognosis yang buruk. Ketika promotor MGMT dimetilasi, tidak adanya transkripsi dan sintesis MGMT menghasilkan sensitivitas tumor TMZ, dengan akumulasi ketidakcocokan DNA dan, pada gilirannya, kematian sel.⁷⁶

Delesi Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2 (CDKN2A/B)

CDKN2A dan CDKN2B dapat disebut CDKN2A/B yang mengalami delesi homozigot memiliki nilai prognostik. Dalam klasifikasi WHO 2021, mutasi IDH yang disertai dengan adanya mutasi CDKN2A/B mengkategorikan astrositoma IDH-mutant menjadi *grade 4*. Dengan demikian secara prognosis membuat astrositoma IDH-mutant memiliki OS median (52 dibandingkan 165 bulan) yang lebih pendek dibandingkan dengan IDH-mutant yang tidak memiliki mutasi CDKN2A/B.⁷⁷ CDKN2A terletak di kromosom 9p21.3 dan mengkode protein yang mengatur aktivitas p53 dan pRB (oleh gen TP53 dan RB1). *Alternate reading frame* (ARF) pada manusia memacu penghentian siklus sel termediasi p53 atau apoptosis dengan cara menginaktivasi *mouse double minute 2* (MDM2), sebuah ligase protein ubiquitin E3 yang mentarget p53 untuk destabilisasi, dimana

INK4a mempromosikan *checkpoint* siklus sel termediasi pRB dengan menghambat *cyclin D dependent kinase 4* (CDK4) yang memfosforilasi dan menginaktivasi pRB. CDKN2B di lokus yang sama mengkode INK4B untuk menginaktivasi CDK4/CDK6. Selanjutnya terbentuk *loop* oleh p53 dan pRB dimana CDKN1 mengembalikan pRB menjadi hipofosforilasi sehingga tercapai inhibisi pertumbuhan. Pada kondisi mutasi IDH1, menjadi semakin rentan dengan adanya mutasi p53 dan mutasi CDKN2A/B mengalami progresivitas ke arah yang lebih agresif.⁷⁷

Mismatch Repair (MMR)

Mismatch repair/perbaikan ketidakcocokan DNA (MMR) adalah sistem untuk mengidentifikasi dan memperbaiki nukleotida yang tidak cocok (salah penyisipan, penghapusan, dan kesalahan penggabungan) untuk menjamin stabilitas dan integritas genomik. Protein utama kompleks MMR ini biasanya diidentifikasi melalui analisis imunohistokimia dalam aplikasi klinis.⁷⁸ Protein MMR yang tidak diekspresikan, disfungsi, atau tidak aktif dapat menginduksi profil hipermutasi dalam sel kanker yang menunjukkan mutasi somatik 10 hingga 100 kali lebih banyak daripada kanker yang mahir MMR; keadaan hipermutasi ini dapat menyebabkan pembentukan neoantigen yang dapat mengaktifkan sistem kekebalan tubuh dan meningkatkan aktivitas antitumor. Hilangnya imunohistokimia dari setidaknya satu ekspresi protein MMR dikaitkan dengan profil hipermutasi pada pasien glioma. Pemberian nivolumab dan pembrolizumab (anti-PD-1), diuji pada beberapa jenis tumor dengan defisiensi MMR (MMRd), menunjukkan aktivitas antitumor yang mengesankan.⁷⁸ Pasien HGG menunjukkan 12% pasien terdapat hilangnya ekspresi “sebagian” atau “total” dari satu atau lebih dari kompleks protein MMR (MSH2, MSH6, MLH1, dan PMS2). Hilangnya protein MMR pada glioma *grade* III lebih tinggi dibandingkan pada glioma *grade* IV. Pada pasien dengan hilangnya ekspresi protein MMR berkorelasi dengan kemoterapi dan radioterapi serta kekambuhan penyakit. Glioma *grade* III sebagian besar (72%) memiliki mutasi IDH dibandingkan glioblastoma yang hanya 8%.⁷⁸

MicroRNA

MicroRNA (miRNA) merupakan RNA pendek nonkoding dengan panjang nukleotida 20-22. Secara umum, miRNA berguna berperan dalam kontrol ekspresi gen koding protein. Beberapa dekade terakhir banyak diteliti miRNA sebagai *biomarker* yang menunjang suatu diagnosis, derajat keparahan, dan prognosis suatu penyakit. Peran miRNA adalah sebagai supresor pertumbuhan tumor dan dapat pula sebagai

onkogen. Bukti menunjukkan bahwa miRNA meregulasi pertumbuhan sel, proliferasi, invasi tumor, metastasis, apoptosis, angiogenesis, dan respons imun.⁷⁹ Beragam miRNA yang dapat mengalami *over* dalam ekspresi atau supresi pada glioma. Terdapat bukti bahwa miRNA-21 dan miRNA-221/222 berkorelasi dengan derajat glioma. Ekspresi miRNA-21 adalah salah satu yang banyak diteliti mengalami overekspresi pada jaringan glioma (5-15 kali). Ekspresi miRNA-21 dapat mensupresi gen supresor tumor seperti HNRPK, TA63, JMY, RECK, TOPORS, TP53BP2, DAXX, TGFB2/3, PDCD4, dan TIMP3 yang meningkatkan proliferasi, invasi, dan penurunan apoptosis sel tumor pada LGG ataupun HGG.^{79,80} Pada HGG (*grade* III dan IV), peningkatan ekspresi miRNA-21, -23a, -221/222 didapatkan lebih tinggi dibandingkan dengan LGG. Pada percobaan *in vitro* miRNA-21 dan miRNA-23a yang memiliki ekspresi lebih rendah memiliki kemampuan koloni tumor lebih rendah.⁷⁹ Pada percobaan *in vitro* overekspresi miRNA-9 menunjukkan peningkatan resistensi terhadap temozolomide (TMZ) oleh karena adanya ekspresi komponen kompleks SHH.⁸¹ Peningkatan miRNA-9 diketahui meningkat pada glioma *grade* I-III dan berhubungan dengan migrasi dan proliferasi sel serta penurunan ekspresi NF1 dan CREB. Ekspresi miRNA-21, -132, -134, -155, -218, -409-5p, -128 meningkat 3-4 kali lipat pada oligodendroglioma.^{79,82} Pada kelompok LGG maupun HGG dapat ditemukan penurunan signifikan ekspresi miRNA-137 secara gradual seiring *grade* tumor yang lebih tinggi. Terdapat bukti pada HGG bahwa terdapat penurunan onkosupresor miRNA: miRNA-7, -31, -137, -153, -181, -128, -124.⁷⁹ Selain itu, terjadi penurunan miRNA-153-3p pada LGG maupun HGG dibandingkan dengan kontrol.⁷⁹ Pada HGG, miRNA-23a mengalami peningkatan yang meregulasi ekspresi MMP-14 yang mendorong suatu invasi sel glioma.⁷⁹

KESIMPULAN

Identifikasi faktor-faktor prognostik glioma penting untuk membantu klinisi secara objektif dalam melakukan deteksi dini, ketepatan diagnosis, tata laksana, dan mengukur kemungkinan keberhasilan terapi serta luaran yang mungkin dicapai. Usia, jenis kelamin, gejala klinis, lokasi tumor, ukuran tumor, nilai KPS, ekstensi pembedahan, radioterapi dan kemoterapi, indeks Ki-67, mutasi IDH, kodelesi 1p/19q, kromosom 7 *gain* dan kromosom 10 *loss*, protein ATRX, perubahan MYB, perubahan jalur MAPK, status metilasi MGMT, delesi CDKN2A/B, protein MMR, dan ekspresi miRNA merupakan faktor-faktor yang memiliki signifikansi terhadap prognosis glioma secara klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncology*. 2019 Oct;21(Supplement_5):v1–100.
- Mesfin FB, Al-Dhahir MA. *Cancer, Brain Gliomas*. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2019.
- Whitfield BT, Huse JT. Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update. *Brain Pathology*. 2022 Mar 14;32(4).
- Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, *et al.* Glioma. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1(1):15017.
- Lin D, Wang M, Chen Y, Gong J, Chen L, Shi X, *et al.* Trends in Intracranial Glioma Incidence and Mortality in the United States, 1975–2018. *Frontiers in Oncology*. 2021 Nov 1;11:748061.
- Löfgren D, Antonis Valachis, Magnus Olivecrona. Risk for morbidity and mortality after neurosurgery in older patients with high grade gliomas – a retrospective population based study. *BMC Geriatrics*. 2022 Oct 17;22(1).
- Chang K, Zhang B, Guo X, Zong M, Rahman R, Sanchez D, *et al.* Multimodal imaging patterns predict survival in recurrent glioblastoma patients treated with bevacizumab. *Neuro-Oncology*. 2016 May 4;18(12):1680–7.
- Teng C, Zhu Y, Li Y, Dai L, Pan Z, Siyi Wanggou, *et al.* Recurrence- and Malignant Progression-Associated Biomarkers in Low-Grade Gliomas and Their Roles in Immunotherapy. *Front Immunol*. 2022 May 23;13(2022 May 23):13:899710).
- Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk S, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Intracranial Gliomas. 2018 Jan 1;1–11.
- Aiman W, Rayi A. *Low Grade Gliomas*. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Davis ME. Epidemiology and Overview of Gliomas. *Seminars in Oncology Nursing*. 2018 Dec;34(5):420–9.
- Sharma A, Graber JJ. Overview of prognostic factors in adult gliomas. *Annals of Palliative Medicine*. 2021 Jan;10(1):863–74.
- Soffietti R, Baumert BG, Bello L, Von Deimling A, Duffau H, Frénay M, *et al.* Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO* Task Force. *European Journal of Neurology*. 2010 Aug 16;17(9):1124–33.
- Brown TJ, Bota DA, van Den Bent MJ, Brown PD, Maher E, Aregawi D, *et al.* Management of low-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncology Practice*. 2018 Aug 18;6(4):249–58.
- Lee S. Survival statistics for brain and spinal cord tumours. Canadian Cancer Society. 2019. Available from: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/brain-and-spinal-cord/prognosis-and-survival/survival-statistics>
- Malueka RG, Dwianingsih EK, Hartanto RA. *Glioma: pathofisiologi, diagnosis, dan tata laksana*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2022.
- Noiphithak R, Veerasarn K. Clinical predictors for survival and treatment outcome of high-grade glioma in Prasat Neurological Institute. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2017;12(1):28–33.
- Ballman KV, Buckner JC, Brown PD, Giannini C, Flynn PJ, LaPlant BR, *et al.* The relationship between six-month progression-free survival and 12-month overall survival end points for phase II trials in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro-Oncology*. 2007 Jan 1;9(1):29–38.
- Méndez-Aguilar P, Vera-Ponce VJ. Prognostic factors and survival study in high-grade glioma in a hospital in Lima, Peru. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2020 Jul 9;20(3):460–71.
- Jia Z, Li X, Yan Y, Shen X, Wang J, Yang H, Liu S, Han C, Hu Y. Exploring the relationship between age and prognosis in glioma: rethinking current age stratification. *BMC neurology*. 2022 Sep 15;22(1):350.
- Liang J, Lv X, Lu C, Ye X, Chen X, Fu J, *et al.* Prognostic factors of patients with Gliomas – an analysis on 335 patients with Glioblastoma and other forms of Gliomas. *BMC Cancer*. 2020 Jan 15;20(1).
- Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, *et al.* Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002 Apr 15;20(8):2076–84.
- Gorlia T, Wu W, Wang M, Baumert BG, Mehta M, Buckner JC, *et al.* New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. *Neuro-Oncology*. 2013 Sep 18;15(11):1568–79.
- Chen W-J, He D-S, Tang R-X, Ren F-H, Chen G. Ki-67 is a Valuable Prognostic Factor in Gliomas: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015 Feb 25;16(2):411–20.
- Amirjamshidi A, Reza-Zarei M, Abdollahi M. Evaluating the prognostic factors effective on the outcome of patients with glioblastoma multiformis: does maximal resection of the tumor lengthen the median survival?. *World neurosurgery*. 2010 Feb 1;73(2):128–34.
- Batchelor TT, Betensky RA, Esposito JM, Pham L-DD, Dorfman MV, Piscatelli N, *et al.* Age-Dependent Prognostic Effects of Genetic Alterations in Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*. 2004 Jan 1;10(1):228–33.
- Krigers A, Demetz M, Thomé C, Freyschlag CF. Age is associated with unfavorable neuropathological and radiological features and poor outcome in patients with WHO grade 2 and 3 gliomas. *Scientific Reports*. 2021 Aug 30;11(1):17380.
- Tewari S, Tom MC, Deborah Y.J. Park, Wei W, Chao ST, Yu J, *et al.* Sex-Specific Differences in Low-Grade Glioma Presentation and Outcome. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2022 Oct 1;114(2):283–92.
- Diaz Rosario M, Kaur H, Tasci E, Shankavaram U, Sproull M, Zhuge Y, *et al.* The Next Frontier in Health Disparities—A Closer Look at Exploring Sex Differences in Glioma Data and Omics Analysis, from Bench to Bedside and Back. *Biomolecules*. 2022 Sep 1;12(9):1203.
- Stark AM, van de Bergh J, Hedderich J, Mehdorn HM, Nabavi A. Glioblastoma: Clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2012 Sep;114(7):840–5.
- Yu X, Jiang Y, Wei W, Cong P, Ding Y, Xiang L, *et al.* Androgen receptor signaling regulates growth of glioblastoma multiforme in men. *Tumor Biology*. 2014 Oct 15;36(2):967–72.
- Rodríguez-Lozano DC, Velázquez-Vázquez DE, Del Moral-Morales A, Camacho-Arroyo I. Dihydrotestosterone Induces Proliferation, Migration, and Invasion of Human Glioblastoma Cell Lines. *OncoTargets and Therapy*. 2020 Sep;Volume 13:8813–23.
- Chen TC, Chuang JY, Ko CY, Kao TJ, Yang PY, Yu CH, *et al.* AR ubiquitination induced by the curcumin analog suppresses growth of temozolomide-resistant glioblastoma through disrupting GPX4-Mediated redox homeostasis. *Redox biology*. 2020 Feb 1;30:101413.
- Norris JN, Waack AL, Becker KN, Keener M, Hoyt A, Reinard K. Glioblastoma in pregnant patient with pathologic and exogenous sex hormone exposure and family history of high-grade glioma: A case report and review of the literature. *Surgical Neurology International*. 2023 May 12;14:169.

35. Daswani B, Khan Y. Insights into the role of estrogens and androgens in glial tumorigenesis. *Journal of Carcinogenesis*. 2021 Aug 13;20:10.
36. Liu X, Wang L, Chen J, Ling Q, Wang H, Li S, et al. Estrogen receptor β agonist enhances temozolomide sensitivity of glioma cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR pathway. *Molecular Medicine Reports*. 2015 Feb 1;11(2):1516–22.
37. Posti JP, Bori M, Kauko T, Sankinen M, Nordberg J, Rahi M, et al. Presenting symptoms of glioma in adults. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2015 Feb 1;131(2):88–93.
38. Alther B, Mylius V, Weller M, Gantenbein A. From first symptoms to diagnosis: Initial clinical presentation of primary brain tumors. *Clinical and Translational Neuroscience*. 2020 Jul 1;4(2):2514183X2096836.
39. Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, Kosteljanetz M, Schultz H, Nørgård BM, et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. *Journal of Neuro-Oncology*. 2017 Aug 31;135(3):571–9.
40. Hartanto RA, Dwianingsih EK, Panggabean AS, Wicaksono AS, Dananjoyo K, Asmedi A, et al. Seizure in Indonesian Glioma Patients: Associated Risk Factors and Impact on Survival. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2021 Mar 1;22(3):691–7.
41. Wang L, Li X, Chen T, Zhang C, Shi J, Feng H, et al. Risk factors for early progression of diffuse low-grade glioma in adults. *Chinese Neurosurgical Journal*. 2022 Oct 1;8(1).
42. Jafri NF, Clarke JL, Weinberg V, Barani IJ, Cha S. Relationship of glioblastoma multiforme to the subventricular zone is associated with survival. *Neuro-Oncology*. 2012 Oct 24;15(1):91–6.
43. Adeberg S, König L, Tilman Bostel, Semi Harrabi, Welzel T, Debus J, et al. Glioblastoma Recurrence Patterns After Radiation Therapy With Regard to the Subventricular Zone. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2014 Nov 15;90(4):886–93.
44. Jungk C, Mock A, Exner J, Christoph Geisenberger, Warta R, Capper D, et al. Spatial transcriptome analysis reveals Notch pathway-associated prognostic markers in IDH1 wild-type glioblastoma involving the subventricular zone. 2016 Oct 26;14(1).
45. Chiang GC, Pisapia DJ, Liechty B, Magge R, Ramakrishna R, Knisely J, et al. The Prognostic Value of MRI Subventricular Zone Involvement and Tumor Genetics in Lower Grade Gliomas. *Journal of Neuroimaging: Official Journal of the American Society of Neuroimaging*. 2020 Nov 1;30(6):901–9.
46. Zhao K, Liu R, Li Z, Liu M, Zhao Y, Xue Z, et al. The imaging features and prognosis of gliomas involving the subventricular zone: An MRI study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2022 Nov 1;222:107465.
47. Leibetseder A, Leitner J, Mair MJ, Meckel S, Hainfellner JA, Aichholzer M, et al. Prognostic factors in adult brainstem glioma: a tertiary care center analysis and review of the literature. *Journal of Neurology*. 2021 Aug 3;269(3):1574–90.
48. Gauhar F, Bakhshi SK, Shamim MS. Seizure control after surgical resection of insular glioma. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2021 Aug 1;71(8):2103–4.
49. Sanai N, Polley M-Y, Berger MS. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *Journal of Neurosurgery*. 2010 Jan;112(1):1–9.
50. Gao Q, Zhou H, Wang G, Ma Z, Li J, Wang H, et al. A Model for Predicting Clinical Prognosis in Patients with WHO Grade 2 Glioma. *Journal of Oncology*. 2022 Nov 26;2022(1):2795939.
51. Fyllingen EH, Bø LE, Reinertsen I, Jakola AS, Sagberg LM, Berntsen EM, et al. Survival of glioblastoma in relation to tumor location: a statistical tumor atlas of a population-based cohort. *Acta Neurochirurgica*. 2021 Mar 20;163(7):1895–905.
52. Yong RL, Wu T, Mihatov N, Shen MJ, Brown MA, Zaghloul KA, et al. Residual tumor volume and patient survival following reoperation for recurrent glioblastoma. *Journal of Neurosurgery*. 2014 Oct;121(4):802–9.
53. Sudibio Sudibio, Anton J, Handoko Handoko, Bunga T, Kodrat H, Endang Nuryadi, et al. Outcome Analysis and Prognostic Factors in Patients of Glioblastoma Multiforme: An Indonesian Single Institution Experience. 2021 Nov 9;9(B):1410–6.
54. Noiphithak R, Veerasarn K. Clinical predictors for survival and treatment outcome of high-grade glioma in Prasat Neurological Institute. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2017;12(1):28–33.
55. Wang H, Liu DY, Yang J. Prognostic risk model construction and molecular marker identification in glioblastoma multiforme based on mRNA/microRNA/long non-coding RNA analysis using random survival forest method. *Neoplasma*. 2019 May 1;66(3).
56. Obara T, Blonski M, Brzenczek C, Mézières S, Gaudeau Y, Pouget C, et al. Adult Diffuse Low-Grade Gliomas: 35-Year Experience at the Nancy France Neurooncology Unit. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:574679.
57. Laila MN, Andriani R, Sofyan HR, Aninditha T. FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHI STATUS PERFORMA PASIEN TUMOR INTRAKRANIAL DI RSUPN DR. Cipto Mangunkusumo. *Majalah Kedokteran Neurosains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia*. 2019 Dec 2;37(1).
58. Kılıç T, Özduman K, Elmacı İ, Sav A, Necmettin Pamir M. Effect of surgery on tumor progression and malignant degeneration in hemispheric diffuse low-grade astrocytomas. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2002 Sep;9(5):549–52.
59. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective Randomized Trial of Low-Versus High-Dose Radiation Therapy in Adults With Supratentorial Low-Grade Glioma: Initial Report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2002 May 1;20(9):2267–76.
60. Castellano A, Bello L, Michelozzi C, Gallucci M, Fava E, Iadanza A, et al. Role of diffusion tensor magnetic resonance tractography in predicting the extent of resection in glioma surgery. *Neuro-Oncology*. 2011 Oct 20;14(2):192–202.
61. Balloni H. Role of Radiotherapy in High Grade Glioma. Primary Intracranial Tumors 2019 Mar 13. IntechOpen.
62. Nielsen LAG, Bangsø JA, Lindahl KH, Dahlrot RH, Hjelmborg J v. B, Hansen S, et al. Evaluation of the proliferation marker Ki-67 in gliomas: Interobserver variability and digital quantification. *Diagnostic Pathology*. 2018 Jun 9;13(1).
63. Walid M. Prognostic Factors for Long-Term Survival after Glioblastoma. *The Permanente Journal*. 2008 Sep 1;12(4).
64. Kanyilmaz G, Onder H, Aktan M, Koc M, Bora H, Eray K, et al. Prognostic Importance of Ki-67 Labeling Index in WHO Grade II Glial Tumors. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2017 Oct 1;99(2):E116.
65. Reitman ZJ, Yan H. Isocitrate Dehydrogenase 1 and 2 Mutations in Cancer: Alterations at a Crossroads of Cellular Metabolism. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2010 May 31;102(13):932–41.
66. Millward CP, Brodbelt AR, Haylock B, Zakaria R, Baborie A, Crooks D, et al. The impact of MGMT methylation and IDH-1 mutation on long-term outcome for glioblastoma treated with chemoradiotherapy. *Acta Neurochirurgica*. 2016 Oct 1;158(10):1943–53.
67. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, et al. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme—Literature Review. *Cancers*. 2022 May

- 13;14(10):2412.
68. Senhaji N, Squalli Houssaini A, Lamrabet S, Louati S, Bennis S. Molecular and Circulating Biomarkers in Patients with Glioblastoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jul 5;23(13):7474.
69. Chen D, Chen Z, Xu S, Li H. Classification of Benign and Malignant Features of Glioma and Prediction of Early Metastasis and Recurrence Based on Enhanced MRI Imaging. *Scientific Programming*. 2022;2022(1):1955512.
70. Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2013 Mar 27;13(5).
71. Han S, Liu Y, Cai SJ, Qian M, Ding J, Larion M, et al. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *British Journal of Cancer*. 2020 May 1;122(11):1580–9.
72. Ichimura K. Molecular pathogenesis of IDH mutations in gliomas. *Brain Tumor Pathology*. 2012 Mar 8;29(3):131–9.
73. Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas. *Neuro-Oncology*. 2016 Jan 1;18(1):16–26.
74. Śledzińska P, Bebyn MG, Furtak J, Kowalewski J, Lewandowska MA. Prognostic and Predictive Biomarkers in Gliomas. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Sep 26;22(19):10373.
75. Fuster-Garcia E, Lorente Estellés D, Álvarez-Torres M del M, Juan-Albarracín J, Chelebian E, Rovira A, et al. MGMT methylation may benefit overall survival in patients with moderately vascularized glioblastomas. *European Radiology*. 2021;31(3):1738–47.
76. Monica RD, Cuomo M, Buonaiuto M, Costabile D, Franca RA, De Caro MDB, et al. MGMT and Whole-Genome DNA Methylation Impacts on Diagnosis, Prognosis and Therapy of Glioblastoma Multiforme. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan 1;23(13):7148.
77. Huang LE. Impact of CDKN2A/B Homozygous Deletion on the Prognosis and Biology of IDH-Mutant Glioma. *Biomedicines*. 2022 Jan 24;10(2):246.
78. Caccese M, Ius T, Simonelli M, Fassan M, Cesselli D, Dipasquale A, et al. Mismatch-Repair Protein Expression in High-Grade Gliomas: A Large Retrospective Multicenter Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Sep 14;21(18):6716.
79. Sufianov A, Begliarzade S, Ilyasova T, Liang Y, Beylerli O. MicroRNAs as prognostic markers and therapeutic targets in gliomas. *Non-coding RNA Jiang Research*. 2022 Sep;7(3):171–7.
80. Jiang G, Mu J, Liu X, Peng X, Zhong F, Yuan W, et al. Prognostic value of miR-21 in gliomas: comprehensive study based on meta-analysis and TCGA dataset validation. *Scientific Reports*. 2020 Mar 6;10(1):4220.
81. Munoz JL, Rodriguez-Cruz V, Ramkissoon SH, Ligon KL, Greco SJ, Rameshwar P. Temozolomide resistance in glioblastoma occurs by miRNA-9-targeted PTCH1, independent of sonic hedgehog level. *Oncotarget*. 2015 Feb 6;6(2):1190–201.
82. Lages E, Guttin A, El Atifi M, Ramus C, Ipas H, Dupré I, et al. MicroRNA and target protein patterns reveal physiopathological features of glioma subtypes. *PloS one*. 2011 May 31;6(5):e20600.
83. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature Reviews Neurology*. 2014 Aug;10(8):469–82.
84. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011 Mar 21;36(2):123–33.