

TESIS

**EKSTENSI RESEKSI DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI SEBAGAI
FAKTOR PROGNOSIS DAN LUARAN PADA PASIEN *PEDIATRI* DENGAN
MEDULLOBLASTOMA DI RSUD DR SOETOMO PERIODE 2016-2020**



Oleh:

**Resi Prastikarunia
012015653051**

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

TESIS

**EKSTENSI RESEKSI DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI SEBAGAI
FAKTOR PROGNOSIS DAN LUARAN PADA PASIEN *PEDIATRI* DENGAN
MEDULLOBLASTOMA DI RSUD DR SOETOMO PERIODE 2016-2020**



Oleh:

**Resi Prastikarunia
012015653051**

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

TESIS

**EKSTENSI RESEKSI DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI SEBAGAI
FAKTOR PROGNOSIS DAN LUARAN PADA PASIEN *PEDIATRI* DENGAN
MEDULLOBLASTOMA DI RSUD DR SOETOMO PERIODE 2016-2020**

Untuk memperoleh Gelar Magister Kedokteran Klinik
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh:

Resi Prastikarunia
012015653051

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

iii

PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Resi Prastikarunia

NIM : 012015653051

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik

Judul Karya Akhir : Ekstensi Reseksi dan Gambaran Histopatologi Sebagai Faktor Prognosis dan Luaran Pada Pasien *Pediatri* Dengan *Medulloblastoma* di RSUD Dr Soetomo Periode 2016-2020

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan etau penjiplakan (*Plagiarism*) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Tanda tangan

Surabaya, 30 September 2022



Resi Prastikarunia, dr

LEMBAR PENGESAHAN

Telah menyetujui dan mengesahkan :

Judul : Ekstensi Reseksi Dan Gambaran Histopatologi Sebagai Faktor
Prognosis Dan Luaran Pada Pasien *Pediatri* Dengan
Medulloblastoma di RSUD Dr. Soetomo Periode 2016 - 2020
Jenis : Tesis
Penyusun : Resi Prastikarunia, dr.

Pembimbing I



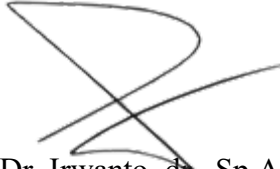
Dr. M Arifin Parengrengi, dr., Sp.BS(K)
NIP. 19620329 198803 1 008

Pembimbing II



Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes
NIP. 19700129 199702 2 002

Mengetahui,
Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K)
NIP. 19650227 201601 6 101

LEMBAR PENETAPAN DARI TIM PENGUJI

Karya akhir ini dibuat oleh:

Nama : Resi Prastikarunia
NIM : 012015653051
Program studi : Ilmu Kedokteran Klinik
Judul : Ekstensi Reseksi Dan Gambaran Histopatologi Sebagai Faktor
Prognosis Dan Luaran Pada Pasien *Pediatri* Dengan
Medulloblastoma di RSUD Dr. Soetomo Periode 2016 - 2020

Karya akhir ini telah diperiksa dan diuji oleh tim penguji Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah Saraf pada 11 Oktober 2022.

Tim Penguji

Ketua : Dr. Eko Agus Subagio, dr., Sp.BS(K)

Anggota :

1. Dr. Muhammad Arifin Parenrengi dr., Sp.BS (K)
2. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes
3. Dr., Agus Turchan dr., Sp.BS (K)
4. Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K)

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah kami panjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga hasil penelitian dengan judul “Ekstensi Reseksi Dan Gambaran Histopatologi Sebagai Faktor Prognosis Dan Luaran Pada Pasien *Pediatri* Dengan *Medulloblastoma* Di RSUD Dr Soetomo Periode 2016-2020” ini bisa terselesaikan dengan baik.

Hasil penelitian ini dilaksanakan dalam rangka tugas akhir masa pendidikan bedah saraf di Departemen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr. Soetomo untuk menerapkan ilmu kedokteran yang berhubungan dengan bedah saraf. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat dalam memecahkan masalah yang ada di masyarakat dan menjadi data untuk penanganan *medulloblastoma* yang lebih baik.

Dapat diselesaikannya proposal penelitian ini tidak terlepas dari bimbingan, bantuan, dukungan, serta peran serta dari berbagai pihak. Untuk itu kami mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. Muhammad Arifin Parengrengi, dr., SpBS(K) selaku pembimbing penelitian dan Kepala Departemen Ilmu Bedah Saraf yang telah memberikan bimbingan dan sumbangan pemikiran
2. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes selaku pembimbing penelitian yang telah memberikan pengarahan dan bantuan statistik pada penelitian ini
3. Dr. Eko Agus Subagio, dr., Sp.BS(K) selaku ketua tim penguji penelitian
4. Dr. Agus Turchan, dr., Sp.BS(K) selaku penguji penelitian
5. Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K) selaku penguji penelitian
6. Para Staf Departemen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD dr. Soetomo
7. Kedua orang tua, istri saya Nadya Essa, S.T. ,dan keluarga yang selalu mendukung dengan dukungan materi, moral, dan doa
8. Rekan-rekan PPDS Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD dr. Soetomo
9. Semua pihak yang telah membantu dan mendukung kami selama berlangsungnya penelitian

Penulis menyadari bahwa hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak sangat kami harapkan dalam rangka penyempurnaannya. Penulis mengharapkan semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi kegiatan penelitian di masa datang.

Peneliti,

Resi Prastikarunia

PERNYATAAN KESEDIAAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Resi Prastikarunia
NIM : 012015653051
Prodi : Ilmu Kedokteran Klinik
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya Ilmiah : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: Ekstensi Reseksi Dan Gambaran Histopatologi Sebagai Faktor Prognosis Dan Luaran Pada Pasien Dengan *Medulloblastoma* di RSUD Dr. Soetomo Periode 2016 - 2020.

Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, alih media/format, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

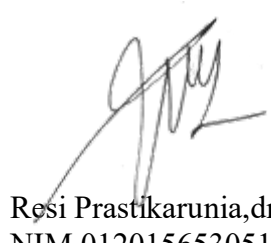
Surabaya, 30 September 2022

Pembimbing I



Dr. M. Arifin Parenrengi, dr., Sp. BS(K),
NIP. 19620329 198803 1 008

Peneliti



Resi Prastikarunia, dr
NIM 012015653051

**EKSTENSI RESEKSI DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI SEBAGAI
FAKTOR PROGNOSIS DAN LUARAN PADA PASIEN *PEDIATRI*
DENGAN *MEDULLOBLASTOMA* DI RSUD DR SOETOMO PERIODE
2016-2020**

Abstrak

Latar belakang: *Medulloblastoma* merupakan tumor ganas yang paling sering ditemukan pada pasien *pediatri*. Reseksi tumor dan klasifikasi histopatologi berpengaruh terhadap prognosis.

Metode: Selama periode 5 tahun, kami melakukan studi observasional analitik retrospektif pada pasien dengan histopatologi *medulloblastoma* yang telah dilakukan operasi reseksi tumor di RSUD dr. Soetomo dengan faktor prognosis berupa ekstensi reseksi dan gambaran histopatologi. Analisis survival dengan menggunakan log rank dan kaplan-meier untuk mengetahui overall survival dan progression-free survival.

Hasil: Terdapat 42 pasien dengan *medulloblastoma* dengan mean overall survival 16,5 bulan dan mean progression-free survival 12,43 . Pasien dengan hasil operasi subtotal reseksi mempunyai mean overall survival dan progression-free survival terlama dibandingkan lainnya. Pasien dengan histopatologi klasik mempunyai overall survival dan progression-free survival terlama dibandingkan lainnya.

Kesimpulan: Ekstensi reseksi dan gambaran histopatologi berhubungan secara signifikan terhadap prognosis pasien dengan *medulloblastoma*

Kata kunci: *Medulloblastoma*, Ekstensi reseksi, Histopatologi

EXTENT OF RESECTION AND HISTOPATHOLOGY GRADING AS A SURVIVAL FACTOR IN PEDIATRIC PATIENT WITH MEDULLOBLASTOMA

Abstract

Background: Medulloblastoma is a malignant neoplasm frequently occurred in pediatric patients. Tumor resection and histopathologic classification affect the outcome of the patient.

Methods: During a 5-year period, we conduct an observational analytic retrospective study in a patient with medulloblastoma in histopathologic finding, which underwent tumor resection in dr Soetomo General Hospital with extent of resection and histopathology grading as a risk factor. Survival analysis using log rank and kaplan-meier to find out the overall survival and progression-free survival.

Results: There were 42 patients with medulloblastoma with mean overall survival 16.5 months and mean progression-free survival 12.43 months. Patient with subtotal resection has longest mean overall survival and progression-free survival compared with others. Patient with classic medulloblastoma in histopathologic finding has longest mean overall survival and progression-free survival compared with others histopathology.

Conclusion: Extent of resection and histopathology grading is statistically significant related to the outcome of patient with medulloblastoma.

Keywords: Medulloblastoma, Extent of resection, Histopathology

DAFTAR ISI

SAMPUL LUAR.....	ii
SAMPUL DALAM	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
LEMBAR PENETAPAN DARI TIM PENGUJI	v
KATA PENGANTAR.....	vi
PERNYATAAN KESEDIAAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vii
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
 BAB 1 PENDAHULUAN.....	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum.....	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat teoritis	4
1.4.2 Manfaat terapan	5
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 6
2.1 Sejarah	6
2.2 Epidemiologi.....	7
2.3 Etiologi	8
2.4 Patofisiologi.....	8
2.5 Histologi	13
2.6 Patologi Molekuler.....	15
2.7 Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik.....	19
2.8 Pemeriksaan Penunjang.....	20
2.8 Klasifikasi.....	23
2.8 Tatalaksana	24
2.8.1 Pembedahan.....	24
2.8.2 Adjuvant	27
2.9 <i>Targeted Therapy</i>	29
2.10 Komplikasi.....	30
2.11 Prognosis	33
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN....	 34
3.1 Kerangka Konseptual	34
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	34
3.3 Hipotesis Penelitian.....	35
 BAB 4 METODE PENELITIAN.....	 36
4.1 Jenis Penelitian.....	36

4.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	36
4.3	Populasi Penelitian.....	36
4.4	Besar Sampel	36
4.5	Kriteria Penelitian	37
4.5.1	Kriteria inklusi	37
4.5.2	Kriteria eksklusi	37
4.6	Variabel Penelitian.....	37
4.7	Definisi Operasional Variabel	38
4.8	Teknik Pengumpulan Data	39
4.9	Analisa Data.....	39
4.10.	Alur Penelitian	40
BAB 5	HASIL.....	41
5.1	Gambaran Umum Pelaksanaan Penelitian.....	41
5.2	Analisis Penelitian.....	41
5.2.1	Hasil uji analisis	41
5.2.2	Analisis subgroup ekstensi reseksi dan radioterapi	45
5.2.3	Analisis subgroup histopatologi dan radioterapi	48
5.2.4	Analisis subgroup ekstensi reseksi terhadap histopatologi	50
BAB 6	DISKUSI.....	54
6.1	Hasil Analisis Penelitian.....	54
6.2	Keterbatasan Penelitian	60
BAB 7	KESIMPULAN DAN SARAN.....	62
7.1	Kesimpulan.....	62
7.2	Saran.....	63
	DAFTAR PUSTAKA.....	64

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Karakteristik <i>medulloblastoma</i> secara radiologis.....	22
Tabel 4.1	Definisi Operasional	38
Tabel 5. 1	Tabel demografis penelitian	41
Tabel 5. 2	Hasil analisis OS dan PFS	42
Tabel 5. 3	Hasil analisis OS dan PFS berdasarkan usia	42
Tabel 5. 4	Hasil analisis OS dan PFS berdasarkan jenis kelamin.....	43
Tabel 5. 5	Hasil analisis OS dan PFS terhadap ekstensi reseksi.....	43
Tabel 5. 6	Hasil analisis OS dan PFS terhadap jenis histopatologi	44
Tabel 5. 7	Hasil analisis OS dan PFS terhadap radioterapi	45
Tabel 5. 8	Hasil analisis subgroup GTR dengan radioterapi.....	45
Tabel 5. 9	Hasil analisis subgroup NTR dengan radioterapi	46
Tabel 5. 10	Hasil analisis subgroup STR dengan radioterapi.....	46
Tabel 5. 11	Hasil analisis subgroup PTR dengan radioterapi.....	47
Tabel 5. 12	Hasil analisis subgroup biopsi dengan radioterapi	47
Tabel 5. 13	Hasil analisis subgroup klasik dengan radioterapi.....	48
Tabel 5. 14	Hasil analisis subgroup desmoplastik dengan radioterapi	49
Tabel 5. 15	Hasil analisis subgroup anaplastik dengan radioterapi	49
Tabel 5. 16	Hasil analisis subgroup NOS dengan radioterapi.....	50
Tabel 5. 17	Hasil analisis subgroup GTR terhadap histopatologi	50
Tabel 5. 18	Hasil analisis subgroup NTR terhadap histopatologi	51
Tabel 5. 19	Hasil analisis subgroup STR terhadap histopatologi	52
Tabel 5. 20	Hasil analisis subgroup PTR terhadap histopatologi.....	52
Tabel 5. 21	Hasil analisis subgroup biopsi terhadap histopatologi.....	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Cancer stem cell dan tumorigenesis	10
Gambar 2.2	Hedgehog signaling pathway	11
Gambar 2.3	Peran WNT pada <i>medulloblastoma</i>	12
Gambar 2.4	Gambaran Histologi Klasik <i>medulloblastoma</i>	13
Gambar 2.5	Gambaran Histologi Desmoplastic-nodular	14
Gambar 2.6	Gambaran Histologi Large-cell anaplastic	15
Gambar 2.7	Wingless Pathway Tumor	17
Gambar 2.8	Sonic Hedgehog Pathway Tumor	18
Gambar 2.9	CT Scan Pada <i>Medulloblastoma</i>	20
Gambar 2.10	Pemeriksaan MRI Pada <i>Medulloblastoma</i>	21
Gambar 2.11	Approach Telovelar dan Transvermian	25
Gambar 2.12	Regimen kemoterapi pada <i>medulloblastoma</i>	29
Gambar 3.1	Kerangka konseptual	34
Gambar 4.1	Alur Penelitian	40
Gambar 5.1	Grafik <i>kaplan-meier</i> untuk OS dan PFS	42
Gambar 5.2	Grafik <i>kaplan-meier</i> untuk OS dan PFS berdasarkan usia	42
Gambar 5.3	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS berdasarkan jenis kelamin	43
Gambar 5.4	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS berdasarkan ekstensi reseksi	44
Gambar 5.5	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS berdasarkan histopatologi	44
Gambar 5.6	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS berdasarkan radioterapi	45
Gambar 5.7	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS subgrup GTR dengan radioterapi ..	45
Gambar 5.8	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS subgrup NTR dengan radioterapi ..	46
Gambar 5.9	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS subgrup STR dengan radioterapi ...	46
Gambar 5.10	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS subgrup PTR dengan radioterapi ...	47
Gambar 5.11	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS subgrup biopsi dengan radioterapi	47
Gambar 5.12	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS subgrup klasik MB dengan RT	48
Gambar 5.13	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS subgrup desmoplastik MB dengan RT	49
Gambar 5.14	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS subgrup anaplastik MB dengan RT	49
Gambar 5.15	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS subgrup NOS dengan RT	50
Gambar 5.16	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS subgrup GTR terhadap histopatologi	51
Gambar 5.17	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS subgrup NTR terhadap histopatologi	51
Gambar 5.18	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS subgrup STR terhadap histopatologi	52
Gambar 5.19	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS subgrup PTR terhadap histopatologi	52
Gambar 5.20	Grafik <i>kaplan-meier</i> OS dan PFS subgrup biopsi terhadap histopatologi	53

DAFTAR SINGKATAN

APC	<i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
CBTR	<i>Central Brain Tumor Registry</i>
CK1	<i>Casein Kinase 1</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
CTNNB1	<i>Catenin Beta 1</i>
DWI	<i>Diffusion Weighted Imaging</i>
ETV	<i>Endoscopic Third Ventriculostomy</i>
EVD	<i>External Ventricular Drainage</i>
GLI	<i>Glioma-Associated Oncogene</i>
GTR	<i>Gross total resection</i>
GSK3	<i>Glycogen Synthase Kinase 3</i>
Gy	<i>Gray</i>
HDAC	<i>Histone Deacetylase</i>
ICD	<i>International Classification of Disease</i>
IHH	<i>Indian Hedgehog</i>
IRD	<i>Instalasi Rawat Darurat</i>
IRMIK	<i>Instalasi Rekam Medik</i>
IRNA	<i>Instalasi Rawat Inap</i>
IV	<i>Intravena</i>
KIE	<i>Komunikasi, Informasi, Edukasi</i>
KPS	<i>Karnofsky performance score</i>
LEFs	<i>Lymphoid Enhancer</i>
MB	<i>Medulloblastoma</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NAA	<i>N-Acetyl Aspartate</i>
NTR	<i>Near total resection</i>
NOS	<i>Not otherwise specified</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>
PFS	<i>Progression Free Survival</i>
PTCH1	<i>Patched Receptor</i>
PTR	<i>Partial total resection</i>
RSUD	<i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
RT	<i>Radioterapi</i>
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End-Result</i>
SHH	<i>Sonic Hedgehog</i>
SIOP	<i>Society of Pediatric Oncology</i>
SMO	<i>Smoothened</i>
STR	<i>Sub total resection</i>
SUFU	<i>Suppresor of Fused</i>
TCF	<i>T-cell Factors</i>
TP	<i>Tumor Suppressor Protein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WNT	<i>Wingless Type</i>