
Karakteristik dan Kesintasan Neuroblastoma pada Anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

R. Dina Garniasih*, Endang Windiastuti**, Djajadiman Gatot**

* Divisi Hematologi Bagian IKA FKUNPAD/RS Dr. Hasan Sadikin, Bandung

**Divisi Hematologi Departemen IKA FKUI/RS Dr. Ciptomangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Neuroblastoma merupakan salah satu penyakit keganasan yang sering terjadi pada anak yang memiliki spektrum klinis serta perjalanan penyakit yang sangat bervariasi, mulai dari regresi secara spontan hingga penyebaran secara menyeluruh.

Tujuan. Untuk mengetahui karakteristik, tata laksana, luaran, dan kesintasan neuroblastoma pada anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RS Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta.

Metode. Penelitian kohort retrospektif dilakukan pada semua anak dengan neuroblastoma yang berobat/dirawat di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RS Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta dalam kurun waktu Januari 2000 sampai Desember 2007.

Hasil. Didapatkan 62 pasien baru neuroblastoma, terdiri dari 36 (58%) laki-laki dan 26 (42%) perempuan. Usia terbanyak pada saat diagnosis adalah 1-<5 tahun, (56%). Demam (74%) dan pucat (74%) merupakan keluhan tersering pada pasien neuroblastoma diikuti dengan lemah (68%), nafsu makan menurun (63%), proptosis (47%), masa di dalam abdomen (44%), dan limfadenopati (35%). Sebagian besar pasien datang dalam stadium yang lanjut, yaitu stadium 3 dan 4 (72%). Jumlah pasien yang mengalami *event* (meninggal) 23 (37%), *lost to follow up* 23 (37%), dan hidup 16 (26%). Penyebab kematian tersering adalah sepsis (44%), diikuti oleh penyebab kematian lainnya yaitu perdarahan (30%), infiltrasi ke susunan saraf pusat (22%), dan infiltrasi ke mediastinum (4%). Hasil analisis kesintasan berdasarkan pelbagai karakteristik klinis dan laboratoris dengan metode Kaplan-Meier dan uji log-rank menunjukkan bahwa baik usia maupun stadium tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dalam kesintasan.

Kesimpulan. Usia terbanyak pada saat diagnosis adalah 1-<5 tahun. Keluhan tersering adalah demam dan pucat. Penyebab kematian tersering adalah sepsis. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam kesintasan baik berdasarkan usia maupun stadium penyakit. (**Sari Pediatri** 2009;11(1):39-46).

Kata kunci: neuroblastoma, karakteristik, kesintasan

Alamat korespondensi

R. Dina Garniasih, dr., SpA., MKes. Jl. Suryalaya V No. 36 Bandung 40265, Indonesia. Telp. 022-7306625. E-mail: garniasih_dina@yahoo.com

Neuroblastoma memiliki gambaran klinis dan perjalanan penyakit yang beragam tergantung pada usia, lokasi tumor primer, dan penyebaran tumor. Outcome pada bayi pada umumnya baik, tumor akan mengalami regresi spontan. Sebaliknya, pada anak yang lebih besar memiliki respons yang tidak bisa diduga (perburukan atau kambuh setelah remisi).¹⁻⁴ Sebagian besar anak berusia lebih dari satu tahun dengan neuroblastoma stadium lanjut dan meninggal karena perburukan perjalanan penyakitnya meskipun telah mendapat berbagai terapi intensif.⁵ Jumlah pasien neuroblastoma diperkirakan 8%-10% dari semua tumor padat pada anak.^{4,6}

Usia, stadium penyakit, dan berbagai defek molekular pada sel tumor merupakan faktor prognostik penting dan digunakan dalam menentukan rencana terapi.⁷ Kemajuan di bidang genetik molekular, megaterapi dengan sel induk, dan *target therapy* telah meningkatkan angka kesintasan penyakit neuroblastoma di negara maju. Data mengenai *outcome* neuroblastoma anak di negara berkembang belum banyak dilaporkan, padahal jumlah pasien yang cukup besar.⁸ Penelitian dilakukan untuk mengetahui karakteristik, *outcome* dan kesintasan anak yang menderita neuroblastoma di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RS Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta tahun 2000-2007.

Metode

Penelitian merupakan studi kohort retrospektif terhadap semua pasien neuroblastoma baru di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RS Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta antara Januari 2000-Desember 2007. Data penelitian diperoleh dari catatan medik yang meliputi usia, jenis kelamin, gambaran klinis, pemeriksaan penunjang yang terdiri dari darah tepi lengkap, aspirasi sumsum tulang, VMA, histopatologi yang berasal dari biopsi jaringan tumor, terapi, serta *outcome* pasien yang terdiri dari hidup, meninggal atau *lost to follow up*. Diagnosis neuroblastoma ditegakkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi jaringan melalui biopsi terbuka atau aspirasi jarum halus, dengan atau tanpa pemeriksaan imunositokimia. Pada beberapa kasus pasien diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan aspirasi sumsum tulang menunjukkan sel-sel tumor *unequivocal*.

Penentuan stadium dilakukan berdasarkan *The International Neuroblastoma Staging System*.¹⁻⁷ Terapi yang diberikan tergantung dari stadium penyakit yang meliputi tindakan operasi reseksi tumor primer dengan atau tanpa kemoterapi. Protokol kemoterapi yang dipakai adalah OPEC/OJEC, yang terdiri dari kombinasi *vincristine, cisplatin, carboplatin, etoposide, dan cyclophosphamide*.

Data deskriptif disajikan dalam bentuk teks dan tabel. Analisis kesintasan dilakukan terhadap seluruh populasi penelitian. Titik awal analisis kesintasan dihitung dari saat ditegakkannya diagnosis. *Outcome* didefinisikan sebagai *overall survival* (OS). Kurva OS dihitung menggunakan Metode Kaplan-Meier. Kemaknaan secara statistik pada setiap variabel diuji terlebih dahulu menggunakan uji *log-rank* (prosedur univariat). Untuk uji hipotesis nilai kemaknaan $p < 0,05$ dan interval kepercayaan 95%.⁹ Seluruh perhitungan statistik dikerjakan dengan piranti lunak *SPSS version 13.0 for windows* tahun 2004, SPSS mc, Chicago-Illinois, USA kemudian disajikan dalam bentuk narasi, tabel, serta gambar.

Hasil

Selama periode 1 Januari 2000 sampai dengan 31 Januari 2007 tercatat 62 pasien baru neuroblastoma yang dirawat, 5,76% dari seluruh keganasan pada anak di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RS Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta. Karakteristik klinis dan laboratoris 62 pasien neuroblastoma tertera pada Tabel 1. Persentase pasien neuroblastoma pada kelompok usia 1-<5 tahun paling banyak dijumpai dibandingkan dengan kelompok usia <1 tahun dan 5-<10 tahun. Tidak ada satu pun pasien yang berusia lebih dari 10 tahun. Persentase pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Pada satu pasien dapat dijumpai lebih dari satu gejala klinis. Demam (74%) dan pucat (74%) merupakan keluhan tersering diikuti dengan lemah (68%), nafsu makan menurun (63%), proptosis (47%), masa di dalam abdomen (44%), dan limfadenopati (35%). Gejala lainnya yaitu hepatomegali (31%), splenomegali (26%), dan perdarahan (18%) merupakan kelainan yang jarang ditemukan. Tidak semua pasien neuroblastoma mendapat perawatan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RS Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta, 2 pasien dirujuk ke rumah sakit pengirim dan 13 pasien

Tabel 1. Karakteristik klinis dan laboratoris pasien neuroblastoma

Variabel	Jumlah (N)	Persentase (%)
Usia saat diagnosis (tahun)		
<1	13	21
1 - <5	35	56
5 - <10	14	23
≥10	0	0
Jenis kelamin		
Laki-laki	36	58
Perempuan	26	42
Gambaran klinis		
Mata menonjol/proptosis	29	47
Terdapat masa di dalam abdomen	27	44
Demam	46	74
Perdarahan	11	18
Nafsu makan menurun	39	63
Lemah	42	68
Pucat	46	74
Hepatomegali	19	31
Splenomegali	16	26
Limfadenopati	22	35
VMA		
<8	22	47
>8	6	13
Tidak diperiksa	19	40
Stadium neuroblastoma		
1	5	9
2	12	19
3	12	19
4	33	53

menolak untuk pengobatan sehingga hanya 47 pasien yang dapat diolah.

Pada tabel 1 tertera sebagian besar pasien memiliki nilai VMA ≤8 (47%). Pemeriksaan biopsi dilakukan pada 28 (60%) anak, dengan hasil pemeriksaan histopatologi ganglioneuroblastoma 1 (4%), *undifferentiated* neoplasma 1 (4%), *well differentiated* 1 (4%), ganglioneuroma 2 (7%), *pediatric small round cell* 4 (14%), *sympaticoblastoma* 6 (21%), dan neuroblastoma 13 (46%),

Sebagian besar pasien neuroblastoma berobat pada stadium 4, 33 (53%), diikuti berturut-turut stadium 3, 2, dan 1 yaitu 12 (19%), 12 (19%), dan 5 (8%) anak. Dari 62 pasien neuroblastoma 47 (76%) memutuskan untuk mendapat terapi berupa kemoterapi, dan 3 (15%) diantaranya dilakukan operasi reseksi masa tumor. Proporsi pasien neuroblastoma yang mendapat terapi, hidup 10 (22%), *lost to follow up* 14 (29%), sebagian

Tabel 2. Pengobatan pasien neuroblastoma

Pengobatan	Jumlah (n)	Persentase (%)
Prognosis		
Hidup	10	22
<i>Lost to follow up</i>	14	29
Meninggal	23	49
Tidak berobat di RSCM*		
Rujuk ke rumah sakit lain	2	3
Menolak	13	21
Total	62	100

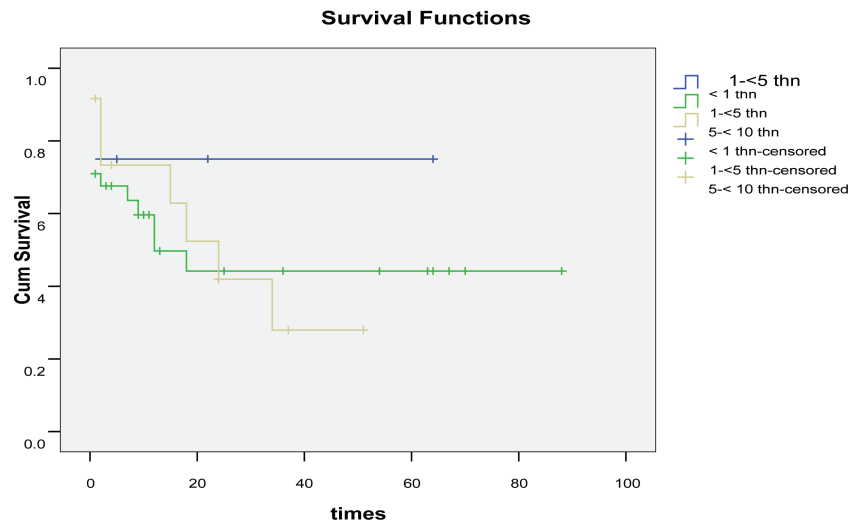
RSCM* : RS Dr Cipto Mangunkusumo

Tabel 3. Hubungan karakteristik klinis dan pemeriksaan laboratorium dengan kesintasan

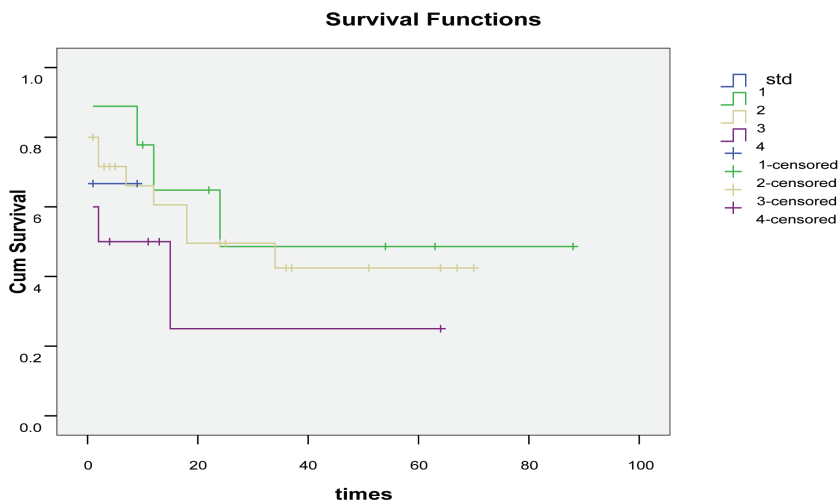
Karakteristik	Jumlah subjek	%	Jumlah tersensor			Rerata kesintasan (SE) (bulan)	Nilai p
			hidup	<i>lost to follow up</i>	meninggal		
Usia saat diagnosis (tahun)							
<1	4	8	2	1	1	48,25 (13,64)	0,678
1 - <5	31	66	6	10	15	42,06 (8,30)	
5 - <10	12	26	2	3	7	25,42 (5,97)	
Stadium							
1	3	7	1	1	1	66,7 (27,2)	1,961
2	9	19	2	1	6	49,33 (13,92)	
3	9	19	2	3	4	35,53 (6,84)	
4	26	55	5	9	12	20,35 (10,56)	

Keterangan:

kesintasan adalah waktu antara diagnosis dan kematian; SE = standart error; dan p=kemaknaan



Gambar 1. Kesintasan pasien neuroblastoma berdasarkan usia



Gambar 2. Kesintasan pasien neuroblastoma berdasarkan stadium penyakit

besar pasien meninggal 23 (49%) anak (Tabel 2).

Penyebab kematian tersering adalah sepsis (44%), diikuti perdarahan (30%), infiltrasi ke susunan saraf pusat (22%), dan infiltrasi ke mediastinum (4%).

Hasil analisis kesintasan pelbagai karakteristik klinis dan laboratoris dengan metode Kaplan-Meier dan uji log-rank dari 47 pasien yang mendapat terapi baik usia maupun stadium tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dalam kesintasan, yaitu pada kelompok usia nilai $p=0,678$ dan kelompok stadium $p=1,961$ (Tabel 3). Dari 47 pasien, 4 (8%) pasien

berusia kurang dari 1 tahun, rerata kesintasan 48,25 (SE 13,64) bulan. Pasien yang berusia 1-<5 tahun 31 (66%) pasien dengan rerata kesintasan 42,06 (SE 8,30) bulan. Sedangkan pasien yang berusia 5-<10 tahun adalah 12 (26%) pasien dengan rerata kesintasan 25,42 (SE 5,97) bulan. Jumlah pasien usia <1 tahun yang meninggal 1, hidup 2, dan *lost to follow up* 1 pasien. Jumlah pasien usia 1-<5 tahun yang meninggal 15, hidup 6, dan *lost to follow up* 10 pasien. Sedangkan jumlah pasien usia 5-<10 tahun yang meninggal 7, hidup 2, dan *lost to follow up* 3 pasien.

Jumlah pasien stadium satu 3 (7%) pasien dengan rerata kesintasan 66,7 (SE 27,2) bulan. Jumlah pasien stadium dua 9 (19%) pasien dengan rerata kesintasan 49,33 (SE 13,92) bulan. Jumlah pasien stadium tiga 9 (19%) pasien dengan rerata kesintasan 35,53 (SE 6,84) bulan. Sedangkan jumlah pasien stadium empat 26 (55%) pasien dengan rerata kesintasan 20,35 (SE 10,56) bulan.

Pada Gambar 1 tertera kesintasan kumulatif pasien selama lima tahun pada kelompok usia <1,1-<5, dan 5-<10 tahun berturut-turut 75%, 44%, dan 28%. Sedangkan pada Gambar 2 tertera kesintasan kumulatif pasien selama lima tahun untuk stadium 1, 2, 3, dan 4 berturut-turut 67%, 49%, 42%, dan 25%.

Pembahasan

Neuroblastoma merupakan 5,76% dari seluruh penyakit keganasan pada anak di Departemen IKA/FKUI/RS Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta. Ater JL⁴ melaporkan neuroblastoma merupakan jenis kanker peringkat ketiga tersering pada anak, 8% dari penyakit keganasan pada anak.⁴

Neuroblastoma merupakan neoplasma yang paling sering didiagnosis pada usia bayi dan merupakan 28%-39% dari seluruh keganasan pada neonatus. Median usia pada saat diagnosis adalah 2 tahun, 90% kasus didiagnosis hingga usia 5 tahun.⁴ Sekitar 40% kasus terjadi pada setahun pertama kehidupan, 35% antara usia 1 hingga 2 tahun, dan 25% sisanya setelah usia 2 tahun.¹ Pada penelitian kami ditemukan 21% kasus terjadi pada usia <1 tahun. Persentase pasien neuroblastoma pada kelompok usia 1-<5 tahun paling banyak dijumpai dibandingkan dengan kelompok usia lainnya. Puncak insidens pada 5 tahun pertama kehidupan. Neuroblastoma lebih sering terjadi pada anak laki-laki dibandingkan anak perempuan dengan rasio 1,2:1,⁶ kami mendapatkan 1,38:1.

Tumor primer yang tersering di temukan terletak di abdomen, baik pada medula adrenal (40%) atau ganglia paraspinal (25%). Sisanya terletak di ganglia paraspinal mediastinum (15%), ganglia paraspinal pelvis (5%), ganglia simpatis serviks (3%), dan tempat yang lain (12%). Neuroblastoma pada abdomen menunjukkan massa yang besar di dalam abdomen, cenderung tidak menunjukkan gejala yang berarti hingga masa menjadi sedemikian besar. Apabila tiba-tiba timbul perdarahan dari daerah yang nekrotik akan

menyebabkan nyeri perut akut.¹ Kami mendapatkan tumor primer tersering di dalam abdomen (44%).

Demam dan pucat merupakan keluhan tersering pada serial pasien kami, masing-masing 46 (74,19%), lemah 42 (67,74%), nafsu makan menurun 39 (62,90%), proptosis 24 (38,71), massa di abdomen 29 (46,77%) anak, dan limfadenopati 22 (35,48%) . Bansal *et al.* pada penelitiannya di India melaporkan profil dan *outcome* pasien neuroblastoma dengan kemoterapi konvensional pada 103 anak usia 1-13 tahun, demam pada 67 (65%), nyeri/distensi abdomen 56 (54,4%), nyeri tulang 32 (31%), proptosis 28 (27,2%), paresis ekstremitas bawah dan inkontinensia urin masing-masing pada 2, ikterik pada 3, serta diare kronik, hematuria, abnormal *gait*, dan gerakan bola mata abnormal masing-masing pada seorang anak. Sedangkan pada pemeriksaan fisis diperoleh hepatomegali 31 (30%), lesi tulang 26 (25,5%), splenomegali 15 (14,6%), limfadenopati 14 (13,6%), metastasis ke sistem saraf pusat 7 (6,8%), efusi pleura bilateral 4, dan sindrom vena cava superior serta *opsomyoclonus* dan ataksia masing-masing pada seorang anak.⁸

Tempat primer multipel dapat terjadi pada neuroblastoma dan menunjukkan predisposisi *inherited*. Neoplasma embrional sering meliputi pembuluh darah besar dan tidak seperti kebanyakan tumor padat lainnya, seringkali telah timbul metastasis yang luas. Sekitar 60% pasien mengalami metastasis ke korteks tulang, sumsum tulang, kelenjar getah bening, dan hati, sedangkan penyebaran ke paru atau otak jarang terjadi meskipun telah terjadi penyebaran hematogen menyeluruh. Karakteristik klinis menyebabkan perlunya dilakukan penilaian keadaan penyakit dengan berbagai pemeriksaan penunjang, antara lain skanning tomografi (atau MRI), *scanning* tulang ^{99m}Tc-*methylene diphosphonate* (^{99m}Tc-MDP), skintigrafi ¹³¹I- atau ¹²³I-*metaiodobenzylguanidine* (¹³¹I- atau ¹²³I-MIBG), pemeriksaan histokimia sumsum tulang bilateral, dan kadar katekolamin urin.^{10,11}

Metastasis yang paling sering dijumpai adalah tulang panjang dan tengkorak, sumsum tulang, hati, kelear limfe, dan kulit. Metastasis ke paru jarang terjadi (<3% kasus)^{4,12} pada penelitian kami ditemukan pada 1 (2%) anak.

International Neuroblastoma Diagnostic Criteria (INDC) telah menetapkan diagnosis neuroblastoma dapat ditegakkan tanpa biopsi, jika dari pemeriksaan sumsum tulang didapatkan sel tumor *unequivocal* (misalnya ditemukan sel *syncytia* atau *cluster* pada

imunositologi) serta terdapat peningkatan metabolit katekolamin urin.¹³ Pada seri penelitian kami pemeriksaan biopsi dilakukan pada 28 (45%) anak, sisanya ditegakkan berdasarkan pemeriksaan aspirasi sumsum tulang.

Prognosis bervariasi sesuai dengan definisi histologi pola jaringan (klasifikasi Shimada). Faktor prognostik meliputi jumlah stroma, derajat diferensiasi sel tumor, adanya nukleoli yang membesar dan jelas, dan indeks *mitosis-karyorrhexis*.^{4,14} Pada penelitian kami hasil pemeriksaan biopsi pada 28 (45%) anak, sebagian besar adalah *pediatric small round cell, sympatricoblastoma*, dan neuroblastoma.

Faktor genetik yang memulai atau mencetuskan pembentukan neuroblastoma hingga saat ini belum diketahui. Patogenesis diduga berkaitan dengan mutasi prenatal dan perinatal, yang dapat disebabkan oleh faktor lingkungan dan genetik. Karakteristik genetik jaringan tumor neuroblastoma memiliki peran prognostik dan akhir-akhir ini telah digunakan bersama dengan faktor klinis untuk menentukan pengobatan termasuk amplifikasi MYCN (*N-myc*) proto-onkogen dan kandungan DNA sel tumor yang hiperdiploid.^{4,15,16} Maris dkk¹⁵ menduga neuroblastoma berkaitan dengan adanya lokus di kromosom 6p22, terutama pada mereka yang risiko tinggi. Attiyeh dkk¹⁷ menyimpulkan adanya delesi kromosom 1p dan 11q dengan prognosis yang buruk.¹⁷

Pada penelitian kohort berskala besar oleh Adkins dkk¹⁸ terhadap 539 pasien neuroblastoma risiko tinggi. Pada mereka dilakukan tindakan operasi reseksi segera setelah diagnosis ditegakkan maupun setelah kemoterapi induksi. Diperoleh hasil perkiraan *5-year EFS (event free survival)* (30±3)% untuk pasien yang mengalami remisi (n=210) dibandingkan dengan (25±3)% ($p=0,1010$) yang tidak mendapat remisi (n=258). Tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik baik terhadap EFS maupun OS pada mereka yang mendapatkan reseksi komplit, meskipun terdapat kecenderungan peningkatan kesintasan pada kelompok yang mendapat remisi komplit. Tindakan operasi reseksi yang ditunda setelah kemoterapi cenderung mengalami reseksi dibandingkan tindakan operasi reseksi yang dilakukan di awal terapi.

Neuroblastoma ada yang mengalami regresi spontan sedangkan yang lainnya mengalami metastasis progresif, berdasarkan penelitian Fischer M dkk¹⁹ perbedaan terdapat pada diferensiasi neuron. Sedangkan pada Kitanaka²⁰ mengatakan bahwa

ekspresi H-Ras yang tinggi pada sel neuroblastoma berhubungan dengan *caspase cascade-independent*, suatu *programmed cell death (PCD)* nonapoptotik. Kematian sel tumor nonapoptotik yang diperantarai Ras memiliki peran penting dalam timbulnya regresi spontan pada neuroblastoma.

Prognosis pasien neuroblastoma tergantung dari usia (baik jika berusia kurang dari 18 bulan pada saat diagnosis), stadium, dan lokasi tumor primer. Prognosis baik jika neuroblastoma primer terletak di dalam toraks, presakral, dan serviks. Ditemukan keterlibatan kelenjar getah bening memiliki prognosis yang buruk. Kelompok risiko rendah memiliki lebih dari 90% untuk kehidupan jangka panjang. Pada kelompok risiko sedang dan tinggi memiliki respons terhadap terapi awal 60%-78% anak dengan remisi komplit atau parsial, dan setelah terapi konsolidasi termasuk kemoterapi dosis tinggi dengan transplantasi sel induk memiliki EFS setelah 3 tahun sebesar 40%-60%.²¹

Hasil kesintasan kumulatif pasien selama lima tahun makin kecil usia makin baik (75,44 dan 28%) dan stadium makin kecil makin baik (67, 49, 42, dan 25%). Penelitian Vandesompele dkk²² tahun 2005, terhadap 231 pasien neuroblastoma yang belum pernah mendapat terapi sebelumnya diperoleh perbedaan yang bermakna *5-year OS* berdasarkan stadium ($p<0,0001$) 1, 2, dan 4S yaitu 92,32% (SE 2,80), stadium 3 63,62% (SE 9,31), dan 30,73% (SE 5,28) pada stadium 4. Begitu pula diperoleh perbedaan yang bermakna *5-year OS* berdasarkan usia ($p=0,001$) 85,55% dan (SE 4,12) 46,87% (SE 4,67) pada usia <1 dan ≥1 tahun. Disimpulkan yang menjadi faktor prediksi *outcome* adalah stadium tumor, kromosom 17, dan status amplifikasi/delesi.

Faktor-faktor prognostik secara klinis dan biologis yang penting yang saat ini digunakan untuk menentukan pengobatan adalah usia pada saat pasien didiagnosis, stadium penyakit, status MYCN, dan histologi menurut Shimada.^{4,23} Selain itu adanya peningkatan kadar LDH terbukti merupakan indikator prognostik yang kuat terhadap *outcome* yang buruk dan berkorelasi dengan histopatologi *unfavorable*.²⁴

Ekspresi calretikulin (CRT) berkorelasi dengan diferensiasi neuroblastoma dan dapat memprediksi *favorable survival*, sehingga CRT dapat digunakan sebagai indikator terhadap rencana terapi pasien neuroblastoma. Schramm dkk²⁵ pada penelitiannya tahun 2007 memperoleh hasil pemeriksaan PCR dapat menjadi suatu uji untuk memprediksi *outcome* pasien neuroblastoma.²⁵ Menurut Hendrich dkk²⁶ penilaian

ekspresi CAMTA1 dapat meningkatkan prognosis pada pasien neuroblastoma. Dari penelitian Cohn SL dkk,²⁷ tahun 2000 disimpulkan bahwa kadar MYCN yang tinggi tidak merupakan prognostik *outcome* yang buruk terhadap pasien neuroblastoma stadium lanjut dengan *nonamplified* MYCN. Selain itu adanya kecenderungan kadar MYCN yang tinggi berhubungan dengan *outcome* yang baik.

Kesimpulan

Usia terbanyak pada saat diagnosis adalah usia balita, dengan keluhan tersering demam dan pucat. Penyebab kematian tersering adalah sepsis. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam kesintasan baik berdasarkan usia maupun stadium penyakit.

Daftar pustaka

1. Altman AJ, Quinn JJ. Management of malignant solid tumors. Dalam: Nathan DG, Orkin SH, penyunting. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. Edisi ke-5. Philadelphia: WB Saunders; 1998.h.1381-458.
2. Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, penyunting. Principles and Practice of Pediatric Oncology, Fourth Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001.h.895-937.
3. Caron HN, Pearson ADJ. Neuroblastoma. Dalam: Voute PA, Barrett A, Stevens MCG, Caron HN, penyunting. Cancer in children clinical management. Edisi ke-5. New York: Oxford university press; 2005.h.337-52.
4. Ater JL. Neuroblastoma. Dalam: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, penyunting. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-18. Philadelphia: WB Saunders; 2007.h.2137-40.
5. Weinstein JL, Katzenstein MH, Cohn SL. Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. The Oncologist 2003;8:278-92.
6. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. Edisi ke-4. California: Elsevier; 2005.
7. Lacayo NJ, Marina N. Neuroblastoma. [diunduh 14 Nov 2007-versi terakhir]. Didapat dari: <http://www.emedicine.com/ped/topic1570.htm>
8. Bansal D, Marwaha RK, Trehan A, Rao KLN, Gupta V. Profile and outcome of neuroblastoma with conventional chemotherapy in children older than one year: A 15-years experience. Indian Pediatrics 2008;45:135-9.
9. Woolson RF. Statistical methods for the analysis of biomedical data. New York: John Wiley and Sons; 1987.
10. Siegel MJ, Ishwaran H, Fletcher BD, Meyer JS, Hoffer FA, Jaramillo D, dkk. Staging of neuroblastoma at imaging: Report of the radiology diagnostic oncology group. Radiology 2002;223:168-75.
11. Kushner BH. Neuroblastoma: A disease requiring a multitude of imaging studies. J Nucl Med 2004;45:1172-88.
12. Joyner BD, Lopushnyan N. Neuroblastoma. [diunduh 4 Des 2007-versi terakhir]. Didapat dari: <http://www.emedicine.com/MED/topic2836.htm>
13. Simpson JK, Gaze MN. Current management of neuroblastoma. The Oncologist 1998;3:253-62.
14. Qualman SJ, Bowen J, Fitzgibbons PL, Cohn SL, Shimada H. Neuroblastoma: Protocol applies to the examination of specimens from patients with neuroblastoma and related neuroblastic tumor. [diunduh Juli 2005]. Tersedia dari: http://www.nant.org/dll/PubsUpdate-20060803/Qualman_Protocol_Exam_Specimens_Neuroblastoma.pdf
15. Maris JM, Mosse YP, Bradfield JP, Hou C, Monni S, Scott RH, dkk. Chromosome 6p22 locus associated with clinically aggressive neuroblastoma. N Engl J Med 2008;358:1-9.
16. Tang XX, Zhao H, Kung B, Kim DY, Hicks SL, Cohn SL. The MYCN Enigma: Significance of MYCN expression in neuroblastoma. Cancer Res 2006;66:2826-33.
17. Attiyeh EF, London WB, Mosse YP, Wang Q, Winter C, Khazi D. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. N Engl J Med 2005;353:2243-53.
18. Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, London WB, Matthay KK, Haase GM. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: A children's cancer group study. J Pediatr Surg 2004;39:931-6.
19. Fischer M, Oberthuer A, Brors B, Kahlert Y, Skowron M, Vooth H dkk. Differential expression of neuronal genes defines subtypes of disseminated neuroblastoma with favorable and unfavorable outcome. Clin Cancer Res 2006;12:5118-28.
20. Kitanaka C, Kato K, Ijiri R, Sakurada K, Tomiyama A, Noguchi K, dkk. Increased ras expression and caspase-independent neuroblastoma cell death: Possible mechanism of spontaneous neuroblastoma regression. J Natl Cancer Inst 2002;94:358-68.
21. Imbach P. Neuroblastoma. Dalam: Imbach P, Kuhne Th, Arceci R, penyunting. Pediatric oncology a

- comprehensive guide. Germany: Springer; 2006.h.119-28.
22. Vandesompele J, Baudis M, Preter KD, Roy NV, Ambros P, Bown N. Unequivocal delineation of clinicogenetic subgroups and development of a new model for improved outcome prediction in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2280-99.
 23. Bowman LC, Castleberry RP, Cantor A, Joshi V, Cohn SL, Smith EI, dkk. Genetic staging of unresectable or metastatic neuroblastoma in infants: a pediatric oncology group study. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:373-80.
 24. Navarro S, Amann G, Beiske K, Cullinane CJ, d'Amore ESG, Gambini C, dkk. Prognostic value of international neuroblastoma pathology classification in localized respectable peripheral neuroblastic tumor: A histopathologic study of localized neuroblastoma European study group 94.01 trial and protocol. *J Clin Oncol* 2006;24:695-9.
 25. Schramm A, Vandesompele J, Schulte JH, Dreesmann S, Kaderali L, Brors B, dkk. Translating expression profiling into a clinically feasible test to predict neuroblastoma outcome. *Clin Cancer Res* 2007;13:1459-65.
 26. Henrich KO, Fischer M, Mertens D, Benner A, Wiedemeyer R, Brors B. Reduced expression of CAMTA1 correlates with adverse outcome in neuroblastoma patients. *Clin Cancer Res* 2006;12:131-8.
 27. Cohn SL, London WB, Huang D, Katzenstein HM, Salwen HR, Reinhart T, dkk. MYCN expression is not prognostic of adverse outcome in advanced-stage neuroblastoma with nonamplified MYCN. *J Clin Oncol* 2000;18:3604-13.