

KARYA AKHIR
HUBUNGAN EKSPRESI Ki-67 TERHADAP KRITERIA
HISTOPATOLOGI DAN DERAJAT MENINGIOMA
Correlation of Ki-67 Expression to Histopathological Features and
Meningioma Grade



Nama : RAIS AL-'ABQARY

NIM : C205172002

PEMBIMBING

Dr. dr. Djoko Widodo, Sp.BS (K)

Dr. dr. Andi Ihwan, Sp.BS (K)

Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN - UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022

KARYA AKHIR
HUBUNGAN EKSPRESI Ki-67 TERHADAP KRITERIA
HISTOPATOLOGI DAN DERAJAT MENINGIOMA

*Correlation of Ki-67 Expression to Histopathological Features and
Meningioma Grade*

Sebagai syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah Saraf
Program Studi Ilmu Bedah Saraf

Disusun dan diajukan oleh

RAIS AL-'ABQARY
C205172002

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN - UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR
HUBUNGAN EKSPRESI Ki-67 TERHADAP KRITERIA
HISTOPATOLOGI DAN DERAJAT MENINGIOMA

Disusun dan diajukan oleh

Rais Al-'Abqary
C205172002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 21 September 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Djoko Widodo, Sp.BS (K)
NIP. 19620123 198911 1 001

Dr. dr. Andi Ihwan, Sp.BS (K)
NIP. 19770630 201412 1 002

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS.
NIP. 19491015 198601 1 001

Ketua Program Studi

Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS (K)
NIP. 19551019 198203 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid,
Sp.PD-KGH, Sp.GK, M. Kes
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rais Al-'Abqary

Nomor Induk Mahasiswa : C205172002

Program Studi : Ilmu Bedah Saraf

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.



Rais Al-'Abqary

KATA PENGANTAR

Assalamua'alaikum warahmatullahi wabarakatuh..

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa atas segala karunia dan kemudahan ilmu yang dilimpahkan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Bedah Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas bantuan yang tulus, bimbingan, dan dorongan semangat yang diberikan pembimbing saya, Dr. dr. Djoko Widodo, Sp.BS (K), Dr. dr. Andi Ihwan, Sp.BS (K), dan Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS., serta penguji saya Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS (K), Dr. dr. Nasrullah Mustamir, Sp.BS (K), Dr. dr. Willy Adhimarta, Sp.BS (K), dan Dr. dr. Wahyudi, Sp.BS (K) sehingga penulisan karya ini dapat diselesaikan.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M.Si selaku Rektor Universitas Hasanuddin; Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH Sp.GK M.Kes, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas; Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K), selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah Saraf Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Willy Adhimarta, Sp.BS(K) sebagai Sekretaris Program Studi Ilmu Bedah Saraf Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Bedah Saraf di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terima kasih kepada pada guru-guru saya seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, khususnya kepada seluruh Staf Pengajar Divisi Bedah Saraf Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K), Dr. dr. Djoko Widodo, Sp.BS(K), Dr. dr. Nasrullah Mustamir, Sp.BS(K), Dr. dr. Willy Adhimarta, Sp.BS(K), Dr. dr. Andi Ihwan, Sp.BS(K), dan Dr. dr. Wahyudi, Sp.BS(K), yang telah dengan sabar mendidik dan membimbing saya untuk meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri saya. Secara khusus saya ucapkan terima kasih kepada Ibu Fifi Noviani Madjid dan seluruh teman sejawat Residen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Terima kasih yang teristimewa saya haturkan kepada keluarga tercinta Almarhum Waled Prof. Dr. M. Nasir Budiman, M.A. dan Ummi Dra. Nur Asiah M. Amin, Ayah Mertua Dr. Ir. M. Zardan Araby, MT, MBA. dan Mama Mertua Dra. Zuraini Mahyiddin, M.Pd, kepada istri tercinta dr. Zahratul Fajri, Sp.GK dan Putra kami Muhammad Zaheed Al-'Abqary, yang tanpa henti selalu memberikan dukungan dan semangat dalam proses pendidikan saya. Kepada saudara-saudari saya Zaky Al-Afkar, ST, MT., Izzah Al-Fikry, S.PdI, M.Pd, dan Shufia Al-Humaira, S. Psi. yang senantiasa memberikan dukungan, semangat, dan doa kepada saya dalam menyelesaikan penelitian saya ini.

Saya sangat menyadari bahwa penelitian kami ini masih jauh dari sempurna, dan banyak kekurangan. Oleh karena itu kami sangat mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun dari semua pihak dalam memperbaiki penelitian ini. Akhir kata semoga Allah SWT. senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada semua pihak yang telah membantu saya selama pendidikan, penelitian dan penulisan karya akhir ini.

***“....dan barangsiapa yang memelihara kehidupan seorang manusia,
maka seolah-olah dia telah memelihara kehidupan manusia....”***

(QS. Al-Maidah : 32)

Wassalamua'alaikum warahmatullahi wabarakatuh...

Makassar, 23 Juli 2022
Penulis,

Rais Al-'Abqary

ABSTRAK

RAIS AL-'ABQARY. **Hubungan Ekspresi Ki67 terhadap Kriteria Histopatologi dan Derajat Meningioma** (dibimbing oleh Djoko Widodo, Andi Ihwan, dan Burhanuddin Bahar).

Latar Belakang: Meningioma merupakan tumor sistem saraf pusat yang tumbuh secara perlahan dan umumnya jinak (92%). WHO mengklasifikasi meningioma dalam 3 derajat berdasarkan kriteria histopatologi. Namun, dalam perkembangannya, masih ada keterbatasan dalam memprediksi proliferasi sel tumor dan angka rekurensi. Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan imunohistokimia, dalam penelitian kami digunakan Ki67. **Metode:** Penelitian ini merupakan analisis observasional pada 60 sampel meningioma yang dikumpulkan sejak Januari 2019 – Mei 2022. Analisis ekspresi Ki67 dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Makassar. **Hasil:** Dari 60 sampel yang diteliti, didapatkan meningioma WHO derajat I (39 sampel), derajat II (14 sampel), dan derajat III (7 sampel). Secara jenis kelamin perempuan lebih banyak daripada laki-laki (2,5:1). Rentang usia dari 10 – 76 tahun (*mean* 47,3 tahun). Lokasi tumor terbanyak berada di konveksitas 60 %. Ekspresi Ki67 positif pada seluruh sampel meningioma WHO derajat II dan III, dengan nilai tertinggi 50%. Secara statistik, terdapat peningkatan yang signifikan pada nilai rata-rata ekspresi Ki67 terhadap derajat meningioma ($p=0,000$). Kriteria histopatologi mayor, invasi otak terbukti lebih superior dibandingkan kriteria mitosis ($p=0,000$ dan *correlation coefficient* 0,651). Kriteria histopatologi minor, hiperselularitas tampak lebih dominan dibandingkan nukleus prominen dan nekrosis spontan ($p=0,000$ dan *correlation coefficient* 0,693). **Kesimpulan:** Ekspresi Ki67 meningkat sesuai derajat meningioma. Ki67 cenderung positif dan bermakna jika kriteria histopatologi invasi otak dan hiperselularitas terdeteksi pada sampel.

Kata Kunci: Meningioma, Kriteria Histopatologi, Derajat Meningioma, Ekspresi Ki67

ABSTRACT

RAIS AL-'ABQARY. **Correlation of Ki-67 Expression to Histopathological Features and Meningioma Grade** (supervised by Djoko Widodo, Andi Ihwan, and Burhanuddin Bahar).

Background: Meningiomas are tumors of the central nervous system that grow slowly and generally benign (92%). World Health Organization (WHO) 2016 classifies meningiomas into three grades based on histopathological criteria. However, there are still limitations in predicting tumor cell proliferation and recurrence rate in this era. Therefore, an immunohistochemical examination is needed, in our study, Ki67 was used. **Methods:** This study is an observational analysis of 60 meningioma samples collected from January 2019 – May 2022. Ki67 expression analysis conducted at the Histopathology Department, Universitas Hasanuddin Hospital, Makassar. **Results:** From the 60 samples studied, there were grade I (39 samples), grade II (14 samples), and grade III (7 samples). In terms of gender, there are more women than men (2,5:1). Age range from 10 – 76 years (mean 47.3 years). Most tumor locations are in the convexity of 60%. Ki67 expression was positive in all grades II and III samples, with the highest in anaplastic meningioma (Ki67 = 50%). Statistically, there was a significant increase in Ki67 expression on the meningioma grade ($p = 0.000$). Major histopathological features, brain invasion proved superior to mitosis criteria ($p = 0.000$ and correlation coefficient 0.651). Minor histopathological features, hypercellularity appeared to be more dominant than prominent nucleus and spontaneous necrosis ($p = 0.000$ and correlation coefficient 0.693). **Conclusion:** Ki67 expression increased according to the meningioma grade. Ki67 tends to be positive and significant if the histopathological features of brain invasion is detected in the sample.

Keywords: Meningioma, Histopathological Features, Meningiomas Grade, Ki67 Expression

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
2.1 Definisi Meningioma	4
2.2 Epidemiologi Meningioma	4
2.3 Faktor Risiko Meningioma	6
2.3.1 Ion Radiasi	6
2.3.2 Hormon	7
2.3.3 Cedera Kepala	7
2.3.4 Signal Ponsel	8
2.4 Patologi	8
2.4.1 Meningioma WHO Derajat I	10

2.4.2 Meningioma WHO Derajat II	13
2.4.3 Meningioma WHO Derajat III	15
2.5 Distribusi Lokasi Meningioma.....	17
2.6 Diagnosis	18
2.6.1 Manifestasi Klinis	18
2.6.2 Radiologi	18
2.6.3 Imunohistokimia Ki67	21
2.7 Tatalaksana	27
2.7.1 Pembedahan	28
2.7.2 Radiasi	29
2.8 Prognosis dan Rekarensi	30
B. Kerangka Teori.....	32
C. Kerangka Konsep.....	33
BAB III METODE PENELITIAN	34
3.1 Rancangan Penelitian	34
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	34
3.3 Populasi dan Sampel	34
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	35
3.5 Definisi Operasional	35
3.6 Pengumpulan Data.....	36
3.7 Prosedur Pelaksanaan	36
3.8 Pengolahan Data	37
3.9 Analisis Data	37
3.10 Etika Penelitian	38
3.11 Alur Penelitian	38
BAB IV HASIL PENELITIAN	39
4.1 Karakteristik Sampel berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, dan Lokasi.....	39
4.2 Derajat-Subtipe Meningioma dan Ekspresi Ki67	42
4.3 Kriteria Histopatologi Meningioma dan Ekspresi Ki67	44
BAB V PEMBAHASAN	47
5.1 Derajat dan Subtipe Meningioma.....	47
5.2 Usia dan Jenis Kelamin pada Derajat Meningioma	47
5.3 Lokasi Meningioma	48
5.4 Korelasi Ekspresi Ki67 terhadap Kriteria Histopatologi Meningioma	49

5.5	Korelasi Ekspresi Ki67 terhadap Derajat-Subtipe Meningioma	51
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		54
6.1	Kesimpulan.....	54
6.2	Saran	54
DAFTAR PUSTAKA.....		55
Lampiran		64

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Rangkuman kriteria utama <i>histological grading</i> meningioma	9
Tabel 2.2	Varian morfologi meningioma berdasarkan klasifikasi WHO 2016 ...	10
Tabel 2.3	Klasifikasi Simpson terkait reseksi meningioma	29
Tabel 2.4	Sistem <i>grading</i> WHO terkait angka rekarensi	31
Tabel 4.1	Karakteristik Jenis Kelamin, Usia, dan Lokasi terhadap Derajat Meningioma	40
Tabel 4.2	Analisis Hubungan Ekspresi Ki67 terhadap Usia, Jenis Kelamin, dan Lokasi berdasarkan Derajat Meningioma	41
Tabel 4.3	Analisis Uji Spearman's rho pada Hubungan Ekspresi Ki67 terhadap Lokasi berdasarkan Derajat Meningioma	41
Tabel 4.4	Analisis Hubungan Ekspresi Ki67 terhadap Derajat Meningioma	42
Tabel 4.5	Analisis Hubungan Ekspresi Ki67 terhadap Subtipe Meningioma	43
Tabel 4.6	Kriteria Histopatologi Meningioma Mayor dan Minor	44
Tabel 4.7	Analisis Hubungan Ekspresi Ki67 terhadap Kriteria Histopatologi Mayor	45
Tabel 4.8	Analisis Hubungan Ekspresi Ki67 terhadap Kriteria Histopatologi Minor	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Distribusi tumor primer dari system saraf pusat menurut laporan CBTRUS	5
Gambar 2.2	Ilustrasi struktur granulasio arakhnoid dan hubungannya dengan sinus sagitalis superior.....	8
Gambar 2.3	Meningothelial meningioma, pewarnaan Hematoxylin dan Eosin (H&E)	11
Gambar 2.4	Meningioma fibrosa dengan fasikulus yang berpotongan sel spindle dan variabel deposisi kolagen (terwarnai H&E)	11
Gambar 2.5	Meningioma angiomatous. Tampak akumulasi padat dari sejumlah pembuluh darah kecil (terwarnai H&E)	12
Gambar 2.6	Meningioma psammomatous, pewarnaan Hematoxylin dan Eosin (H&E)	13
Gambar 2.7	Meningioma atipikal, pewarnaan Hematoxylin dan Eosin (H&E).....	14
Gambar 2.8	Meningioma chordoid ditandai oleh serabut sel epithelial dengan latar yang bercampur (terwarnai H&E)	15
Gambar 2.9	Meningioma anaplastik ditandai oleh tingginya aktifitas mitosis dengan adanya sel atipikal (terwarnai H&E)	16
Gambar 2.10	Meningioma rhabdoid. Ditandai dengan nukleus yang tergeser secara eksentrik dan inklusi globular eosinofilik paranuklear yang menonjol (terwarnai H&E).....	17
Gambar 2.11	Distribusi meningioma intrakranial	18
Gambar 2.12	Tampilan meningioma lobus frontal kiri dan <i>sphenoid wing</i>	20
Gambar 2.13	Tampilan <i>dural tail</i> meningioma pada MRI dan meningioma falcine besar yang melewati batas dural dan meluas di kedua sisi falx	20
Gambar 2.14	Gadolinium-enhanced sagital T1-weighted untuk navigasi pembedahan dan hiperostosis <i>sphenoid wing</i> kanan.....	21

Gambar 2.15	Potongan coronal T2, T1 postgadolinium, dan angiogram konvensional menunjukkan meningioma sinus kavernosa parasellar kiri	21
Gambar 2.16	Regulasi siklus sel oleh Ki67	24
Gambar 2.17	Diagram skema Ki67 sebagai target molekuler yang menjanjikan dalam diagnosis kanker	26
Gambar 2.18	Rekomendasi tatalaksana meningioma WHO derajat I-III	30
Gambar 2.19	Kerangka teori penelitian	32
Gambar 2.20	Kerangka konsep penelitian	33

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumor sistem saraf pusat (SSP) primer dapat berasal dari setiap elemen intrakranial, seperti *skull base*, hemisfer otak, ganglia basal, hipotalamus, talamus, serebelum, dan batang otak. Sedangkan tumor SSP sekunder berasal dari area lain di dalam tubuh (metastasis). Tumor primer diklasifikasikan menjadi jinak dan ganas berdasarkan, secara umum, usia, jenis histologis dan lokasi tumor [1]. Meningioma merupakan tumor intrakranial jinak yang paling umum ditemukan, terdiri dari 36,6% dari semua tumor SSP primer di Amerika Serikat. Meningioma memiliki insiden keseluruhan 8,3 per 100.000 orang selama periode 2010–2014, yang telah meningkat dari 4,52 per 100.000 orang selama dekade terakhir pada periode 1998–2002 [2,3].

Dalam perkembangannya, pada abad ke-18 dan 19, meningioma hanya didiagnosis jika pasien datang dengan keluhan terjadi perubahan pada tengkorak yang dapat dilihat melalui inspeksi atau palpasi. Hanya beberapa upaya dilakukan untuk menghilangkan lesi ini dengan pembedahan, dan sedikit yang bermanfaat bagi pasien. Dari 13 operasi sejenis yang dilakukan antara 1743 dan 1896 yang hasilnya ditentukan, 9 berakhir dengan kematian pasien. Namun seiring waktu berjalan, tingkat terdeteksinya tumor otak telah meningkat selama tiga dekade terakhir, hal ini disebabkan oleh pelaporan yang lebih baik dan peningkatan penggunaan pencitraan dalam diagnostik [4].

Data angka kejadian meningioma di Indonesia belum diketahui secara pasti, namun dari beberapa penelitian di rumah sakit daerah menunjukkan angka kejadian yang bervariasi. Penelitian yang dilakukan oleh Widodo *et.al* mengungkapkan hasil evaluasi kasus meningioma secara retrospektif deskriptif di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2012-2018 didapatkan 239 kasus, yang terdiri atas 167 kasus dengan meningioma WHO derajat I, 52 kasus meningioma WHO derajat II, dan 20 kasus meningioma WHO derajat III [5]. Sedangkan data Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada bulan Januari - Desember 2018 menunjukkan angka kejadian meningioma

mencapai 45 kasus dalam 1 tahun, dengan 37 kasus meningioma WHO derajat I, 6 kasus meningioma WHO derajat II, dan 2 kasus meningioma WHO derajat III [6].

Data meningioma lain yang didapat di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali tahun 2014–2018 mencapai 107 kasus. Berdasarkan jenis kelamin menunjukkan perempuan 87 kasus (81,3%) sedangkan laki – laki 20 kasus (18,7%), dengan hasil patologi anatomi mencakup masing-masing 92 (86%), 12 (11,2%), 3 (2,8%) kasus meningioma WHO derajat I, II, dan III [7]

World Health Organization (WHO) pada tahun 2016 mengklasifikasi meningioma dalam tiga derajat berdasarkan kriteria histopatologis, risiko kekambuhan dan pertumbuhan agresif. Umumnya meningioma secara histopatologi sesuai dengan WHO derajat I [8]. Klasifikasi tersebut juga berpengaruh terhadap tatalaksana selanjutnya. Meningioma WHO derajat I dapat ditatalaksana dengan pembedahan saja, sedangkan meningioma WHO derajat II dan III selain dengan pembedahan harus dilanjutkan radioterapi. Meskipun reseksi total telah dilakukan, 7-20% meningioma WHO derajat I, 29-40% derajat II, dan 50-78% meningioma derajat III, dapat terjadi rekurensi. Sehingga sistem penilaian berdasarkan gambaran histopatologi memiliki keterbatasan tertentu dalam memprediksi perilaku biologis meningioma yang tepat [9].

Petanda proliferasi memberikan informasi mengenai derajat dan prediksi rekurensi dari tumor. Sebagai contoh adalah imunohistokimia Ki67, yang ditemukan dominan pada tumor dengan derajat lebih tinggi dan cenderung akan mengalami rekurensi. Walaupun begitu masih diperlukan penelitian lanjutan mengenai petanda proliferasi tersebut [9].

Oleh karena itu, penggunaan pemeriksaan tambahan diperlukan untuk mendiagnosis, memprediksi pertumbuhan dan rekurensi tumor, hal ini dikaitkan dengan proliferasi sel dan apoptosis. Di antara berbagai pemeriksaan yang tersedia untuk mengukur proliferasi sel, Ki67 adalah penanda imunohistokimia yang paling banyak digunakan. Sehingga peneliti merasa tertarik untuk meneliti hubungan antara ekspresi Ki67 terhadap derajat meningioma.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan antara ekspresi Ki67 dengan kriteria histopatologi dan derajat meningioma berdasarkan klasifikasi WHO 2016?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Diketuainya hubungan ekspresi Ki67 dengan kriteria histopatologi dan derajat meningioma berdasarkan klasifikasi WHO 2016.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Diketuainya sebaran ekspresi Ki67 terhadap derajat meningioma berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin, dan lokasi tumor.
2. Diketuainya hubungan ekspresi Ki67 terhadap kriteria histopatologi meningioma (aktifitas mitosis, invasi otak, peningkatan selularitas, nucleus prominen, nekrosis spontan).
3. Diketuainya hubungan ekspresi Ki67 pada meningioma WHO derajat I.
4. Diketuainya hubungan ekspresi Ki67 pada meningioma WHO derajat II.
5. Diketuainya hubungan ekspresi Ki67 pada meningioma WHO derajat III.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi bagi klinisi tentang hubungan antara ekspresi Ki67 terhadap kriteria histopatologi meningioma
2. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi bagi klinisi tentang hubungan antara ekspresi Ki67 terhadap derajat meningioma.
3. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar pengembangan untuk penelitian lanjutan untuk menilai ekspresi Ki67 terhadap kejadian rekarensi meningioma.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

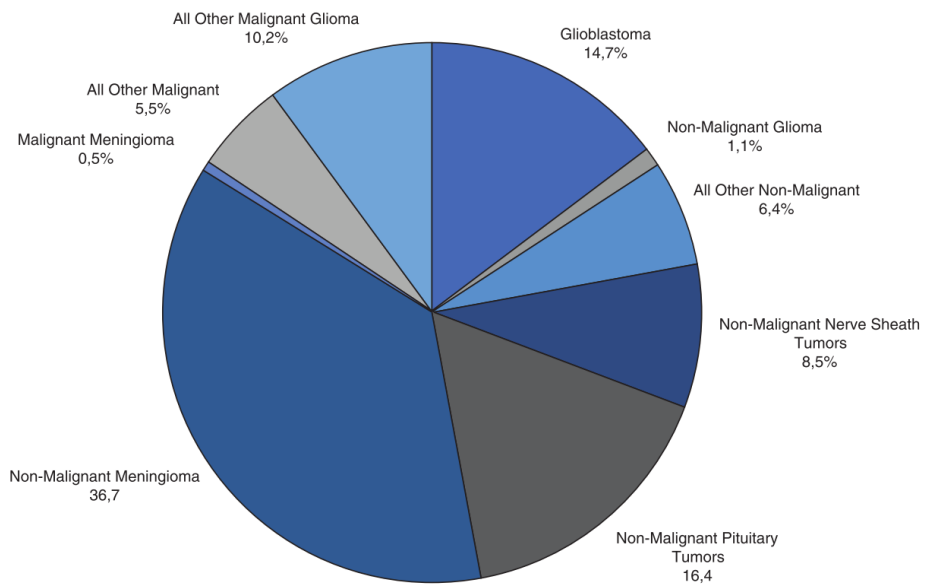
2.1 Definisi Meningioma

Meningioma merupakan tumor yang berasal dari sel *meningothelial* yang ditemukan di lapisan arakhnoid dari meningen. Terkonsentrasi pada dinding sinus vena mayor, melibatkan "*arachnoid cap cells*" yang menjelaskan lokasi sebagian besar meningioma di intrakranial dan medulla spinalis. Meningioma merupakan kelompok neoplasma yang sebagian besar jinak dan berproliferasi lambat. *World Health Organization (WHO)* 2016 membagi tiga tingkatan berdasarkan kriteria patologis, risiko kekambuhan dan pertumbuhan agresif dari tumor [4,8,10].

Kebanyakan meningioma secara histologis sesuai dengan WHO derajat I. Subtipe histologis atau meningioma tertentu, dengan kombinasi spesifik parameter morfologis, dikaitkan dengan hasil klinis yang prognosinya buruk dan secara histologis pada meningioma WHO derajat II dan III [8].

2.2 Epidemiologi Meningioma

Meningioma menyumbang 33,8% dari semua tumor otak primer dan Sistem Saraf Pusat (SSP) yang dilaporkan di Amerika Serikat antara tahun 2002 - 2006 dan dengan demikian mewakili tumor otak primer yang paling sering didiagnosis (Gambar 1). Prevalensi meningioma diperkirakan ~ 97,5 / 100.000 di Amerika Serikat, dengan lebih dari 160.000 orang saat ini didiagnosis dengan tumor ini. Sejumlah meningioma ~ 20 % dari semua tumor intrakranial pada pria dan 38% pada wanita. Data dari *Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS)* mengungkapkan tingkat kejadian yang disesuaikan dengan usia (per 100.000 orang-tahun) masing-masing sebesar 8,36 dan 3,61 untuk wanita dan pria. Tingkat yang dilaporkan untuk non-Hispanik kulit hitam lebih tinggi (6,67 per 100.000 orang-tahun) daripada non-Hispanik dan Hispanik berkulit putih (masing-masing 5,90 dan 5,94 per 100.000 orang-tahun) [10].



Gambar 1 Distribusi tumor primer dari SSP menurut laporan CBTRUS

Angka kejadian meningioma di Indonesia belum diketahui secara pasti. Penelitian yang dilakukan oleh Widodo *et.al* mengungkapkan hasil evaluasi kasus meningioma secara retrospektif deskriptif di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2012-2018 didapatkan 239 kasus, yang terdiri atas 167 kasus dengan meningioma derajat I, 52 kasus meningioma derajat II, dan 20 kasus meningioma derajat III [5]. Data meningioma di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali tahun 2014–2018 mencapai 107 kasus. Berdasarkan jenis kelamin menunjukkan perempuan 87 kasus (81,3%) sedangkan laki – laki 20 kasus (18,7%), dengan hasil patologi anatomi mencakup masing-masing 92 (86%), 12 (11,2%), 3 (2,8%) kasus meningioma derajat I, II, dan III [6]

Usia rata-rata pasien meningioma adalah 65 tahun, dengan risiko yang meningkat seiring bertambahnya usia. Tingkat kejadian yang disesuaikan dengan usia bervariasi secara signifikan berdasarkan jenis kelamin. Wanita berisiko lebih besar daripada pria, dengan tingkat insiden tahunan 10,5 kasus per 100.000 wanita dan 4,8 kasus per 100.000 pria. Perbedaan ini paling besar sebelum menopause, dengan rasio perempuan dan laki-laki tertinggi (3,15: 1) pada kelompok usia 35-44 tahun. Meningioma WHO derajat II dan III terjadi lebih tinggi pada laki-laki. Insiden juga bervariasi secara signifikan berdasarkan ras, dengan tingkat insiden tahunan yang dilaporkan per 100.000 penduduk sebesar 9,1, 7,4,

dan 4,8 masing-masing pada orang kulit hitam, kulit putih, dan Asia/ Kepulauan Pasifik, di Amerika Serikat [8].

Data lain menyebutkan bahwa meningioma merupakan 1- 4% dari semua tumor otak pada anak (<18 tahun). Meningioma pada usia anak biasa timbul di tempat yang tidak lazim. Sebelas persen meningioma pada anak-anak terjadi intraventrikular, dibandingkan dengan 3,9% pada orang dewasa. Sebaran tumor dapat multipel (23%) atau memiliki komponen kistik (23%) [1]. Analisis berdasarkan informasi dari *National Cancer Database (NCDB)*, yang mencakup data dari lebih dari 1000 rumah sakit yang berpartisipasi dalam program pencatatan tumor *American College of Surgeons*, melaporkan tingkat kelangsungan hidup 2 dan 5 tahun untuk pasien dengan meningioma sebesar 81% dan 69% [10].

2.3 Faktor Risiko Meningioma

2.3.1 Ion Radiasi

Radiasi adalah satu-satunya faktor risiko lingkungan yang dianggap paling terbukti untuk meningioma, dengan risiko lebih tinggi di antara orang yang terpapar pada usia anak daripada saat dewasa. Pada tingkat dosis tinggi, ada data untuk pasien yang diobati dengan radiasi terapeutik pada daerah kepala menjadi faktor risiko meningioma, demikian pula pada tingkat dosis yang lebih rendah. Dua studi tentang teknologi pencitraan, misalnya *Computer Tomography (CT) Scan*, yang menggunakan tingkat radiasi diagnostik yang lebih tinggi daripada yang digunakan untuk rontgen gigi melaporkan hubungan dengan tumor otak berikutnya (glioma dan meningioma) [8].

Al-Mefty juga menyebutkan faktor risiko lingkungan utama yang diidentifikasi untuk meningioma adalah paparan radiasi, dimana yang menerima radiasi lebih berisiko 6-10 kali dibanding yang tidak menerima radiasi. Pada tingkat dosis tinggi, ada data untuk korban bom atom dan menunjukkan peningkatan risiko meningioma, dengan peningkatan risiko yang berhubungan dengan kedekatan dengan pusat ledakan. Terapi radiasi untuk tumor intrakranial juga telah dikaitkan dengan risiko meningioma, dan penelitian pada hewan mendukung anggapan bahwa radiasi dapat menginduksi tumor intrakranial, termasuk meningioma, dengan merusak DNA, dengan hasil untai tunggal atau untai ganda [10].

2.3.2 Hormon

Hubungan antara hormon dan risiko meningioma telah dikemukakan oleh beberapa temuan, termasuk peningkatan insiden pada wanita dibandingkan pria (2:1); adanya reseptor estrogen, progesteron, dan androgen pada beberapa meningioma; hubungan antara kanker payudara dan meningioma. Sebuah studi mengungkapkan dari 31 sampel meningioma dilaporkan bahwa ekspresi gen tampak lebih kuat terkait dengan status *Progesteron Receptor (PR)* dibandingkan dengan status *Estrogen Receptor (ER)*. Gen pada lengan panjang kromosom 22 dan di dekat gen NF2 (22q12) paling sering dicatat memiliki variasi ekspresi, dengan peningkatan regulasi yang signifikan pada lesi PR+ berbanding PR- yang menunjukkan tingkat kehilangan 22q yang lebih tinggi pada lesi PR- [10].

Para peneliti baru mulai menjawab pertanyaan apakah penggunaan hormon eksogen seperti kontrasepsi oral dan/atau terapi penggantian hormon dikaitkan dengan peningkatan risiko meningioma. Dalam suatu *case-control study* yang dilakukan oleh *Nurse's Health Study* (sejumlah 125 kasus meningioma), risiko relatif meningioma terkait dengan penggunaan hormon untuk wanita pramenopause adalah 2,48 (95% CI: 1,29-4,77) bila dibandingkan dengan wanita pascamenopause yang tidak pernah menggunakan hormon [10].

Hubungan antara hormon dan risiko meningioma menjadi perhatian oleh beberapa temuan, termasuk peningkatan insiden penyakit pada wanita dibandingkan pria; adanya reseptor progesteron di sebagian besar meningioma; dan laporan terjadi sedikit peningkatan risiko terkait dengan penggunaan hormon endogen/eksogen, indeks massa tubuh, merokok [8].

2.3.3 Cedera Kepala

Cushing, pada tahun 1922, menulis “terdapat bukti tidak langsung yang berasumsi bahwa cedera kepala menyebabkan trauma pada meningen dan menyebabkan ekstrasvasasi, sehingga menginduksi sel inflamasi untuk membantu penyerapan dalam keadaan aktivitas yang tidak wajar.” Barnett *et al*, dalam ulasan mereka tentang korelasi meningioma dan trauma kepala, menyimpulkan bahwa trauma dengan cedera meningeal akibat implantasi benda asing atau reaksi granulomatosa merupakan penyebab meningioma pada sekelompok kecil pasien [4].

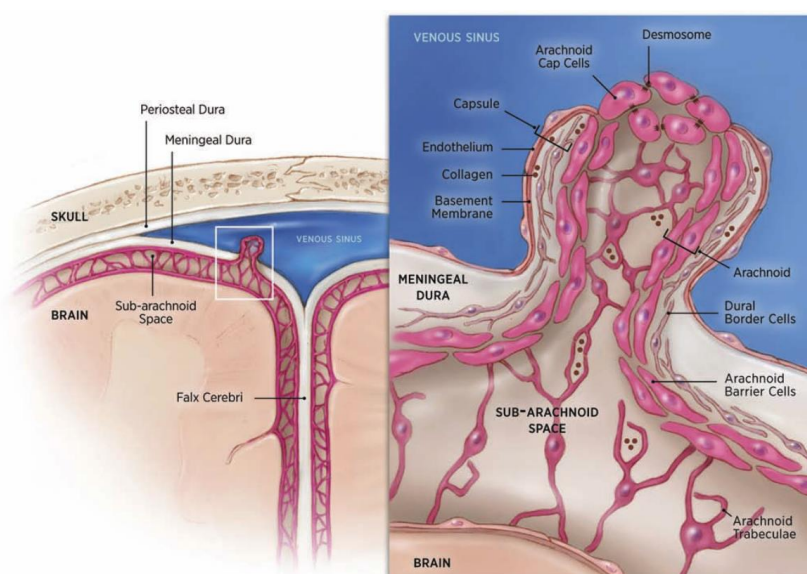
Sebuah studi kohort dari 228.055 penduduk Denmark yang dirawat di rumah sakit karena *concussion*, fraktur kranium atau cedera kepala lainnya antara tahun 1977 dan 1992 tidak menemukan peningkatan yang signifikan dalam kejadian meningioma, meskipun rata-rata tindak lanjut hanya 8 tahun [10].

2.3.4 Signal Ponsel

Pertanyaan apakah penggunaan ponsel terkait dengan risiko meningioma tetap menjadi perhatian besar masyarakat umum. Setidaknya 10 penelitian telah meneliti hubungan antara penggunaan ponsel dan tumor otak. Saat ini, ada sedikit bukti untuk hubungan antara keduanya, meskipun ukuran sampel khusus untuk meningioma relatif kecil, waktu tindak lanjut sejak dimulainya penggunaan ponsel relatif singkat dan pengukuran penggunaan ponsel tidak akurat [8,10].

2.4 Patologi

Meningioma diyakini berasal dari *arachnoid cap cell*. Vili arakhnoid menonjol ke dalam sinus vena. Endotel vena bersentuhan dengan semua atau sebagian vili arakhnoid. Sisa granulasi ditutupi oleh *fibrous capsule*. Vili arakhnoid paling banyak di sekitar sinus sagital superior, diikuti oleh sinus kavernosus, tuberkulum sellae, lamina cribrosa, foramen magnum, dan herofili torcular. Granulasi arakhnoid dan badan pachionian adalah versi vili arakhnoid yang lebih besar dan lebih jelas (Gambar 2) [4].



Gambar 2 Ilustrasi struktur granulasio arakhnoid dan hubungannya dengan sinus sagitalis superior

Meningioma juga dapat terjadi sebagai permukaan tulang kranium dengan mengambil bentuk dari tabula interna. Kondisi seperti ini disebut *en plaque meningioma*, yang lebih sering terjadi di area tulang sphenoid [4].

Berdasarkan *histological grading*, klasifikasi meningioma tidak mengalami perubahan yang substansial dari edisi sebelumnya. Prinsip *grading* ini memungkinkan meningioma untuk dikelompokkan ke dalam tiga kategori, berdasarkan sejauh mana reaksi atipikal progresif yang didefinisikan oleh kriteria mikroskopis (Tabel 1) [1].

Tabel 1 Rangkuman kriteria utama *histological grading* meningioma

WHO grade I	WHO grade II Atypical meningioma	WHO grade III Anaplastic meningioma
Low grade with Any predominant morphology, except for clear cell, chordoid, papillary, or rhabdoid Mitoses <4/10HPF Lacks criteria of atypical or anaplastic meningioma	Intermediate grade with Brain invasion on histology Increased mitotic activity (Mitoses >4/10 HPF) Or <i>at least 3</i> of the following features: Sheet-like growth Small cells with high N/C ratio Increased cellularity Foci of spontaneous necrosis Macronucleoli	High grade with Overtly aggressive phenotype with sarcoma-, carcinoma-like histology Mitoses >20/10 HPF

HPF high-power fields, *N/C ratio* nuclear-to-cytoplasmic ratio

Sebagian besar meningioma secara histologis sesuai dengan WHO derajat I dan secara klinis jinak. Meningioma derajat tinggi dapat timbul secara *de novo* atau dengan transformasi tumor derajat rendah yang sudah ada sebelumnya. Berdasarkan sejauh mana aspek mikroskopis atipikal hadir, tumor diklasifikasikan sebagai atipikal (WHO derajat II) atau anaplastik (WHO derajat III). Dari tiga derajat meningioma kemudian dijabarkan berdasarkan subtipe yang ditampilkan pada tabel 2 [1,11].

Tabel 2 Varian morfologi meningioma berdasarkan klasifikasi WHO 2016

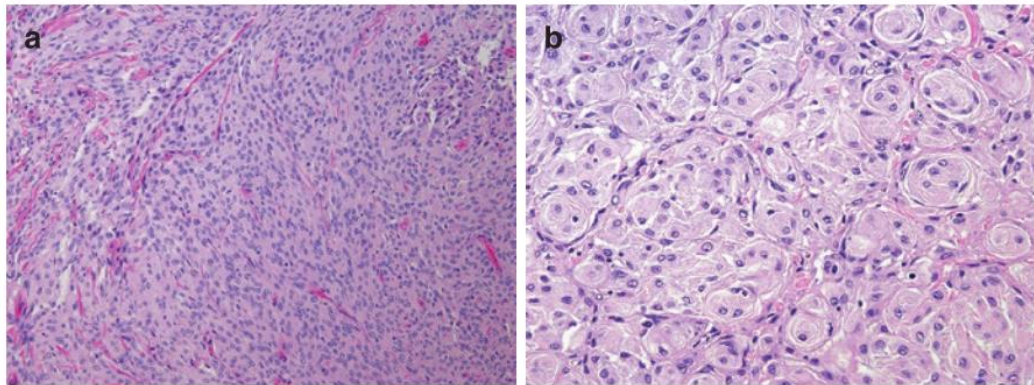
WHO grade I	WHO grade II	WHO grade III
Meningiomas with low risk of recurrence or aggressive behavior	Meningiomas with increased risk of recurrence or aggressive behavior	Meningiomas with high risk of recurrence or aggressive behavior
Meningothelial meningioma	<i>Atypical</i> meningioma	<i>Anaplastic</i> meningioma
Fibroblastic meningioma	<i>Clear cell</i> meningioma	<i>Rhabdoid</i> meningioma
Transitional meningioma	<i>Chordoid</i> meningioma	<i>Papillary</i> meningioma
Psammomatous meningioma		
Angiomatous meningioma		
Microcystic meningioma		
Secretory meningioma		
Lymphoplasmacyte-rich meningioma		
Metaplastic meningioma		

2.4.1 Meningioma WHO Derajat I

Tumor yang sesuai dengan meningioma derajat I ditandai dengan keragaman histologis yang khas, dengan sembilan varian yang saat ini diakui dalam klasifikasi tumor SSP menurut WHO. Menurut definisi tumor derajat I tidak memiliki kriteria mikroskopis untuk meningioma atipikal atau anaplastik. Meningioma derajat I hanya memiliki hingga dua gambaran sitologi atipikal (tetapi bukan invasi otak atau peningkatan aktivitas mitosis) sebelum diklasifikasikan sebagai tumor derajat II. Selain itu, invasi ke tulang atau otot tidak mempengaruhi derajat tumor, dan beberapa meningioma WHO derajat I akan menunjukkan keterlibatan yang cukup besar ke tulang tengkorak, termasuk perluasan ke jaringan subkutan kulit kepala, tanpa perubahan derajat yang sesuai. Perbedaan masing-masing dari sembilan varian meningioma WHO derajat I akan dibahas di bagian berikut [8].

a. Meningioma Meningotelial

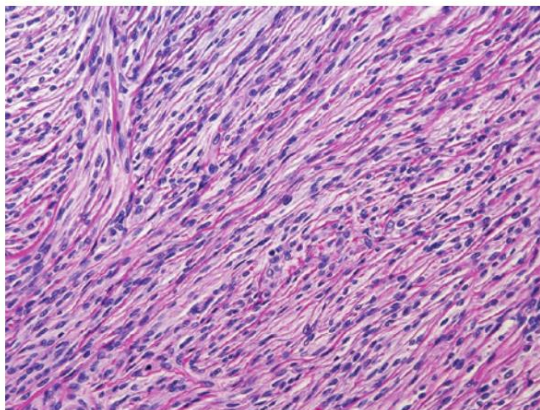
Ini adalah salah satu varian paling umum dan klasik dari meningioma yang terdiri dari lobulus sel arakhnoidal yang berbatas tegas sebagian dikelilingi oleh septa kolagen tipis. Di dalam lobulus, sel tumor biasanya memiliki batas sel yang tidak terlihat dan tampak membentuk sinsitium berinti banyak. Sel tumor mengandung inti lunak yang cenderung relatif seragam dengan kromatin terbuka dan sering mengandung pseudoinklusi inti yang merupakan temuan khas pada varian ini (Gambar 3). Tidak seperti subtipe transisional dan fibrosa yang dijelaskan di bawah. Varian ini memiliki predileksi pada basis kranii anterior.



Gambar 3 (a) Meningothelial meningioma. Pewarnaan Hematoxylin dan Eosin (H&E) menunjukkan meningioma dengan arsitektur lobular, penampilan seperti *syncytium* karena batas yang tidak jelas. (b) Varian dengan formasi lingkaran yang menonjol

b. Meningioma Fibrosa

Varian ini adalah jenis klasik lainnya yang biasanya memiliki sel tumor memanjang dan serat kolagen intervensi. Sel tumor dapat menunjukkan gambaran nuklear klasik meningothelial meningioma, setidaknya secara fokal. Ciri-ciri ini sangat membantu dalam membedakan meningioma fibrosa dari tumor sel spindel lainnya seperti *schwannomas* dan tumor yang mengandung banyak kolagen seperti tumor fibrosa soliter/ *hemangiopericytoma*. Meningioma fibrosa cenderung memiliki distribusi cembung (Gambar 4)



Gambar 4 Meningioma fibrosa dengan fasikulus yang berpotongan sel spindel dan variabel deposisi kolagen (terwarnai H&E)

c. Meningioma Transisi

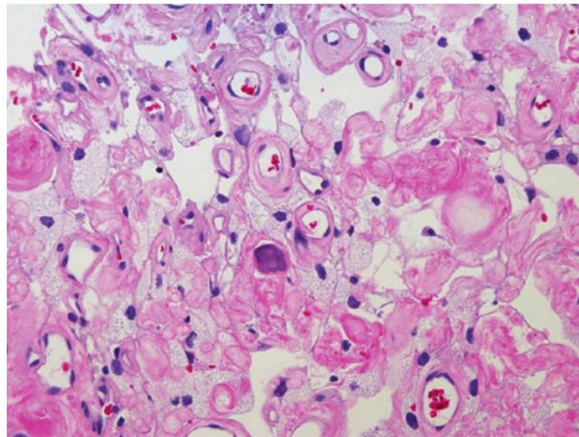
Ini adalah varian umum dengan fitur mikroskopis dalam transisi antara varian meningotel dan fibrosa. Tumor sering terdiri dari lobulus meningothelial dengan fasikulus campuran sel gelendong, badan psammoma, dan lingkaran. Mirip dengan meningioma fibrosa, tumor ini cenderung muncul pada konveksitas.

d. Meningioma Psammomatous

Meningioma psammomatous memiliki tampilan mikroskopis yang mencolok dan mengandung badan psammoma yang tak terhitung jumlahnya yang terkadang melebihi jumlah sel tumor. Dalam beberapa kasus, sel tumor bisa sulit untuk diidentifikasi karena banyaknya badan psammoma. Sering badan psammoma menyatu/ mengapur atau membentuk tulang metaplastik. Tumor ini secara klasik terjadi pada tulang belakang regio thorakal pada wanita paruh baya.

e. Meningioma Angiomatous

Ini adalah varian vaskular yang ditandai dengan pembuluh darah yang tak terhitung banyaknya yang membentuk sebagian besar tumor. Pembuluh darah biasanya bervariasi dalam ukuran dan kaliber dan sering mengalami hialinisasi. Tumor ini dapat meniru malformasi vaskular atau hemangioblastoma. Temuan klasik adalah atipia degeneratif dari inti tumor yang terkadang mencolok dan tidak menunjukkan derajat yang lebih tinggi. Meningioma angiomatous kadang-kadang berhubungan dengan edema otak peritumoral yang cukup besar (Gambar 5).



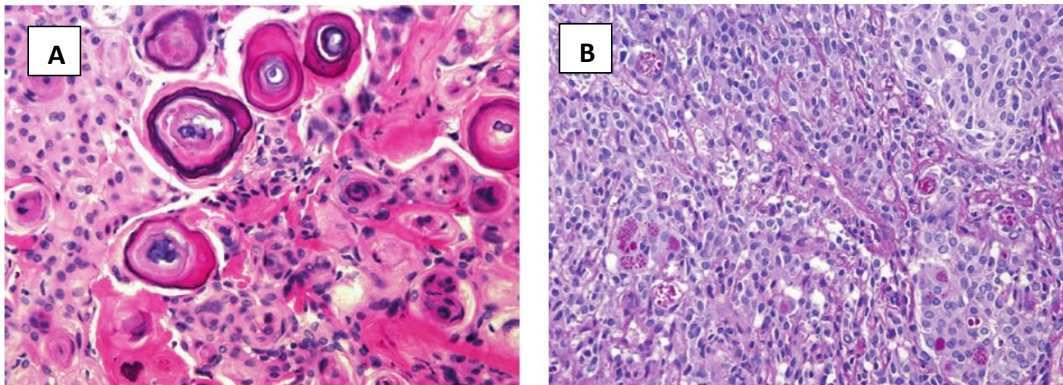
Gambar 5 Meningioma angiomatous. Tampak akumulasi padat dari sejumlah pembuluh darah kecil (terwarnai H&E)

f. Meningioma Mikrokistik

Varian yang tidak umum ini ditandai dengan ruang mikrokistik numerus yang dibatasi oleh proses sel tumor dan kadang-kadang mengandung makrokista yang dapat dideteksi pada pencitraan. Seperti meningioma angiomatous, pembuluh darah *hyalinized* dan atipia degeneratif dapat terjadi. Meningioma mikrokistik diperkirakan muncul dari sel-sel trabekular arakhnoid.

g. Meningioma Sekretori

Varian ini menunjukkan diferensiasi epitel fokal dan mengandung sekresi eosinofilik antar sel yang dikenal sebagai badan pseudopsammoma. Diferensiasi epitel fokal dapat disorot dengan pelabelan dengan antibodi untuk sitokeratin dan *carcinoembryonic antigen (CEA)*. Badan pseudopsammoma juga memberi label kuat untuk CEA, dan mungkin terkait dengan peningkatan kadar CEA yang bersirkulasi. Edema peritumoral sering mencolok pada sub tipe ini (Gambar 6).



Gambar 6 (a) Meningioma psammomatous. Sejumlah badan psammoma mendominasi sekitar tumor. (b) Meningioma sekretori menunjukkan gambaran seperti kelenjar dengan sel eosinophil yang lebih cerah, disebut juga badan pseudopsammoma (terwarnai H&E).

h. *Lymphoplasmacyte-Rich Meningioma*

Ini adalah varian yang tidak umum yang ditandai dengan peradangan kronis yang lebih banyak yang sering mengaburkan komponen meningotel. Pertimbangan diagnostik diferensial utama adalah gangguan limfoproliferatif klonal, pachymeningitis, dan kondisi hematologi dan autoimun sistemik lainnya.

i. Meningioma Metaplastik

Varian yang tidak umum ini ditandai dengan diferensiasi mesenkimal fokal atau luas yang mencakup jaringan tulang, tulang rawan, lipomatos, mikroid, dan/atau xantoma. Meskipun penampilan histologisnya mencolok, varian ini tidak memiliki signifikansi klinis yang diketahui

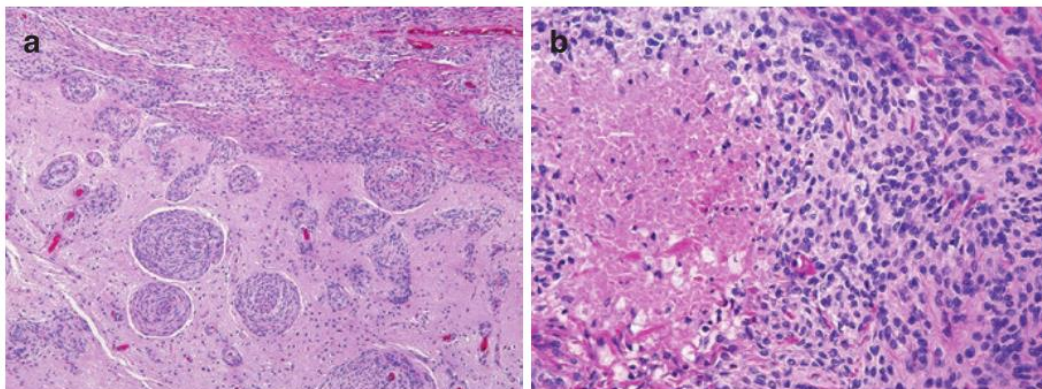
2.4.2 Meningioma WHO Derajat II

Meningioma derajat II adalah sekelompok tumor yang ditandai dengan peningkatan risiko kekambuhan yang signifikan. Tiga entitas dikenali dalam kelompok ini, yang paling umum adalah meningioma atipikal, yang ditentukan oleh adanya fitur mikroskopis atipikal (lihat Tabel 2). Dua tumor derajat II lainnya, *clear*

cell meningioma dan *chordoid meningioma*, yang relatif jarang dan ditentukan oleh penampakan mikroskopisnya yang khas. Setiap varian meningioma WHO derajat I yang disebutkan sebelumnya juga dapat memenuhi syarat untuk diagnosis meningioma atipikal jika kriteria mikroskopis terpenuhi, bahkan secara fokal (lihat Tabel 1).

a. Meningioma Atipikal

Diagnosis meningioma atipikal ditegakkan dengan jumlah mitosis lebih dari 4 angka mitosis per 10 bidang daya tinggi, bukti invasi otak, dan/atau tiga atau lebih kriteria mikroskopis, termasuk hiperselularitas, perubahan sel kecil, arsitektur terpal, nekrosis spontan, dan makronukleolus (lihat Tabel 2). Atipia nukleus bukan merupakan indikator yang dapat diandalkan untuk menilai derajat tumor karena beberapa meningioma derajat I seperti varian angiomatous dan mikrokistik yang dijelaskan di atas mungkin juga memiliki atipia nukleus yang cukup besar. Hanya nekrosis tumor spontan yang dinilai, dan korelasi dengan riwayat klinis terkadang diperlukan untuk membedakan antara nekrosis yang diinduksi embolisasi dan nekrosis spontan [12]. Invasi otak dikaitkan dengan risiko kekambuhan yang lebih tinggi dan jika ada secara otomatis menunjukkan meningioma WHO derajat II [13]. Demonstrasi invasi otak memerlukan konfirmasi terhadap pial yang ditandai dengan pulau-pulau sel meningioma yang sepenuhnya dikelilingi oleh parenkim otak positif GFAP, seringkali dengan astrogliosis reaktif. Meningioma atipikal lebih sering terjadi pada laki-laki dan cenderung memiliki lokasi *non-skull base*. Tingkat kekambuhan 5 tahun untuk meningioma atipikal dengan reseksi total secara signifikan lebih besar dari meningioma WHO derajat I dan telah diperkirakan hingga 40% dalam beberapa seri [14] (Gambar 7).



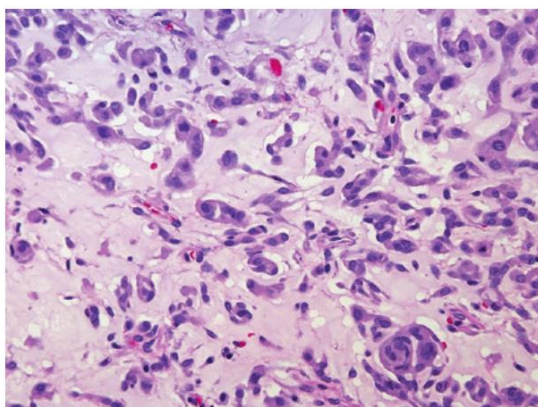
Gambar 7 Meningioma atipikal (a) Pewarnaan H&E menunjukkan invasi dari jaringan otak dan (b) fokus dari proses nekrotik spontan

b. Clear Cell Meningioma

Varian meningioma yang langka ini memiliki predileksi pada fossa posterior dan kanalis spinalis pada pasien yang lebih muda dan dikenali dari tampilan mikroskopisnya yang khas. Tumor memiliki arsitektur tidak berpola dan terdiri dari sel poligonal dengan sitoplasma jernih yang dikelilingi oleh kolagen perivaskular interstisial dan menonjol. Ini adalah jenis tumor yang agresif secara biologis, dan sering rekuren. Mutasi SMARCE1 dijelaskan dalam familial dan beberapa kasus sporadis, dan hilangnya ekspresi SMARCE1 yang dideteksi oleh imunohistokimia yang mungkin merupakan penanda sensitif untuk *clear cell meningioma* [15].

c. Meningioma Chordoid

Ini adalah tumor langka yang terdiri dari nodul sel bervakuola yang terletak di stroma *myxoid*, dengan daerah campuran meningioma klasik. Tumor secara histologis menyerupai chordoma. Kalsifikasi psammoma tidak umum. Dalam beberapa kasus, peradangan kronis dan sel plasma berlimpah, dan kasus yang jarang berhubungan dengan penyakit Castleman dan anemia (Gambar 8)



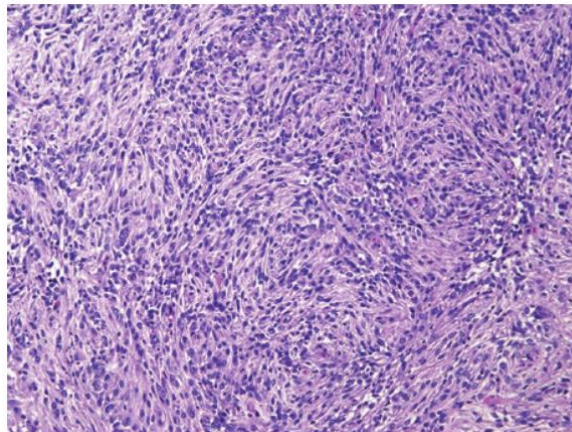
Gambar 8 Meningioma chordoid ditandai oleh serabut sel epithelial dengan latar yang bercampur (terwarnai H&E)

2.4.3 Meningioma WHO Derajat III

Varian ini adalah sekelompok tumor ganas yang ditandai dengan peningkatan risiko kekambuhan yang nyata dan penurunan kelangsungan hidup secara keseluruhan jika dibandingkan dengan jenis meningioma lainnya. Tiga entitas dikenali: meningioma anaplastik (ganas), meningioma rhabdoid, dan meningioma papiler.

a. Meningioma Anaplastik

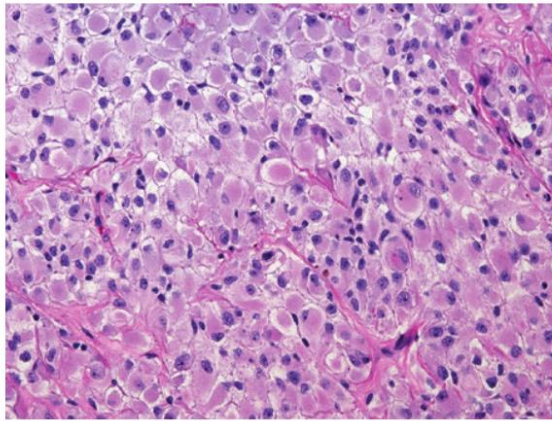
Meningioma anaplastik menyumbang 1-3% dari semua meningioma dan ditandai dengan sitologi anaplastik yang jelas yang menyerupai karsinoma, melanoma, atau sarkoma yang tidak berdiferensiasi. Seringkali tumor berdiferensiasi sangat buruk sehingga sulit untuk membedakan tumor sebagai meningioma tanpa studi imunohistokimia tambahan untuk konfirmasi. Tumor ini biasanya menunjukkan aktivitas mitosis cepat (>20 mitosis per 10 lapangan pandang besar), dan angka mitosis atipikal biasanya ditemukan [16]. Indeks proliferasi Ki67 sering sangat meningkat, dan nekrosis tumor serta invasi otak sering terjadi. Beberapa meningioma anaplastik juga menunjukkan diferensiasi epitel fokal atau mesenkim, dan ini kadang-kadang dapat menimbulkan kesulitan diagnostik tambahan. Dalam kebanyakan kasus, riwayat meningioma sebelumnya di tempat yang sama, dengan dukungan imunohistokimia atau genetik, diperlukan untuk menegaskan diagnosis (Gambar 9)



Gambar 9 Meningioma anaplastik ditandai oleh tingginya aktifitas mitosis dengan adanya sel atipikal (terwarnai H&E)

b. Meningioma Rhabdoid

Ini adalah varian yang tidak umum yang ditandai dengan sel tumor berinti eksentrik, nukleolus yang menonjol, dan materi sitoplasma hialin globular [17]. Kebanyakan meningioma rhabdoid memiliki gambaran ganas lainnya seperti nekrosis dan aktivitas mitosis yang cepat. Kadang-kadang meningioma derajat I memiliki sitologi rhabdoid fokal tanpa gambaran ganas lainnya, dan ini dapat diterima sebagai komponen minor dari tumor tersebut, meskipun tindak lanjut klinis yang lebih dekat dapat diindikasikan. Tidak seperti sel rhabdoid dari tumor teratoid/rhabdoid atipikal pada fossa posterior pada anak-anak, meningioma rhabdoid mempertahankan ekspresi SMARCB1 (Gambar 10).



Gambar 10 Meningioma rhabdoid. Ditandai dengan nukleus yang tergeser secara eksentrik dan inklusi globular eosinofilik paranuklear yang menonjol (terwarnai H&E)

c. Meningioma Papiler

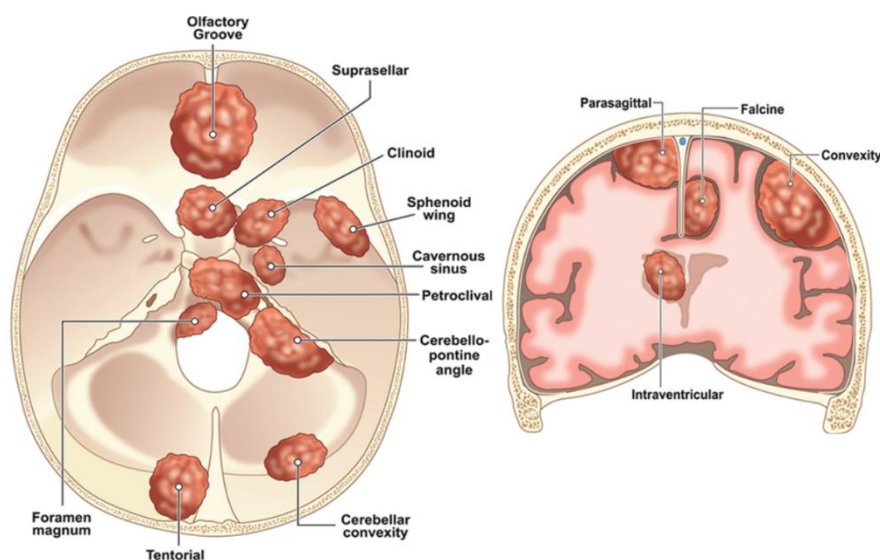
Ini adalah varian langka dengan pola pertumbuhan pseudopapiler papiler atau perivaskular yang dominan yang terdiri lebih dari 50% tumor. Tumor papiler sejati memiliki penampilan seperti kembang kol klasik; namun, dalam kebanyakan kasus, penampakkannya sebenarnya adalah pseudopapiler dengan sel-sel tumor yang menempel pada pembuluh darah yang dipisahkan oleh celah-celah. Beberapa tumor papiler menunjukkan tampilan rhabdoid fokal [1].

2.5 Distribusi Lokasi Meningioma

Distribusi lokasi meningioma pada umumnya adalah supratentorial, dengan sebagian besar terletak di konveksitas. Sekitar 17–25 % terletak di frontobasal; namun, hanya sekitar 10% terjadi di fossa posterior. Pada regio frontobasal, sering muncul di *olfactory grooves*, *tuberculum sellae* dan regio parasellar, dan tulang petrosa. Sekitar 5% terjadi di konveksitas serebelar, 2-4 % di tentorium serebelum, dan 2-4 % di dalam *cerebellopontine angle (CPA)*. Meningioma, walaupun jarang, juga dapat ditemukan di dalam sistem ventrikel atau muncul di dalam selubung saraf optik, yang menghasilkan penebalan sirkumferensial yang difus dari selubung saraf daripada massa fokal [10].

Sun *et. al*/mengungkapkan dari 1.107 sampel didapatkan 993 (89,7%), 101 (9,1%), dan 13 (1,2%) yang masing-masing adalah meningioma WHO derajat I, II, dan III. Meningioma konveksitas (20,8%), parasagittal (16,1%), dan falx (11,4%) adalah tiga lokasi paling umum yang terkena meningioma, diikuti oleh *skull base* termasuk *sphenoid wing* (9,8%), CPA (7,7%), *tuberculum sellae/planum sphenoidale/prosesus klinoid anterior* (7,6%), dan *olfactory groove* (6,0%) [18].

Data lain diungkapkan oleh Ginadi *et.al* yang melakukan penelitian di Rumah Sakit Umum Hasan Sadikin Bandung, pada periode 2010-2013, didapatkan 277 kasus dengan distribusi lokasi meningioma terbanyak adalah konveksitas (56,32%), falx dan parasagittal, dan *sphenoid wing* (22,38 %) [19].



Gambar 11 Distribusi meningioma intrakranial

2.6 Diagnosis

2.6.1 Manifestasi Klinis

Gejala yang disebabkan oleh meningioma tergantung dengan lokasi tumornya. Meningioma dapat menempel pada dura di bagian manapun. Paling sering muncul dari konveksitas, dan di tempat refleksi dural seperti *falx cerebri*, *tentorium cerebelli*, dan dura dari sinus vena yang berdekatan [20].

Gambaran klinis dapat berupa efek desak ruang, kejang, baik berupa kejang fokal maupun kejang umum; gejala peningkatan tekanan intrakranial, seperti hidrosefalus obstruktif dengan disertai nyeri kepala; efek neuropsikologi, seperti perubahan kepribadian dan disinhibisi yang dapat ditemukan pada meningioma yang berada di lobus frontal; dan *Transient Ischemic Attack (TIA)* dan perdarahan intrakranial juga dapat ditemui. Meningioma yang menekan jalur visual dapat menyebabkan gangguan lapang pandang [9,20].

2.6.2 Radiologi

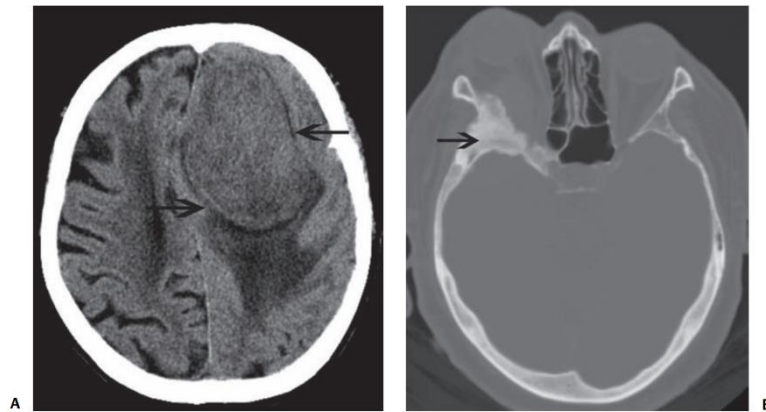
Pemeriksaan radiologi memegang peranan penting dalam penegakan diagnosis awal pada setiap pasien tumor otak. *Computed tomography (CT)*

memungkinkan penilaian cepat untuk patologi yang membutuhkan intervensi bedah saraf. Ini juga dapat memberikan petunjuk untuk diagnosis dengan menggambarkan kalsifikasi dan hiperostosis kranium. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* membantu penilaian anatomi tumor dan struktur sekitarnya yang berisiko dalam tatalaksana operatif meningioma [21].

a. Computed Tomography (CT) Scan

Meskipun MRI adalah studi pencitraan pilihan untuk evaluasi dugaan meningioma atau dalam konteks patologi yang diketahui atau sangat dicurigai, CT sangat mudah diakses dan diindikasikan untuk evaluasi cepat dalam keadaan darurat. Dengan demikian, banyak meningioma pertama kali ditemukan pada CT scan yang diperoleh untuk alasan yang berbeda. CT memiliki tempat dalam diagnosis meningioma karena lebih unggul dalam menunjukkan efek neoplasma ini pada tulang yang berdekatan, khususnya kerusakan tulang atau hiperostosis, dan lebih sensitif dalam mendeteksi kalsifikasi pada meningioma. Meningioma jinak biasanya muncul sebagai massa ekstraaksial bulat atau memanjang yang menunjukkan perlekatan luas ke dura. Pada CT, meningioma biasanya isodens tetapi terkadang dapat menjadi hiperdens atau sedikit hipodens [10].

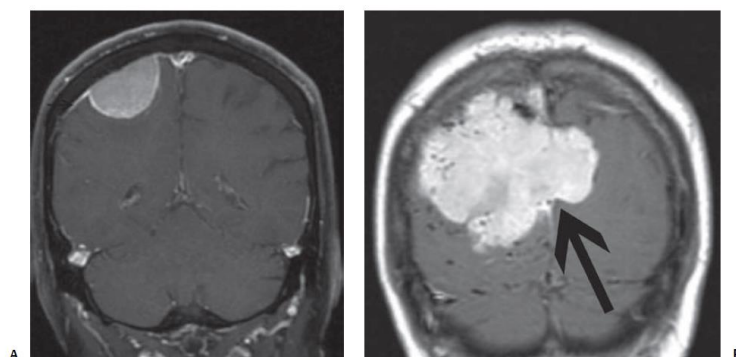
Sifat ekstraaksialnya ditunjukkan oleh batas yang tajam dengan parenkim otak yang bergeser, adanya udem cerebri (Gambar 12 A), dan peningkatan yang intens. Meningioma menunjukkan redaman homogen sebelum dan sesudah pemberian bahan kontras tetapi dapat menunjukkan beberapa heterogenitas tergantung pada konsistensi tumor (yaitu, adanya kalsium, lemak, nekrosis tumor). Hiperostosis yang umumnya terjadi pada meningioma jinak paling baik ditunjukkan oleh CT, sebagai penebalan kortikal dan hiperdensitas (Gambar 12 B) dan biasanya hal ini lebih sulit, tetapi bukan tidak mungkin, untuk dipastikan dengan MRI [10].



Gambar 12 (A) Tampilan meningioma lobus frontal kiri yang disertai udem peritumoral (panah). (B) Meningioma *sphenoid wing* (panah) yang ekstensi ke *orbital cavity* dan menyebabkan penekanan pada nervus optikus dan menyebabkan protosis mata kanan

b. Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Sekitar 85 hingga 90% meningioma memiliki ciri khas tersendiri, termasuk massa ekstraaksial dengan intensitas sinyal isointens ke korteks pada MRI T1 dan T2, peningkatan homogen setelah pemberian kontras gadolinium, dan peningkatan "*dural tail*" (Gambar 13 A), yang mencerminkan infiltrasi dural neoplastik atau vaskularisasi reaktif (atau keduanya) yang melekat ke dura yang berdekatan. Inti eksentrik dengan intensitas sinyal yang lebih rendah sering terlihat dan menunjukkan pedikel vaskular memasuki nidus asli meningioma. Intensitas sinyal yang rendah di dalam tumor mungkin sering disebabkan oleh kalsifikasi atau karena tidak adanya aliran vaskular, perbedaan yang terkadang sulit untuk dilihat, kecuali jika morfologinya jelas seperti percabangan pembuluh darah [10].

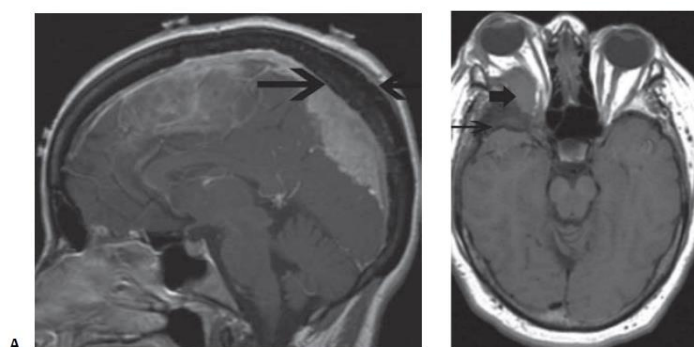


Gambar 13 Tampilan khas meningioma pada MRI. (A) *Coronal postcontrast T1-weighted MRI* menunjukkan peningkatan homogen dan *dural tail* (B) Meningioma falx besar yang melewati batas dural dan meluas di kedua sisi falx

En plaque meningioma dan massa multipel seringkali berasal dari sinus dural, hal ini menjadi suatu gambaran penting dalam perencanaan operasi.

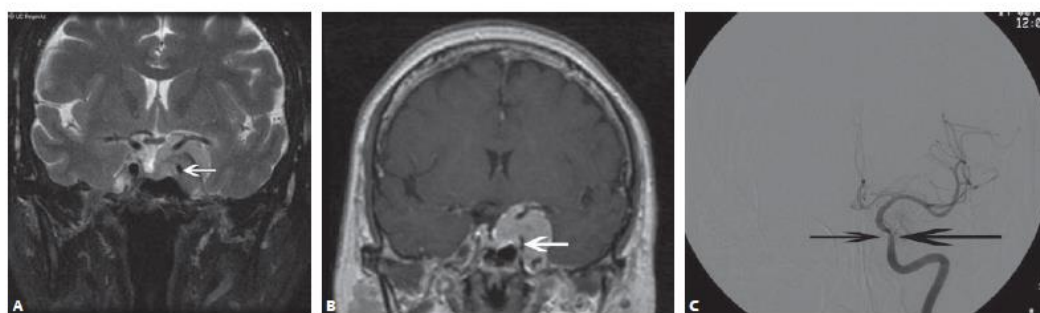
Meningioma juga cenderung tidak mengikuti batas dural dan dapat meluas pada kedua sisi falx dan tentorium, yang merupakan ciri khas yang tidak khas pada neoplasma lain (Gambar 13 B).

Hiperostosis tulang juga dapat terlihat pada MRI, seperti yang terlihat pada meningioma *en plaque* (Gambar 14 A). Hiperostosis muncul sebagai area tulang kortikal yang lebih tebal dengan intensitas sinyal yang rendah pada T1 dan T2. Hiperostosis (Gambar 14 B) biasanya mencerminkan infiltrasi neoplastik osseus dan disarankan untuk ikut direseksi pada saat pembedahan, jika memungkinkan.



Gambar 14 (A) *Gadolinium-enhanced sagittal T1-weighted* untuk navigasi pembedahan, menunjukkan konveksitas parietal posterior dan meningioma parasagittal yang menyebabkan hiperostosis yang luas. (B) Hiperostosis *sphenoid wing* kanan (panah tipis) dengan ekstensi intraorbital (panah tebal).

Penyempitan arteri, yang disebut *encasement*, juga merupakan gambaran umum, terutama meningioma parasellar, yang sering menyelubungi dan mempersempit arteri karotis interna supraklinoid yang dapat menyebabkan iskemia serebral [22] (Gambar 15).



Gambar 15 (A) Coronal T2, (B) T1 postgadolinium, dan (C) angiogram konvensional menunjukkan meningioma sinus kavernosa parasellar kiri yang focal menyempitkan segmen kavernosa dan supraklinoid dari arteri karotis interna kiri

2.6.3 Immunohistokimia Ki67

Untuk memfasilitasi penilaian histologis tingkat keganasan tumor, imunohistokimia untuk antigen terkait proliferasi Ki67 menggunakan antibodi MIB1

telah sering digunakan. Meskipun indeks MIB1 memberikan informasi yang berguna dalam beberapa keadaan, fakta bahwa hasil pewarnaan dan metode evaluasi bervariasi di laboratorium yang berbeda, bersama dengan tumpang tindih yang cukup besar dari kepositifan MIB1 pada tumor dengan derajat WHO yang berbeda, namun sejauh ini belum ada *cut off values* yang disepakati. Oleh karena itu, pewarnaan MIB1 bukanlah kriteria untuk penilaian di sebagian besar entitas tumor, kecuali untuk meningioma, di mana indeks MIB1 yang tinggi dianggap sebagai bukti atipia [4,23].

Identifikasi penanda protein yang terkait dengan regulasi proliferasi sel dapat berguna untuk memprediksi perilaku meningioma [24]. Sebagai protein nonhistone yang diekspresikan pada fase proliferasi siklus sel (G1, S, G2, dan mitosis), Ki67 merupakan penanda imunohistokimia yang paling banyak digunakan untuk mengukur proliferasi sel dalam beberapa tahun terakhir [25]. MIB-1, sebagai anti Antibodi monoklonal-Ki67, memiliki mode penghitungan yang mirip dengan Ki67 dalam eksperimen biologi. Menurut literatur yang relevan, Ki67/MIB-1 sangat baik diekspresikan pada meningioma, dengan signifikansi statistik, dan indeks pelabelannya berkorelasi positif dengan derajat, risiko kekambuhan, dan invasi otak meningioma [26,27,28].

Antigen ki67, yang mengkode dua isoform protein dengan berat molekul 345 dan 395 kDa, awalnya diidentifikasi oleh Scholzer dan Gerdes pada awal 1980-an [29]. Protein ki67 ini hanya memiliki waktu paruh ~1-1,5 jam. Ki67 dapat dideteksi selama semua fase aktif dari siklus sel (G1, S, G2 dan M), tetapi tidak ada dalam sel istirahat (G0). Pada fase mitosis selanjutnya (selama anafase dan telofase), terjadi penurunan tajam kadar ki67. Ekspresi protein ki67 (pKi67) dikaitkan dengan aktivitas proliferasi populasi sel intrinsik pada tumor ganas, memungkinkannya digunakan sebagai penanda agresivitas tumor. Nilai prognostik pKi67 telah diselidiki dalam sejumlah penelitian dengan potensinya sebagai penanda yang dapat diandalkan yang telah ditunjukkan pada kanker payudara, jaringan lunak, paru-paru, prostat, serviks, dan sistem saraf pusat [30].

Siklus sel memiliki dua fase utama, yakni fase S (sintesis) dan fase M (mitosis). Fase S merupakan fase terjadinya replikasi DNA kromosom dalam sel, sedangkan pada fase M terjadi pemisahan 2 set DNA kromosom tersebut menjadi 2 sel. Fase yang membatasi kedua fase utama tersebut yang dinamakan Gap. G1 (Gap-1) terdapat sebelum fase S dan setelah fase S dinamakan G2 (Gap-2). Pada

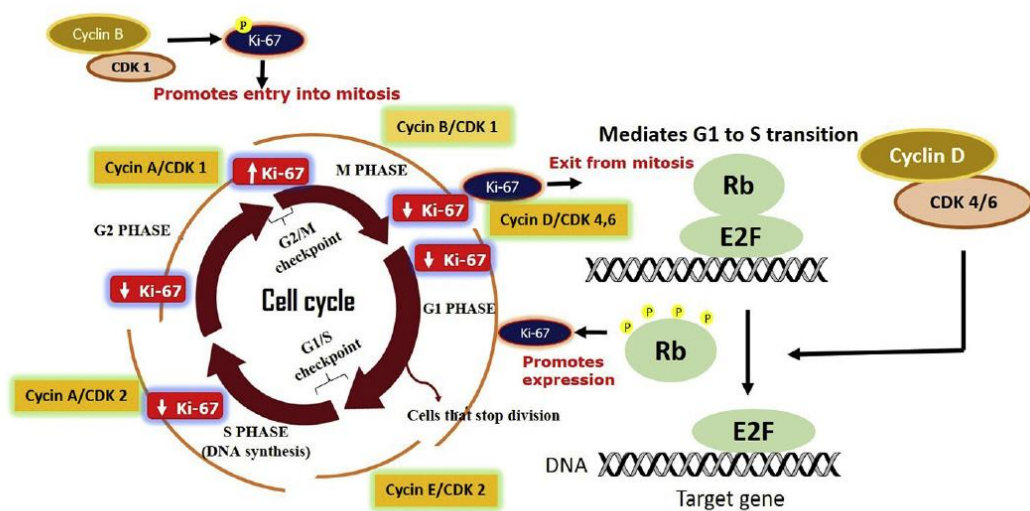
tahap G1 sel terus tumbuh dan melakukan persiapan untuk sintesis DNA yang merupakan fase awal siklus sel. Penanda fase ini adalah adanya ekspresi dan sintesis protein sebagai persiapan memasuki fase S. Sel akan melakukan sintesis DNA dan terjadi proses replikasi kromosom pada saat berada di tahap S. Pada tahap G2, sel yang telah mereplikasi kromosom akan menduplikasi keseluruhan komponen seluler lainnya. Selain itu terjadi pula sintesis mRNA dan beberapa protein tertentu. Secara umum tahap G0, G1, S, dan G2 disebut juga sebagai tahap interfase. Sedangkan pembelahan sel atau sering disebut dengan tahap mitosis, terdiri dari empat subtahapan, yaitu profase, metafase, anafase, dan telofase. Pada kondisi tertentu, sel-sel yang tidak membelah, karena tidak berdiferensiasi, meninggalkan tahap G1 dan pindah ke dalam tahap G0. Sel-sel yang berada dalam tahap G0 sering disebut sedang beristirahat/ diam (*quiescent*) [31, 32].

a. Regulasi ekspresi Ki67

Dalam siklus sel tanda proliferasi pertama kali dicirikan dengan membandingkan profil ekspresi gen tumor manusia dengan garis sel normal yang telah mengalami penghentian siklus sel dan proliferasi [32]. Studi yang dilakukan dengan sampel tumor payudara menunjukkan peningkatan pola ekspresi E2F (regulator transkripsi siklus sel), MCM2-MCM6 (*replication-initiation complex proteins minichromosome maintenance 2–6*) yang merupakan indikasi keadaan proliferasi tumor yang diukur dengan indeks pelabelan Ki67. Analisis *flow cytometry* mengungkapkan bahwa kadar Ki67 meningkat dari fase G1 akhir ke fase S dan memuncak pada mitosis diikuti oleh penurunan tajam pada akhir mitosis [33, 34].

Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa Ki67 diatur oleh fosforilasi. Secara singkat selama interfase bentuk non-fosforilasi Ki67 membentuk kompleks dengan DNA yang menunjukkan perannya dalam organisasi kromatin nukleolar dalam sel yang berproliferasi. Namun dalam bentuk hiperfosforilasi tidak mengikat DNA selama mitosis seperti yang ditunjukkan oleh percobaan yang menunjukkan peningkatan mobilitas [31]. Stabilisasi dan pemeliharaan spindle bipolar mitosis dicapai dengan merekrut *kinesin-like motor protein*, Hklp2 ke kromosom mitosis [36]. Interaksi lain yang spesifik untuk mitosis termasuk Ki67 dan protein pengikat RNA, protein Nukleolar berinteraksi dengan domain FHA dari Ki67 (NIFK) tetapi fungsinya tidak jelas [37].

Studi telah mengkonfirmasi bahwa fosforilasi yang bergantung pada siklus sel secara erat digabungkan dengan pemecahan nukleus pada awal mitosis dan secara bertahap berbalik ketika pemisahan *sister chromatid* selesai. Human analog pada *cell division cycle 2 (cdc2)*, CDK-1 dianggap sebagai kinase pengatur utama yang mengontrol masuknya ke mitosis. Peristiwa pascatranslasi seperti fosforilasi dan ubiquitinasi memastikan keseimbangan dalam regulasi siklus sel. Misalnya kompleks protein cyclin B/cdc2 kinase yang merupakan mekanisme regulasi penting yang mengontrol masuknya mitosis. Fosforilasi Ki67 oleh CDK-1 selama mitosis mengarahkan fase metafase ke transisi anafase dimana inisiasi pemisahan *sister chromatid* dan *reassembly of nucleus* berlangsung [35].



Gambar 16 Regulasi siklus sel oleh Ki67. Ki67 hadir di semua fase siklus sel kecuali selama istirahat atau fase G0. Variasi kadar Ki67 berkisar dari fase G1 hingga fase M dengan tertinggi ditemukan pada awal fase M dan melambat menurun dan mencapai rendah selama anafase dan telofase fase M.

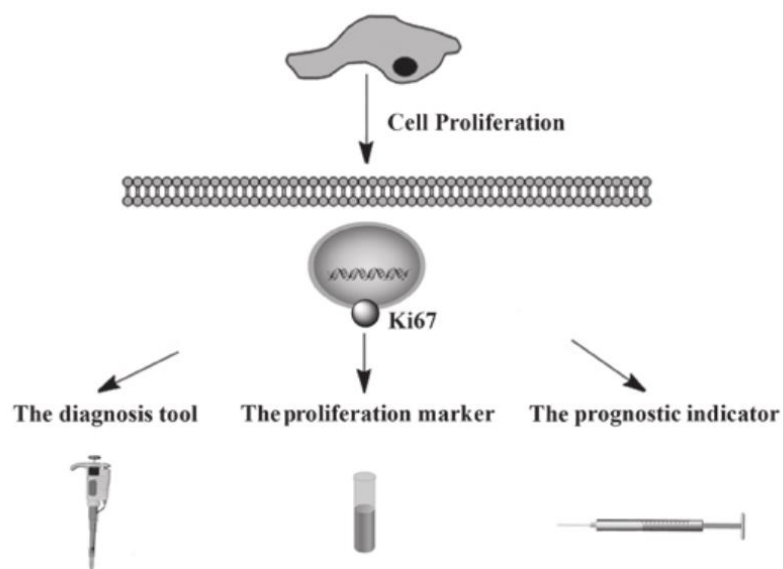
Fosforilasi Ki67 dimediasi oleh beberapa kinase yang berasosiasi dan terlibat dalam regulasi. Ki67 termasuk dalam famili fosfoprotein reaktif MPM-2 yang terdiri dari protein struktural dan fungsional yang diperlukan untuk kontrol dan waktu mitosis [35]. Regulasi MPM-2 dipromosikan oleh CDK1 kinase, CDK1 phosphatase, *wee1* kinase dan M-phase-promoting kinase *nimA* [38, 39, 40]. Antigen MPM-2 lainnya termasuk *cdc25*, yang merupakan pengatur aktivitas CDK1 pada permulaan mitosis, DNA topoisomerase II, dan *cdc27* bersama dengan *cdc16*, yang merupakan subunit pengatur dari kompleks pemicu anafase (APC) yang mempromosikan transisi dari metafase ke anafase [41, 42, 43].

Di sisi lain Cyclin D-dependent kinase (CDK4 dan CDK6) memiliki peran dominan dalam proliferasi sel mamalia yang membantu perkembangan sel untuk maju ke fase S dari siklus sel melalui protein retinoblastoma. Dalam kondisi normal CDK4/6 membentuk kompleks dengan cyclin D dan memulai fosforilasi keluarga protein retinoblastoma (Rb) dalam fase G1 dan ada dalam bentuk hipofosforilasi (bentuk aktif secara fungsional). Ini mengarah pada pelepasan faktor transkripsi yang terkait dengan E2F yang mendorong ekspresi gen responsif E2F yang diperlukan untuk perkembangan siklus sel. Pada akhir fase G1, Cdk2 mengikat cyclin E dan menyelesaikan fosforilasi Rb yang mengarah ke aktivasi lebih lanjut dari transkripsi yang dimediasi E2F. Hal ini kemudian berlanjut melalui titik restriksi pada batas fase G1/S dan ke inisiasi fase S [44]. Saat sel memasuki fase S dari siklus sel, Rb menjadi hiperfosforilasi dan tetap dalam keadaan ini sepanjang siklus sel. Fosforilasi Rb memiliki efek regulasi negatif pada ekspresi gen dengan membentuk kompleks dengan E2F [45]. Protein Ki67 terikat pada protein E2F. Diperkirakan bahwa dalam kondisi kanker pada ekspresi berlebih E2F, mRNA Ki67 terakumulasi. Karena ekspresi Rb hilang pada banyak kanker, ekspresi Ki67 mungkin kurang diekspresikan atau diekspresikan berlebihan. Kadar Ki67 yang rendah dan tinggi ini dapat dinilai sebagai positif untuk menentukan indeks pelabelan Ki67. Ini karena hanya level Ki67 yang sangat rendah yang dapat dideteksi dalam fase G0 atau sel diam. Sedangkan pada *senescent cells*, tidak ada ekspresi Ki67 yang nyata tetapi beberapa jumlah pewarnaan Ki67 yang rendah terdapat pada sel yang telah berhenti berproliferasi dan memasuki keadaan diam [46].

b. Ki67 sebagai prediktor diagnostik, indikator prognosis

Kuantitas pKi67 yang ada setiap saat selama siklus sel diatur oleh keseimbangan yang tepat antara sintesis dan degradasi, seperti yang ditunjukkan oleh waktu paruh pendek 1-1,5 jam [47,48]. Ekspresi protein Ki67 bertepatan dengan transit sel melalui mitosis dan mengalami fosforilasi dan defosforilasi selama mitosis *in vivo*, membuatnya rentan terhadap degradasi protease. Lebih jauh, strukturnya menunjukkan bahwa ekspresinya diatur oleh jalur proteolitik, seperti yang dikendalikan oleh kompleks regulasi *cyclin B/cyclin-dependent kinase 2* [49].

Sebagai prediktor diagnostik, Ki67 sering digunakan sebagai indikator proliferasi sel [50,51]. Sejumlah aplikasi diagnostik untuk pKi67 telah dijelaskan, dimana Ki67 secara signifikan lebih tinggi diekspresikan pada jaringan ganas daripada jaringan normal [52,53]. Aktivitas proliferasi pada tumor dapat ditentukan dengan penghitungan mitosis, penentuan aliran-sitometrik fraksi fase sintesis dan imunohistokimia menggunakan antibodi yang reaktif terhadap berbagai antigen seluler yang berproliferasi. Antibodi monoklonal Ki67/MIB-1 umumnya digunakan, dan reaktif terhadap antigen nuklear Ki67 yang diekspresikan selama fase siklus sel G1, S, G2 dan M, tetapi tidak ditemukan selama G0 [54,55,56]. Persentase inti sel tumor imunoreaktif dinyatakan sebagai indeks pelabelan (LI). Studi sejauh ini semuanya menunjukkan korelasi positif antara Ki67/MIB-1 LI dan tingkat tumor pada keganasan. Karena keterbatasan pemeriksaan histologis rutin jaringan tumor dalam memprediksi perilaku tumor, imunostaining Ki67/MIB-1 telah diperkenalkan karena potensinya untuk meningkatkan informasi yang diberikan oleh sistem penilaian [54,57]. Studi sejauh ini semuanya menunjukkan korelasi positif antara Ki67/MIB-1 LI dan tingkat keganasan tumor pada manusia [58,59,60,61].



Gambar 17. Diagram skema Ki67 sebagai target molekuler yang menjanjikan dalam diagnosis kanker. Ekspresi Ki-67 sangat terkait dengan proliferasi dan pertumbuhan sel tumor, dan secara luas digunakan dalam patologi rutin sebagai penanda proliferasi dan alat diagnosis. Protein inti Ki-67 (pKi-67) adalah indikator prognostik dan prediktif yang baik untuk penilaian proliferasi sel

Sebagai alat prognostik, pada sejumlah tumor menunjukkan ada tingkat korelasi antara ekspresi pKi67 dan kelangsungan hidup pasien, misalnya kanker serviks dan rahim, limfoma non-Hodgkin dan kanker kolorektal [62,63]. Sejumlah

penelitian juga mengkonfirmasi kegunaan indeks proliferasi Ki67 sebagai indikator prognostik pada kanker, karena menunjukkan korelasi dengan ukuran tumor primer, invasi limfatik, metastasis, aktivitas proliferasi tumor yang diukur dengan sitometri aliran DNA dan waktu kelangsungan hidup pasien yang lebih pendek [30].

Sistem penilaian ekspresi Ki67 didasarkan pada persentase sel tumor yang diwarnai oleh antibodi. Skor ditentukan oleh berbagai aspek metodologi, yang dikelompokkan ke dalam tiga kategori utama: desain ilmiah, deskripsi metode laboratorium yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan pKi67, DNA/RNA atau antibodi terhadap Ki67 [64,65], dan beberapa laporan klinis yang telah menggunakan teknik untuk deteksi Ki67 [66-69]. Secara singkat, mikroskop dan *software* digunakan untuk mendeteksi dan mengklasifikasikan. Setelah slide yang diwarnai Ki67 di-*scan* pada perbesaran 5 kali, oleh ahli patologi anatomi, secara acak memilih setidaknya delapan bidang yang mewakili pemeriksaan imunohistokimia Ki67 pada tumor yang dilingkari sebelumnya untuk evaluasi dengan mikroskop medan terang otomatis pada pembesaran 20 kali. Persentase inti tumor Ki67-positif (indeks Ki67) kemudian dihitung untuk setiap kasus [30].

Beberapa laboratorium klinis telah melaporkan keberhasilan penggunaan Ki67 sebagai alat diagnostik [70]. Ekspresi Ki67, sebagaimana dievaluasi secara pemeriksaan imunohistokimia telah menjadi *gold standard*, dengan tingkat batas antara 10 dan 14% sel yang diwarnai positif didefinisikan sebagai risiko tinggi dalam hal prognosis [71,72]. Selain itu, ada juga yang mengklasifikasikan tumor sebagai rendah, sedang, dan tinggi, menurut indeks pelabelan Ki67 masing-masing <15%, 16-30%, dan >30% [73].

2.7 Tatalaksana

Keputusan untuk tatalaksana meningioma konveksitas harus mempertimbangkan beberapa faktor. Pilihan observasi, pembedahan, atau radiasi semuanya relevan. Yano dan Kuratsu menunjukkan bahwa 37% meningioma menunjukkan pertumbuhan pada pemeriksaan radiologi selama observasi selama 3,9 tahun. Isu terakhir yang perlu dipertimbangkan dalam memutuskan periode observasi adalah informasi terhadap meningioma derajat tinggi yang dapat terlewatkan, dengan penundaan operasi berikutnya yang mengakibatkan risiko operasi yang berpotensi lebih tinggi dan mungkin mempengaruhi prognosis dan kualitas hidup pasien. Keputusan untuk observasi perlu dipertimbangkan pada pasien tanpa gejala yang berusia di atas 70 tahun atau memiliki status medis yang

buruk dan tidak memiliki edema peritumoral terkait. Pilihan observasi juga dapat diaplikasikan pada pasien yang lebih muda yang asimtomatik, dengan tumor lebih kecil dari 3 cm, dan yang tidak memiliki edema terkait [10].

Nakasu *et al.* menemukan bahwa strategi tindak lanjut secara observasional melibatkan pemeriksaan radiologi pertama pada 3 bulan untuk mengecualikan tumor yang membesar dengan cepat dan kemudian pada 9 bulan, dan setiap tahun sesudahnya. Jika pasien tetap stabil selama 5 tahun, pemeriksaan radiologi dapat dilaksanakan per 2 tahun. Jika sewaktu-waktu selama periode ini pasien menjadi bergejala atau tumor tumbuh secara progresif, maka tindakan total reseksi perlu dipertimbangkan [4].

Tatalaksana operatif perlu juga didasarkan pada usia/status medis pasien, ukuran tumor, gejala klinis, dan perifokal edema. Al-Mefty *et al.* telah mengadopsi filosofi pengobatan yang semakin agresif dengan mempertimbangkan hasil jangka panjang yang menguntungkan dari operasi meningioma konveksitas, dengan penjabaran kematian bedah 0%, morbiditas ~3 - 5% (neurologis dan non-neurologis), dan kekambuhan 0% dengan teknik operasi total reseksi pada meningioma WHO derajat I [10].

2.7.1 Pembedahan

Penatalaksanaan utama untuk meningioma yang simtomatik adalah eksisi bedah. Eksisi total terhadap tumor dan perlekatan dural di sekitarnya sangat direkomendasikan dan bersifat kuratif. Selanjutnya pembedahan memungkinkan diagnosis patologis, dapat memperbaiki gejala, dan mengurangi efek massa. Luasnya reseksi bedah pertama kali diklasifikasikan oleh Simpson, dan sangat terkait dengan tingkat kekambuhan (Tabel 3). Istilah "Simpson derajat 0" juga digunakan, untuk mendefinisikan reseksi total tumor, infiltrasi dura dan tulang hiperostosis, dengan margin bebas tumor sejauh 2 cm. Reseksi lengkap (Simpson derajat I) mungkin tidak selalu dilakukan karena lokalisasi/ukuran tumor dan hubungannya dengan struktur neurovaskular. Dengan demikian, tingkat kekambuhan tertinggi dijelaskan pada pasien dengan meningioma *sphenoid wing*, diikuti oleh meningioma parasagittal. *En plaque meningioma*, dengan ekstensi ke arah subdural, mungkin juga sulit untuk direseksi sepenuhnya. Namun, menurut penelitian baru-baru ini, pasien dengan *skull base meningioma* muncul pada usia yang lebih muda dan lesi seringkali bersifat yang lebih lamban dalam pertumbuhannya [74].

Tabel 3 Klasifikasi Simpson terkait reseksi meningioma

Simpson grade	Extent of resection	Recurrence rate at 5 years
0	Total removal of the tumor, dural attachment, and infiltrated bone with additional resection of a 2-cm dural margin	0%
1	Total removal of the tumor, dural attachment, and infiltrated bone	9%
2	Total removal of the tumor, dural attachment coagulated	19%
3	Total removal of the tumor, without resection nor coagulation of the dura/infiltrated bone	29%
4	Partial resection of the tumor	39%
5	Decompression (biopsy)	Ns

Modified according to Kinjo et al. [53].

2.7.2 Radiasi

Terapi radiasi memainkan peran penting dalam pengelolaan meningioma yang tidak dapat diselesaikan dengan reseksi bedah atau *radiosurgery*. Dalam beberapa kasus, terapi radiasi berperan, baik sebagai alternatif untuk reseksi bedah, pasca operasi, atau pada saat kekambuhan setelah operasi terjadi. Secara umum, terapi radiasi yang diberikan 5 hari per minggu selama ~6 minggu menghasilkan kemungkinan tinggi untuk mencegah pertumbuhan tumor lebih lanjut dengan risiko komplikasi signifikan yang relatif rendah [10].

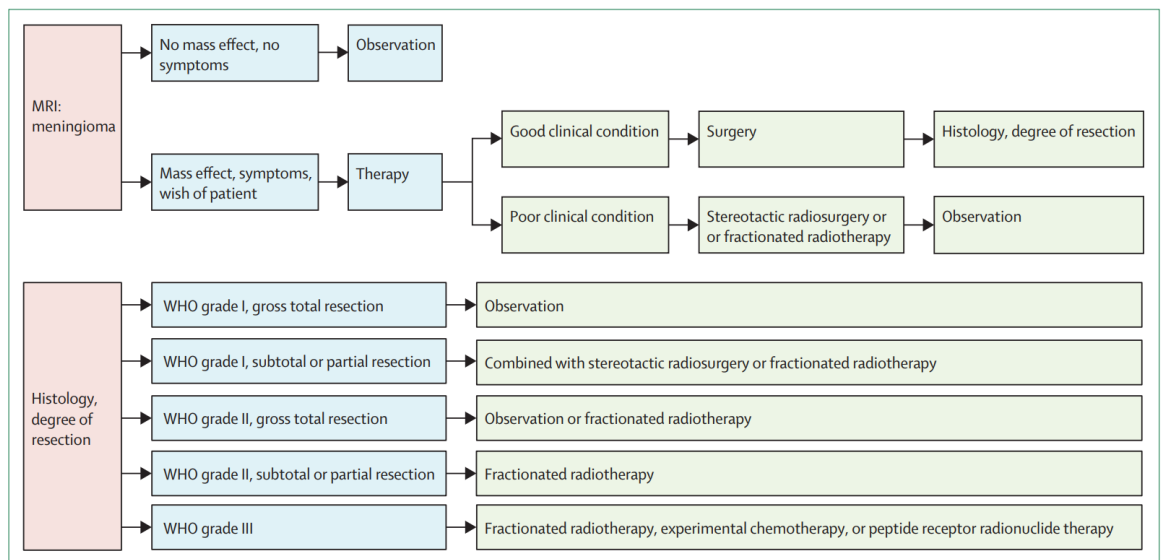
Dalam tatalaksana umum, reseksi bedah adalah pengobatan utama meningioma, tetapi ada berbagai kasus di mana pembedahan saja mungkin bukan pengobatan yang memadai, sehingga perlu dipertimbangkan untuk dilakukan terapi radiasi, seperti pada:

- Meningioma yang tidak dapat dilakukan reseksi total
- Meningioma yang rekuren atau progresif setelah operasi, yang berisiko tinggi untuk kambuh lebih lanjut dalam interval waktu yang lebih pendek
- Meningioma maligna/ganas, dan mungkin juga meningioma atipikal, yang memiliki risiko tinggi kekambuhan bahkan setelah reseksi total

Selain itu, reseksi subtotal dengan radioterapi pasca operasi mungkin lebih disukai daripada reseksi total dalam beberapa kasus seperti meningioma yang risiko reseksi total lebih besar daripada manfaatnya (misalnya, *optic nerve meningioma* dan meningioma yang melibatkan sinus kaverosus)

Peran radiasi juga lebih bermanfaat pada kasus yang menjadikan tindakan operasi mungkin tidak diindikasikan walaupun dicurigai sebagai meningioma jinak, namun dengan pertimbangan beberapa aspek seperti:

- Pada pasien yang *non-operable* karena ketidakmampuan medis/usia lanjut
- Pada pasien dengan tumor asimtomatik atau tumor dengan gejala minimal dimana debulking bedah tidak diperlukan untuk menghilangkan gejala dan di mana reseksi bedah kuratif tidak mungkin dilakukan atau di mana risiko operasi lebih besar daripada manfaatnya [10, 23].



Gambar 18 Rekomendasi tatalaksana meningioma WHO derajat I-III [75]

2.8 Prognosis dan Rekarensi

Prognosis untuk pasien meningioma sebagian besar didorong oleh berbagai faktor, termasuk usia pasien, lokasi dan derajat tumor, karakteristik molekuler dan biologis, dan pengobatan paska operasi. Misalnya, pasien di atas 60 tahun atau dengan tumor parasellar atau suprasellar memiliki hasil yang lebih buruk, sedangkan mereka dengan reseksi yang lebih luas dan radiasi *adjuvant* memiliki prognosis lebih baik [29].

Reseksi total dari tumor biasanya memberikan prognosis yang sangat baik. Angka harapan hidup 5 tahun untuk meningioma tipikal lebih dari 80%, dan turun menjadi 60% pada meningioma malignan dan atipikal [9].

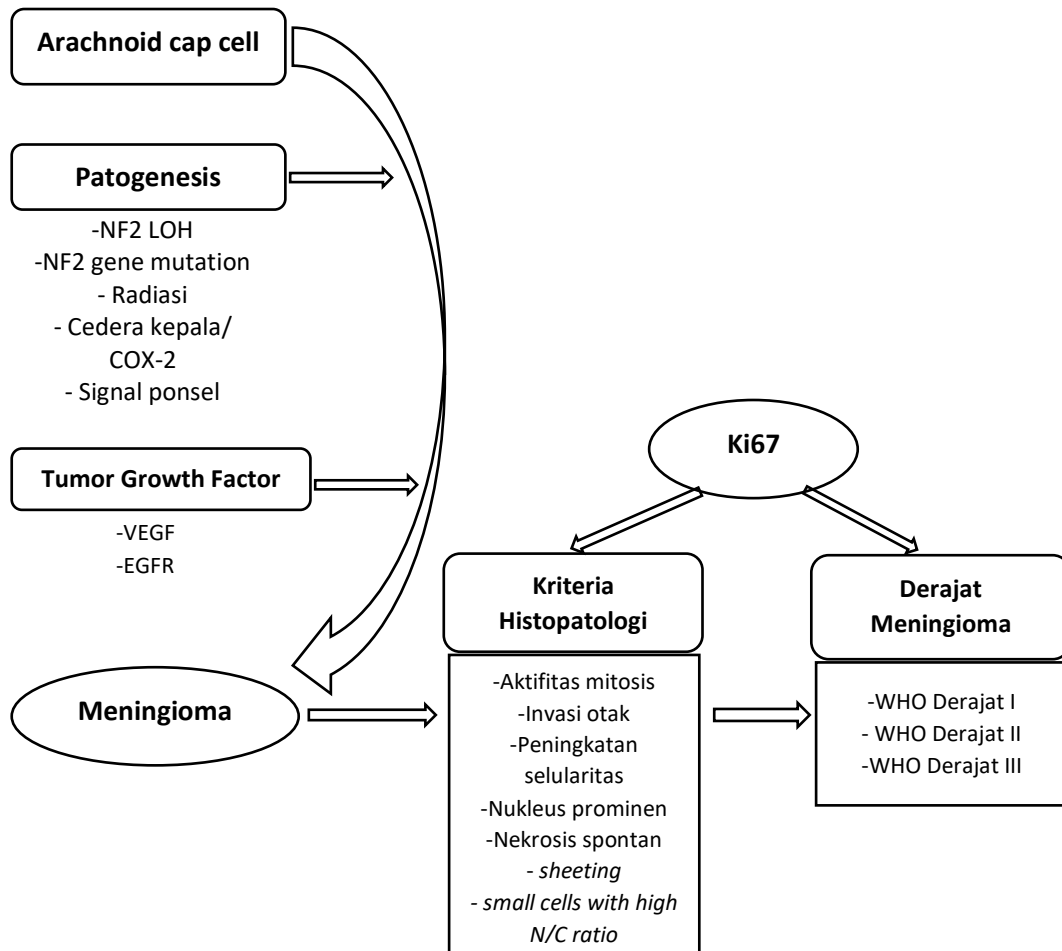
Tabel 4 Sistem *grading* WHO terkait angka rekarensi

WHO grade	Frequency	Pathologic features	Histologies	Recurrence rates
Grade I	80%–90%	Pleomorphic; occasional mitotic figures; lacks criteria of anaplastic or atypical meningiomas	Meningothelial, psammomatous, secretory, fibroblastic, angiomatous, lymphoplasmacyte rich, transitional, microcytic, metaplastic	7%–20%
Grade II	5%–15%	≥4 mitotic figures per 10 high-power fields; three of the following: (a) increased cellularity, (b) small cells with high N:C ratio, (c) prominent nucleoli, (d) sheet-like growth, (e) necrosis; or brain invasion	Clear cell, chordoid, atypical	30%–40%
Grade III	1%–3%	≥20 mitotic figures per 10 high-power fields or frank anaplastic features	Papillary, rhabdoid, anaplastic	50%–80%

Meningioma WHO derajat I secara klasik didefinisikan sebagai jinak, dengan tingkat kekambuhan 7-20 %. Meningioma atipikal diklasifikasikan sebagai WHO derajat II dan termasuk 5-15 % dari kasus meningioma. Data juga menunjukkan risiko kematian secara statistik lebih tinggi pada pasien dengan meningioma WHO derajat II di Amerika Serikat. Meningioma anaplastik atau ganas diklasifikasikan sebagai meningioma WHO derajat III dan merupakan 1-3% kasus meningioma. Prognosis buruk pada kelompok pasien ini, dengan tingkat kekambuhan 50-80% dan kelangsungan hidup rata-rata <2 tahun (Tabel 4) [76].

Sistem penilaian Simpson juga merupakan metode dalam memprediksi angka kekambuhan meningioma yang berkorelasi dengan luasnya reseksi, seperti yang telah dijelaskan pada pembahasan sebelumnya (Tabel 3) [74,76]

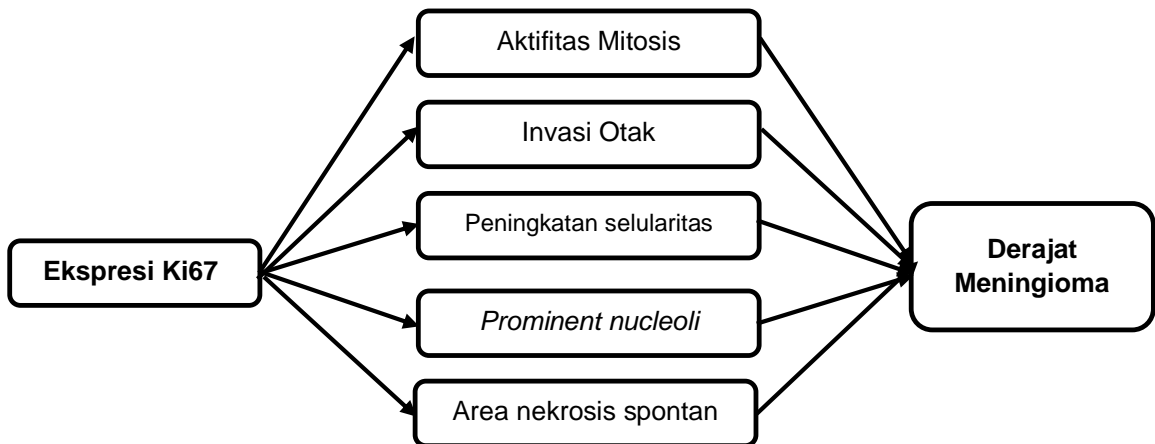
B. Kerangka Teori



Gambar 19 Kerangka teori penelitian

Selama siklus sel berlangsung, ekspresi Ki67 dapat dinilai pada seluruh fase, kecuali pada fase istirahat (G0). Ekspresi Ki67 akan tampak rendah pada awal fase G1, dan cenderung perlahan meningkat hingga mencapai puncak pada awal fase mitosis (M), dan kembali turun pada akhir fase mitosis (M). Aktifitas dari agen tumorigenesis pada *arachnoid cap cell* yang menyebabkan meningioma, baik berupa mutasi gen NF-2, pengaruh radiasi, *growth factor*, ataupun reaksi inflamasi COX-2, dapat mempengaruhi kerusakan DNA dan mengakibatkan proliferasi sel yang abnormal, sehingga pada fase mitosis juga terjadi pembelahan sel yang tidak dapat terkontrol, variasi kriteria histopatologi yang lain, yang akan menentukan derajat meningioma. Sehingga pada pemeriksaan imunohistokimia, akan muncul ekspresi Ki67 yang meningkat akibat dari proliferasi sel yang agresif.

C. Kerangka Konsep



Gambar 20 Kerangka konsep penelitian

Keterangan:

Variabel Bebas : Ekspresi Ki67

Variabel Tergantung : Derajat Meningioma

Variabel Antara : Aktifitas mitosis, invasi otak, peningkatan selularitas, *prominent nucleoli*, area nekrosis spontan

Identifikasi Variabel:

1. Variabel bebas adalah ekspresi Ki67 sebagai variabel numerik
2. Variabel tergantung adalah derajat meningioma sebagai variabel ordinal

Hipotesis Penelitian:

Semakin tinggi derajat meningioma, maka semakin tinggi pula ekspresi Ki67.