

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 Tumor primer diklasifikasikan menjadi jinak dan ganas pada umumnya berdasarkan usia, jenis histologis, dan lokasinya.² Meningioma adalah tumor primer SSP yang paling sering ditemukan dan pada umumnya bersifat jinak. Meskipun memiliki reputasi sebagai tumor jinak, meningioma sering dikaitkan dengan morbiditas seperti defisit neurologis fokal, kejang, dan penurunan kualitas hidup.³

Meningioma terdiri dari 36,6% dari semua tumor SSP primer dan 53,2% dari tumor SSP primer yang tidak ganas di Amerika Serikat. Meningioma memiliki kejadian keseluruhan 8,3 per 100.000 orang selama periode 2010-2014, yang telah meningkat dari 4,52 per 100.000 orang selama periode 1998-2002. Insidensi meningioma sangat bergantung pada usia, meningkat dari 0,14 per 100.000 pada anak usia 0–19 tahun menjadi 37,75 per 100.000 pada kelompok usia 75–84 tahun.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 an Januari - Desember 2018 menunjukkan angka kejadian meningioma i 45 kasus dalam 1 tahun, dengan 37 kasus meningioma WHO derajat I, 6 meningioma WHO derajat II, dan 2 kasus meningioma WHO derajat III.⁶



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.⁷ 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.^{7,8} Klasifikasi WHO 2021 mempertahankan meningioma sebagai jenis tumor tunggal dengan 15 sub tipe berbeda. Namun, *grading* meningioma berubah menjadi sistem penilaian dalam tipe tumor. Kelas tumor tidak lagi ditentukan oleh sub tipe meningioma, tetapi kriteria untuk meningioma kelas 2 dan kelas 3 harus diterapkan terlepas dari subtipenya.^{8,9}

Meningioma dalam perjalanannya sebagai suatu neoplasma tentunya tidak terlepas dari suatu proses angiogenesis.¹⁰ Angiogenesis telah diakui memiliki peran penting sebagai mekanisme yang mengatur pertumbuhan dan penyebaran sel neoplastik dengan menginduksi suplai vaskular yang lebih efisien untuk pertumbuhan tumor.¹¹ *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) adalah salah satu penanda molekuler yang terlibat dalam proses fisiologis dan patologis suatu angiogenesis.¹² *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) telah terbukti memainkan peran penting dalam stimulasi angiogenesis dengan mempromosikan migrasi, proliferasi dan pembentukan tabung sel endotel.¹³ *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada meningioma mengalami *up-regulation* yang menunjukkan perannya sebagai faktor proangiogenik yang berkaitan dengan rekurensi dan perkembangan tumor.¹⁴ Meskipun demikian, terlepas dari peningkatan vaskularisasi yang ditemui pada tumor derajat tinggi, korelasi antara tingkat histologis dan ekspresi VEGF pada meningioma masih belum jelas. Memang, sementara beberapa penulis menemukan ekspresi VEGF yang tinggi pada meningioma derajat tinggi,^{12,15} dan yang lain tidak.^{16,17}

Oleh karena itu, *biomarker* VEGF dapat menjadi penanda dalam mengevaluasi penyakit serta indikator prognosis dan keberhasilan pengobatan pada



meningioma,^{12,14,15} sehingga berdasarkan pada pemaparan di atas peneliti merasa tertarik untuk mengetahui hubungan ekspresi VEGF terhadap kriteria histopatologi dan derajat meningioma.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan antara ekspresi VEGF dengan kriteria histopatologi dan derajat meningioma berdasarkan klasifikasi WHO 2021?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan ekspresi VEGF terhadap kriteria histopatologi dan derajat meningioma berdasarkan klasifikasi WHO 2021.

1.3.2 Tujuan Khusus

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



1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi bagi klinisi tentang hubungan antara ekspresi VEGF terhadap kriteria histopatologi meningioma.
2. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi bagi klinisi tentang hubungan antara ekspresi VEGF terhadap derajat meningioma.
3. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar pengembangan untuk penelitian lanjutan untuk menilai ekspresi VEGF terhadap aspek biologis lainnya yang terkait dengan meningioma.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

2.1 Definisi Meningioma

Meningioma merupakan tumor yang berasal dari sel meningoethelial 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.^{1,18,19} Meningioma merupakan kelompok neoplasma yang sebagian besar jinak dan berproliferasi lambat. *World Health Organization* (WHO) 2021 sebanding dengan WHO 2016 yaitu dengan tiga tingkat keganasan (*CNS WHO grade 1-3*) berdasarkan histopatologi atau subtipe, namun pada WHO 2021, meningioma sekarang dianggap sebagai satu jenis tumor dengan 15 subtipe, dan penilaian keganasan telah diubah menjadi penilaian di dalam tumor tanpa memandang subtipe.^{8,9,20}

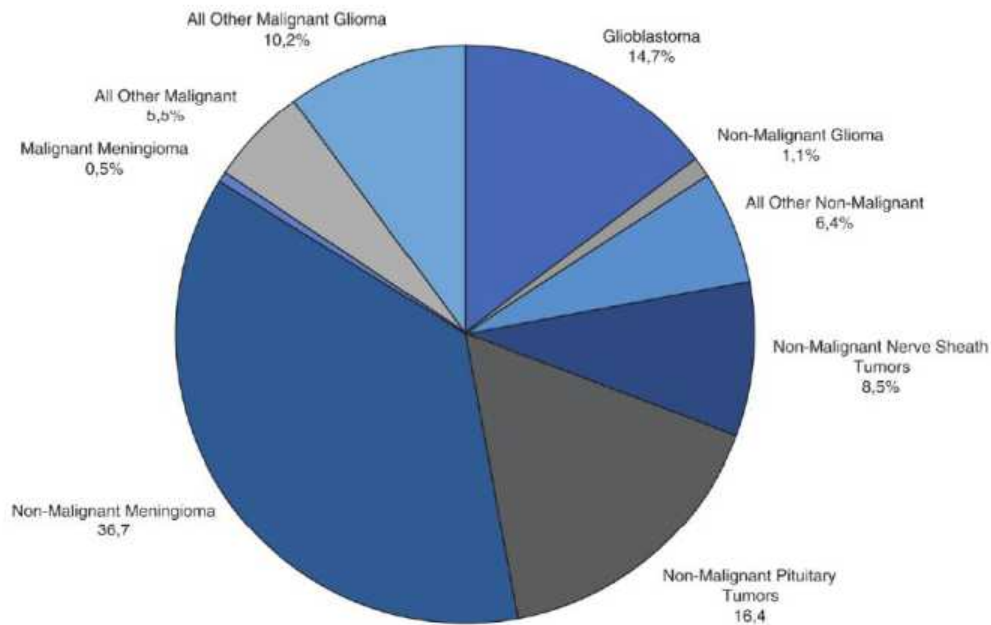
Sebagian besar meningioma bersifat tidak ganas (*CNS WHO grade 1*) dan dapat disembuhkan dengan reseksi total. Namun, sekitar 20% meningioma memiliki perjalanan klinis yang kurang baik, dengan kekambuhan lokal dan/atau perkembangan ke tingkat tumor yang lebih tinggi dengan invasi otak, sehingga menimbulkan tantangan terapeutik yang signifikan.^{8,21}

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 2.1). Prevalensi meningioma diperkirakan ~ 97,5 / 100.000 di Amerika Serikat, dengan 160.000 orang saat ini didiagnosis dengan tumor ini. Sejumlah meningioma dari semua tumor intrakranial pada pria dan 38% pada wanita. Data dari *Central and Eastern European 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



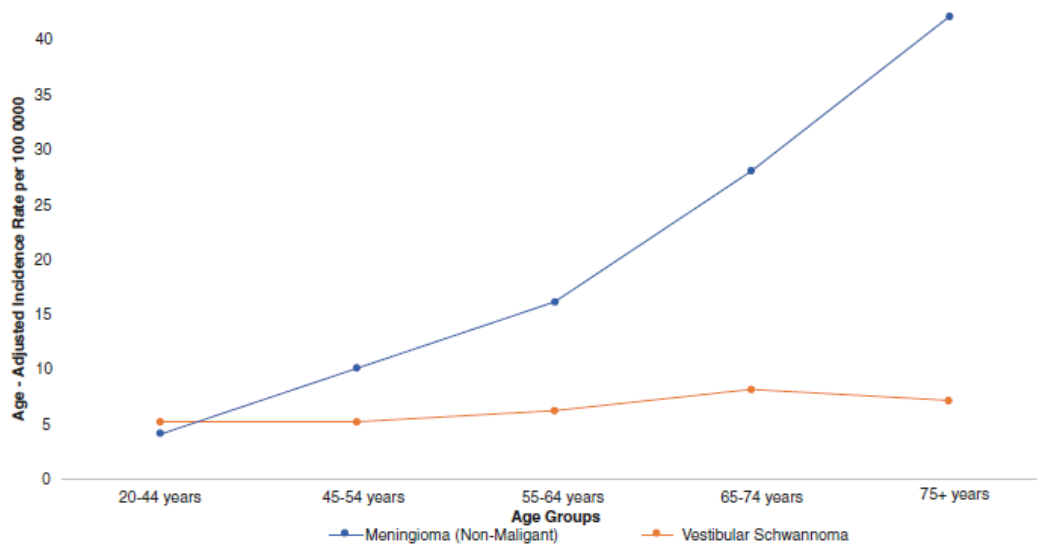
Gambar 2.1 Distribusi tumor primer dari SSP menurut laporan CBTRUS.¹⁰

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 untuk meningioma derajat I yaitu sebanyak 92 (86%), derajat II sebanyak 12 (11,2%), dan untuk derajat III terdapat 3 (2,8%) kasus.⁶



meningioma paling sering terjadi pada orang dewasa berusia 65 tahun ke atas, jarang terjadi pada anak-anak berusia 0-14 tahun. Insiden meningioma meningkat seiring bertambahnya usia, dengan peningkatan dramatis setelah usia 65

tahun. Bahkan di antara populasi usia 85 tahun ke atas, angka ini terus meningkat.¹⁹ Perbedaan kecenderungan kejadian meningioma nonmaligna terhadap *gender* yaitu 2,16 kali lebih banyak terjadi pada wanita dibandingkan pria, dengan rasio tertinggi yang diamati antara usia 35 hingga 54 tahun. WHO *grade* II dan III lebih sering terjadi pada laki-laki, yang berpotensi berkontribusi terhadap pola ini. Dari meningioma dengan *grade* WHO yang terdokumentasi, 80,6% adalah WHO *grade* I, 17,6% adalah WHO *grade* II, dan 1,7% adalah WHO *grade* III. Di Amerika Serikat, prevalensi meningioma yang dikonfirmasi secara patologis diperkirakan sekitar 97,5/100.000 (Gambar 2.2).^{4,19}



Gambar 2.2 Tingkat kejadian tumor otak dan SSP lainnya berdasarkan histologi pada pasien berusia lebih dari 20 tahun.¹⁹

Sejumlah besar meningioma tidak menunjukkan gejala dan ditemukan secara tidak sengaja selama pencitraan otak karena alasan lain, yang menyebabkan potensi meremehkan dalam studi berbasis histologi. Sebuah penelitian terhadap 2000 subjek tanpa gejala menunjukkan prevalensi meningioma sebesar 0,9%, dengan ukuran berkisar antara 5 hingga 60 mm. Prevalensi lebih tinggi pada wanita (1,1%) dibandingkan pria (0,7%), dan meningkat seiring bertambahnya usia, mencapai 1,6% pada individu yang berusia 75 tahun atau lebih.^{19,22} Seri otopsi, yang mencerminkan tingkat insidensi meningioma yang lambat, menunjukkan bahwa 50% ditemukan setelah otopsi. Pada individu yang berusia di atas 60 tahun, temuan otopsi menunjukkan



prevalensi 3%, terutama dengan lesi berdiameter kurang dari 1 cm, yang menjelaskan potensi kurang terwakili dari tumor ini dalam kehidupan.²³

Pada populasi anak (<18 tahun) didapatkan kasus meningioma mencakup 1-4% dari semua tumor otak dan sering muncul di lokasi tidak lazim. Sebanyak 11% terjadi intraventrikular, dengan 23% memiliki sebaran multipel atau komponen kistik. Data dari National Cancer Database mencatat tingkat kelangsungan hidup 2 dan 5 tahun untuk pasien meningioma sebesar 81% dan 69%.^{1,20}

2.3 Faktor Risiko Meningioma

2.3.1 Radiasi

Faktor risiko lingkungan utama untuk meningioma adalah paparan radiasi pengion, yang terkait dengan risiko yang dilaporkan 6 hingga 10 kali lipat. Radiasi pengion dosis tinggi, seperti yang dialami oleh para penyintas bom atom, menunjukkan peningkatan risiko meningioma secara signifikan, yang berkorelasi dengan kedekatan dengan pusat ledakan.²⁴ Anak-anak yang terpapar terapi radiasi untuk kurap kulit kepala menunjukkan risiko relatif meningioma hampir 10 kali lipat.²⁰ Studi yang menghubungkan radiografi gigi mulut penuh dengan risiko meningioma memiliki hasil yang bervariasi.²⁵ Terapi radiasi untuk tumor intrakranial juga dikaitkan dengan peningkatan risiko meningioma, didukung oleh penelitian pada hewan yang mengindikasikan bahwa radiasi pengion dapat menginduksi tumor intrakranial, termasuk meningioma, dengan cara merusak DNA. Penelitian skala besar baru-baru ini yang terbatas tentang risiko meningioma relatif terhadap radiasi pengion masih terbatas, meskipun ada kemajuan dalam prosedur radiografi seperti *computed tomography* (CT).^{20,26}

Yamanaka *et al* dalam sebuah penelitiannya yang membandingkan meningioma akibat radiasi pada kelompok yang dilacak (70 pasien) dan kelompok yang tidak dilacak (106 pasien), pelacakan menggunakan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dilakukan rata-rata 25 tahun setelah terapi radiasi mendeteksi meningioma pada pasien yang dilakukan *screening*. Pada kelompok yang tidak dilakukan *screening*, 16,0% memiliki gejala neurologis yang mengarah ke MRI, dan 8,5% terdapat meningioma. Tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan dalam



ukuran atau kejadian meningioma antar kelompok. Sebuah tinjauan terhadap 251 meningioma yang diinduksi radiasi menunjukkan usia rata-rata saat timbulnya penyakit adalah 13,0 tahun dengan dosis radiasi rata-rata 38,8 Gy untuk lesi primer.²⁷ Meningioma sekunder meliputi derajat I (140), II (55), dan III (10), dengan periode laten 22,9 tahun antara radioterapi dan onset. Kelompok dosis tinggi dan dosis menengah menunjukkan kasus meningioma yang lebih agresif dan berulang. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun dan 10 tahun untuk semua pasien meningioma adalah 77,7% dan 66,1%. Radiasi terapeutik untuk kanker masa kanak-kanak biasanya menginduksi terjadi penyimpangan struktural (Neurofibromatosis tipe 2) NF2 pada meningioma. Studi ini menunjukkan bahwa penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami lokalisasi yang diamati pada meningioma konveksitas, yang berpotensi menunjukkan kerentanan unik terhadap pembentukan tumor yang disebabkan oleh radiasi, terutama dengan mutasi NF2 pada sel *arachnoidal* pada konveksitas dibandingkan dengan dasar tengkorak.^{19,28,29}

2.3.2 Hormon

Risiko meningioma telah dikaitkan dengan hormon, dengan beberapa temuan yang menunjukkan peningkatan insiden penyakit ini pada wanita dibandingkan pria (2:1), adanya reseptor estrogen, progesteron, dan androgen pada beberapa meningioma, hubungan antara kanker payudara dan meningioma, dan indikasi bahwa meningioma berubah ukurannya selama fase luteal siklus menstruasi dan kehamilan. Proliferasi *in vitro* dari garis sel meningioma dalam kultur setelah terpapar estrogen telah diamati. Sebuah studi percontohan terhadap 31 sampel meningioma melaporkan bahwa ekspresi gen tampak lebih kuat terkait dengan status *progesterone receptor* (PR) daripada 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-.^{29,30}



Para peneliti baru saja mulai menjawab pertanyaan apakah penggunaan eksogen seperti kontrasepsi oral dan/atau terapi sulih hormon dikaitkan peningkatan risiko meningioma. Dua studi kohort dan beberapa studi kasus-lah dilakukan, dengan data dari dua studi kohort dan beberapa studi kasus-

kontrol yang menunjukkan adanya risiko relatif meningioma yang terkait dengan penggunaan hormon pada wanita premenopause dan wanita pascamenopause yang merupakan pengguna hormon.²⁰ Saat ini, hanya ada sedikit bukti statistik yang menghubungkan pengguna kontrasepsi oral dengan peningkatan risiko meningioma. Namun, data yang didapat menunjukkan adanya hubungan antara terapi sulih hormon terhadap peningkatan risiko meningioma. Evaluasi lebih lanjut terhadap penggunaan hormon eksogen pada wanita dengan meningioma diperlukan, dengan mempertimbangkan komposisi hormon, durasi, usia, dan sub tipe reseptor tumor.^{20,31}

Penelitian mengenai risiko meningioma telah menunjukkan hasil yang bertentangan pada variabel kehamilan, menstruasi, dan antropometri. *Nurse's Health Study* menemukan risiko relatif sebesar 1,29 untuk meningioma pada wanita berusia 12-14 tahun, dan 1,97 pada wanita berusia 14 tahun atau lebih tua dibandingkan dengan mereka yang berusia 12 tahun atau lebih muda.³² Data dari *Interphone Study* menunjukkan bahwa risiko meningioma pada wanita berusia <50 tahun meningkat seiring dengan jumlah kelahiran hidup, tetapi tidak ada hubungan dengan status menopause. *The Million Women Cohort* melaporkan peningkatan risiko meningioma dengan meningkatnya indeks massa tubuh tetapi tidak ada hubungan dengan jumlah kehamilan atau usia saat kelahiran pertama. Hubungan antara faktor risiko kehamilan dan menstruasi dengan risiko meningioma tidak konsisten dan memerlukan pemeriksaan yang lebih formal.^{20,33}

2.3.3 Cedera Kepala

Trauma kepala telah diduga sebagai faktor risiko meningioma sejak era Harvey Cushing, tetapi penelitian tidak konsisten. Beberapa studi kasus-kontrol kecil dari awal tahun 1980-an menunjukkan adanya peningkatan risiko meningioma pada pria dan wanita, sementara studi lainnya melaporkan tidak ada hubungan. Sebuah studi kohort terhadap 228.055 penduduk Denmark yang dirawat di rumah sakit karena cedera kepala antara tahun 1977 dan 1992 tidak menemukan adanya peningkatan yang signifikan pada kejadian meningioma, dengan rasio kejadian standar sebesar 1,2 tahun pertama.^{20,34}



Jan *et al* dalam penelitiannya yang melibatkan dua kohort menggunakan data apat dari *Taiwan National Health Insurance Research Database*, termasuk

75.292 orang yang mengalami cedera kepala dan kelompok pembanding yang cocok. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara cedera kepala dan risiko meningioma, terlepas dari tingkat keparahan cedera kepala, jenis kelamin pasien, atau usia. Penelitian ini membahas temuan yang tidak konsisten dari penelitian sebelumnya dan mengangkat keterbatasan seperti ketersediaan data gaya hidup dan perilaku. Temuan ini menunjukkan bahwa hubungan positif sebelumnya antara cedera kepala dan meningioma dapat dipengaruhi oleh keterbatasan studi dan bias.³⁵

2.3.4 Telepon Seluler

Pertanyaan tentang apakah penggunaan ponsel terkait dengan risiko meningioma tetap menjadi perhatian besar bagi masyarakat umum. Setidaknya 10 penelitian telah meneliti hubungan antara penggunaan ponsel dan tumor otak. Saat ini, hanya sedikit bukti yang menunjukkan adanya hubungan antara keduanya, meskipun ukuran sampel khusus untuk meningioma adalah relatif kecil, waktu tindak lanjut sejak dimulainya penggunaan ponsel relatif singkat, dan, dalam beberapa kasus, pengukuran penggunaan ponsel agak kurang tepat.²⁰

2.3.5 Kanker Payudara

Berbagai penelitian telah meneliti hubungan antara kanker payudara dan meningioma, dengan berbagai penjelasan, termasuk faktor risiko umum seperti hormon dan kecenderungan genetik yang sama, seperti polimorfisme perbaikan DNA. Sebuah tinjauan literatur yang menggunakan data *Western Washington State Cancer Registry* menemukan risiko relatif antara 1,5 dan 2,0, dengan sebagian besar signifikan secara statistik. Namun, sebagian besar penelitian menggunakan data registri tumor dan ukuran sampel yang kecil, dan tidak ada yang meneliti hubungan tersebut sambil mengendalikan faktor risiko yang dimiliki oleh kedua tumor. Data baru dari laporan *Interphone Study* menunjukkan bahwa variasi dalam gen kerentanan kanker payudara 1 (BRCA1) yang berinteraksi dengan protein 1 (BRIP1) dikaitkan dengan risiko

ma.^{20,36}

retik

fibromatosis Tipe 2



Neurofibromatosis tipe 2 (NF2) adalah kelainan genetik yang langka (insiden kelahiran 1/33.000) yang ditandai dengan berkembangnya beberapa tumor jinak pada sistem saraf. Ciri khas NF2 adalah perkembangan schwannoma vestibular bilateral. Meningioma adalah jenis tumor kedua yang paling sering terjadi pada NF2 dan ditemukan secara intrakranial pada 45% hingga 58% pasien. Untuk itu, jumlah rata-rata meningioma per pasien adalah 3. Insiden kumulatif meningioma terbukti mendekati 80% pada usia 70 tahun pada kohort 411 pasien dengan mutasi NF2 yang terbukti.^{19,20,37}

b. Riwayat Keluarga dengan Meningioma

Beberapa penelitian telah mengeksplorasi hubungan antara risiko meningioma dan riwayat meningioma dalam keluarga. Malmer *et al* menemukan bahwa diagnosis meningioma meningkatkan risiko meningioma hingga dua kali lipat pada keturunan tingkat pertama, tetapi tidak pada pasangan individu yang terkena.³⁸ Hemminki *et al* menemukan peningkatan risiko dengan meningkatnya jumlah keturunan tingkat pertama yang terkena dampak dengan satu atau dua anggota keluarga tingkat pertama yang menderita meningioma.³⁹ Meskipun hingga 1% dari populasi orang dewasa menderita meningioma, jumlah keluarga dengan beberapa anggota yang didiagnosis relatif kecil, terutama karena mutasi NF2 yang diturunkan.^{20,37}

c. Faktor Risiko Genetik Lainnya

Faktor risiko genetik yang jarang terjadi dalam perkembangan meningioma termasuk NF2, tetapi meningioma rhabdoid dengan mutasi *germline* BAP1 dapat menjadi prekursor sindrom predisposisi kanker BAP1, yang meningkatkan risiko berbagai kanker, termasuk melanoma uvea, melanoma kulit, dan beberapa kanker kulit non-melanoma.⁴⁰ Meningioma terkait dengan mutasi pada SMARCB1 dan SMARCE1, yang merupakan subunit dari kompleks renovasi kromatin SWI/SNF. Mutasi garis kromosom pada SMARCB1 meningkatkan risiko meningioma, sementara mutasi hilangnya fungsi pada SMARCE1 mempengaruhi pewaris untuk mengalami *clear cell* ma. Jalur *Sonic Hedgehog* juga terlibat, dengan mutasi tanpa pemutusan jalur Shh-Gli1-SUFU yang menyebabkan beberapa meningioma. Sindrom yang disebabkan oleh mutasi aktivasi somatik pada AKT1 menyebabkan mor intrakranial yang pada umumnya ditemukan meningioma dengan



hiperostosis.^{19,41} Mutasi CCM3/PDCD10 menyebabkan 10-15% malformasi kavernosus serebral hereditas. Terbatasnya jumlah pasien yang mengalami mutasi CCM3 membuat karakterisasi menjadi sulit. Presentasi awal pada 72% pasien adalah pendarahan intraserebral, dengan meningioma multipel didapatkan pada tiga pasien.⁴²

2.3.7 Lingkungan dan Pekerjaan

Upaya untuk menghubungkan bahan kimia tertentu dengan meningioma pada kelompok yang terpapar oleh pekerjaan atau industri terbukti tidak meyakinkan. Sebuah studi kasus-kontrol internasional baru-baru ini tidak menemukan hubungan antara diet dan meningioma. Meskipun beberapa penelitian yang meneliti hubungan antara tumor otak glial dan penyakit alergi seperti asma dan eksem telah menemukan bukti adanya hubungan tersebut, hanya sedikit bukti yang ditemukan untuk hubungan seperti itu pada meningioma.²⁰

2.4 Presentasi Klinis

Meningioma menimbulkan gejala umum dan gejala fokal dan karena sebagian besar tumbuh lambat, gejala yang terkait mungkin juga tidak berbahaya pada saat timbulnya.³ Selain itu, banyak pasien dengan meningioma yang sama sekali tidak menunjukkan gejala, dan hanya datang ke layanan bedah saraf setelah diagnosis dibuat pada pencitraan otak yang diminta untuk alasan yang tidak terkait, hal ini ditemukan secara insidental atau "meningioma insidental".⁴³

2.4.1 Gejala Umum

a. Kejang/Epilepsi

Individu dengan meningioma dapat memanifestasikan gejala kejang atau epilepsi, dengan prevalensi satu dari empat pasien.³ Epilepsi dapat menurunkan kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan.⁴⁴ Meningioma supratentorial lebih sering bermanifestasi kejang dibandingkan lesi infratentorial, dengan persentase hingga 29,2% pasien mengalami kejang sebelum operasi. Meningioma konveksitas sagital lebih mungkin muncul dengan kejang, dengan angka hingga 41% pada yang mengalami meningioma konveksitas. Kejang dapat bersifat umum atau dengan sifat kejang yang menunjukkan lokasi anatomi meningioma. Sebagai meningioma sphenoid dapat muncul dengan sensasi klasik "*raised*



epigastrium", fenomena *deja vu*, dan aura penciuman, sementara tumor konveksitas dapat menyebabkan kejang motorik atau sensorik fokal.^{3,45}

Penyebab kejang dalam meningioma tidak dipahami dengan baik, tetapi mekanisme patofisiologis yang diduga meliputi gangguan biokimiawi lokal, patologi reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA), dan perubahan aktivitas imunologis.⁴⁶ Meningioma dengan edema peritumoral memiliki tingkat kejang yang lebih tinggi karena gangguan sawar darah otak. Peningkatan konsentrasi glutamat dalam edema ini dapat menyebabkan hipersensitivitas denervasi, yang merupakan predisposisi pasien untuk mengalami kejang.⁴⁷ Sekitar 80% pasien dengan kejang menjadi bebas kejang setelah reseksi bedah. Beberapa ahli bedah saraf menggunakan obat antiepilepsi profilaksis setelah pembedahan, tetapi manfaat atau kerugiannya masih menjadi perdebatan dalam beberapa penelitian.⁴⁸

b. Nyeri Kepala dan Peningkatan Tekanan Intrakranial

Nyeri kepala adalah gejala umum tumor otak, tetapi nilai prediktif positifnya rendah pada pasien dewasa. Gejala yang lebih sensitif adalah timbulnya sakit kepala yang tidak lazim atau perubahan pada sifat sakit kepala yang sudah ada sebelumnya. Tumor otak menyebabkan nyeri kepala akibat distorsi dan perpindahan struktur yang peka terhadap nyeri pada pembuluh darah, saraf kranial, dura mater, dan periosteum.^{3,49} Tidak ada sindrom atau pola nyeri kepala yang spesifik untuk meningioma, tetapi lokasi anatomis tertentu, seperti tumor parasagital yang menekan atau menginvasi sinus sagital superior, lebih rentan terhadap nyeri kepala. Sakit kepala juga dapat diakibatkan oleh peningkatan tekanan intrakranial pada meningioma besar dan edema vasogenik.^{3,18,20,50}

c. Manifestasi Fungsi Kognitif dan Psikiatrik

Meskal *et al* dalam suatu penelitian tinjauan sistematisnya menunjukkan bahwa fungsi kognitif pada pasien dengan meningioma supratentorial sering kali terganggu, dimana memori, atensi, dan fungsi eksekutif menjadi domain yang paling terpengaruh.



operasi, manifestasi kognisi biasanya membaik tetapi beberapa masih ada dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita meningioma.⁵¹ Faktor yang memengaruhi penurunan kognitif pada pasien meningioma belum dipahami baik, tetapi diketahui dapat membatasi kesehatan fisik, mengganggu fungsi

sosial, dan mengurangi vitalitas, yang menyebabkan penurunan kualitas hidup. Kadang-kadang, gejala yang menyerupai gangguan kesehatan mental mungkin merupakan satu-satunya ciri khas meningioma. Meningioma yang besar pada *olfactory groove* dan konveksitas frontal atau meningioma parasagital dapat memanifestasikan gangguan mental yang disebabkan oleh efek massa pada lobus frontal seperti psikosis, delirium, depresi, apatis, mania, dan gangguan kepribadian.^{20,52}

2.4.2 Gejala Fokal

a. Defisit Saraf Kranial

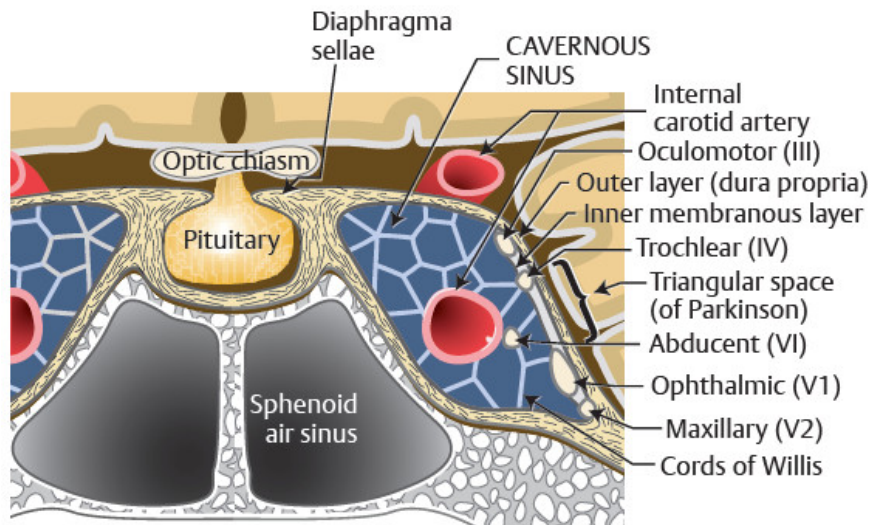
Defisit saraf kranial lebih sering terjadi pada meningioma pada dasar tengkorak. Defisit ini dapat terjadi akibat kompresi saraf kranial, infiltrasi, atau kadang-kadang proses paraneoplastik.⁴³ Meningioma *olfactory groove* biasanya melibatkan saraf penciuman yang menyebabkan hilangnya sebagian atau seluruh fungsi indera penciuman. Lesi dasar tengkorak anterior lainnya seperti planum sphenoidale, tuberkulum sella, dan meningioma klinoid anterior dapat menekan atau menyebabkan iskemia pada saraf optik atau kiasma yang menyebabkan kehilangan penglihatan unilateral atau bilateral. Lesi dasar tengkorak anterior juga dapat muncul dengan sindrom Foster Kennedy di mana peningkatan tekanan intrakranial dan kompresi langsung pada saraf optik menyebabkan atrofi saraf optik ipsilateral yang tertekan sambil menginduksi papil pada saraf optik kontralateral.^{20,53} Sinus kavernosus berisikan struktur neurovaskular yang penting, yaitu arteri karotis interna, dan saraf kranial III, IV, V1, V2, dan VI (Gambar 2.3) sehingga meningioma di area ini dapat menyebabkan kehilangan penglihatan, diplopia, dan mati rasa pada wajah.^{20,54,55} Meningioma tentorial dapat menyebabkan neuralgia trigeminal, gangguan pendengaran dan keseimbangan, diplopia, dan kelemahan wajah akibat gangguan saraf kranial VII.^{20,43}

Tumor *cerebellopontine angle* dapat menyebabkan gangguan pendengaran/keseimbangan dan manifestasi dari gangguan saraf kranial V dan VII.



ma pada fossa posterior, yang berhubungan dengan foramen jugularis, dapat bkan sindrom foramen jugularis, yang ditandai dengan kelumpuhan saraf igian bawah (IX, X, XI dan XII). Meningioma pada klivus dan foramen magnum

bisa menyebabkan defisit saraf kranial sekitarnya, tanda-tanda lateralisasi spinal secara progresif, serta mielopati.^{20,37,56}



Gambar 2.3 Sinus kavernosus (kanan) beserta struktur-struktur didalamnya.⁵⁵

b. Sindrom Kompresi Kortikal

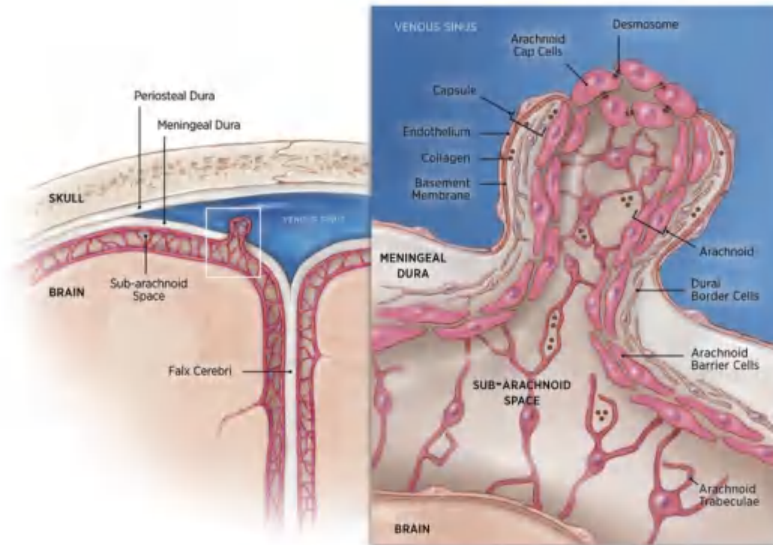
Meningioma dapat menimbulkan gejala melalui kompresi langsung pada daerah kortikal atau oleh edema peritumoral. Gejala biasanya muncul secara bertahap. Meningioma pada hemisfer kiri di area peri-sylvian dapat menyebabkan afasia, termasuk disfasia ekspresif, reseptif, atau campuran. Meningioma yang berada di dekat korteks motorik dapat menyebabkan kelemahan neuron motorik atas, apraksia, atau gangguan gerakan. Meningioma yang mempengaruhi korteks somatosensori dapat menyebabkan kehilangan sensorik atau gejala parietal yang kompleks seperti sindrom Gerstmann. Kompresi lobus oksipital dapat menyebabkan gangguan lapang pandang seperti hemianopsia homonim.⁴³

2.5 Patologi

Sel asal meningioma diyakini sebagai *arachnoid cap cells*. Endotel vena bersentuhan dengan semua atau sebagian vili arachnoid dan struktur ini menonjol ke dalam sinus vena duramater. Dimana, sel-sel ini disebut sebagai *arachnoid granulations*. Sisa granulasi ditutupi oleh *fibrous capsule*. Vili arachnoid paling banyak di daerah sinus sagital superior, diikuti oleh sinus kavernosus, tuberkulum



sellae, lamina cribrosa, foramen magnum, dan troclear herofili. Granulasi arachnoid dan badan pacchionian adalah versi yang lebih besar dan lebih jelas dari vili arachnoid (Gambar 2.4).^{18,19,20}



Gambar 2.4 Ilustrasi struktur granulasi arakhnoid dan hubungannya dengan sinus sagital superior. Tampak kontinuitas dari lapisan dan ruang meninges yang mengelilingi otak ke dalam granulasi.²⁰

Meningioma adalah tumor berbentuk globuler yang terkapsulasi dan melekat pada dura dan menekan otak di bawahnya dan sangat jarang menginvasinya. Tumor ini mudah lepas dari pia mater. Meningioma juga bisa bertumbuh seperti selubung pipih atau paling sering disebut sebagai *en plaque meningioma*, hal ini sering terjadi di tulang sphenoid.^{18,20,43} Meningioma jarang terjadi pada lokasi di mana tidak terdapat perlekatan dura, seperti di intraventrikular atau intraparenkim.^{18,20}

Permukaan meningioma dapat berkisar dari coklat kemerahan hingga tampak pucat, tergantung pada jumlah kolagen. Sel-sel tumornya mungkin tampak lebih halus, sedangkan meningioma *angiomatous* mungkin tampak kemerahan dan mudah berdarah. Kalsifikasi yang ekstensif, seperti pada subtype meningioma psammomatosa, memberikan tekstur berpasir pada permukaan tumor. Metaplasia nembuat terdapat area yang keras sehingga memerlukan dekalsifikasi. an intratumoral jarang terjadi, dan nekrosis biasanya tidak ada.



Mengidentifikasi parenkim otak yang sangat menempel pada tumor adalah sangat penting untuk mengevaluasi apakah ada invasi parenkim otak oleh meningioma.^{18,20,57}

Klasifikasi tumor SSP menurut WHO tahun 2016 untuk pertama kalinya menggabungkan fitur molekuler ke dalam klasifikasi meningioma, yang mencerminkan kemajuan dalam pemahaman kita tentang biologi meningioma. Dalam kategori meningioma, klasifikasi ini mendefinisikan 15 varian meningioma yang berbeda yang berbeda dalam hal histopatologi dan fitur molekuler dan dapat dipisahkan berdasarkan tingkatan tumor. Mayoritas meningioma termasuk dalam WHO *grade* (derajat) I, dan klasifikasi tahun 2016 mencakup 9 varian berbeda dalam kelompok ini, dengan varian meningotelial dan fibroblastik yang paling sering terjadi. Tumor meningioma WHO derajat II mencakup 3 varian yang berbeda secara histopatologis yang memiliki karakteristik morfologi yang sama dengan peningkatan keganasan. Terakhir, meningioma anaplastik, atau meningioma WHO derajat III terdiri dari 3 varian yang ditandai dengan ciri-ciri histologis derajat tinggi dan prognosis yang lebih buruk (Tabel 2.1).^{8,19,20}

Tabel 2.1 Varian morfologi meningioma dikelompokkan berdasarkan *grading* (derajat) WHO 2016 dan sifat biologiknya.¹⁹

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		

Klasifikasi WHO 2021 mempertahankan meningioma sebagai jenis tumor tunggal dengan 15 sub tipe yang berbeda. Namun, penilaian meningioma berubah sistem penilaian berbasis tipe tumor. Derajat tumor tidak lagi ditentukan oleh meningioma, tetapi kriteria untuk meningioma tingkat 2 dan tingkat 3 harus terlepas dari sub tipe (Tabel 2.2).^{8,9,57}



Tabel 2.2 Varian dan *grading* meningioma menurut WHO 2021^{8,9,57}

Meningioma variant	WHO grade	Histological type	Histological malignancy grade
Meningothelial	1	Meningothelial meningioma	1/2
Fibrous		Fibrous meningioma	1/2
Transitional		Transitional meningioma	1/2
Psammomatous		Psammomatous meningioma	1/2
Angiomatous (vascular)		Angiomatous meningioma	1/2
Microcystic		Microcystic meningioma	1/2
Secretory		Secretory meningioma	1/2
Lymphoplasmacyte-rich		Lymphoplasmacyte-rich meningioma	1/2
Metaplastic		Atypical meningioma (including brain infiltrative meningiomas)	2
Clear cell	2	Chordoid meningioma	2
Chordoid		Clear cell meningioma	2
Atypical		Anaplastic (malignant) meningioma	3
≥4 mitoses per 10 consecutive 0.16 mm ² fields/2.5 mitoses per mm ²			
OR			
Parenchymal brain invasion			
OR			
Three or more of the following:			
Increased cellularity			
Small cells with a high nuclear-to-cytoplasmic ratio	3		
Prominent nucleoli			
Uninterrupted pattern-less/sheet-like growth			
Spontaneous or geographic necrosis			
Rhabdoid*			
Papillary*			
Anaplastic (malignant)			
Overtly malignant cytomorphology			
OR			
≥20 mitoses per 10 consecutive 0.16 mm ² fields/12.5 mitoses per mm ²			

2.5.1 Meningioma WHO derajat I

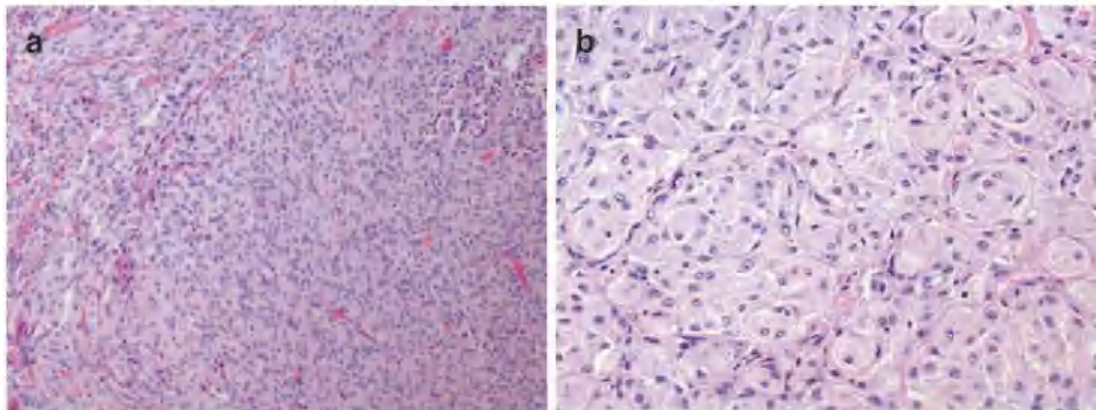
Tumor meningioma derajat I memiliki keragaman histologis yang mencolok, dengan sembilan varian yang diakui dalam Klasifikasi Tumor SSP WHO. Tumor ini memiliki kriteria mikroskopis untuk meningioma derajat tinggi seperti pada atipikal plastik. Meningioma WHO derajat I dapat memiliki hingga dua fitur sitologi sebelum diklasifikasikan sebagai derajat II. Invasi tulang atau otot rangka tidak aruhi derajat tumor, dan beberapa tumor tingkat I dapat menunjukkan invasi



tulang tengkorak yang signifikan tanpa merubah klasifikasi derajatnya.^{19,20} Perbedaan masing-masing dari 9 varian meningioma WHO derajat I akan dibahas pada bagian berikut.

a. *Meningothelial Meningioma*

Meningothelial meningioma adalah varian meningioma prototipik, ditandai dengan kumpulan sel meningotelial yang berlobulus, bersarang, atau bebentuk agak tidak beraturan, yang menunjukkan sitomorfologi khas (batas sel yang tidak jelas, inti berbentuk seperti bulat telur, kromatin yang tersebar dengan baik, dan sering kali terdapat *pseudo-inclusion* sitoplasma intranuklear). Lobulus besar dari sel meningioma sering kali dipisahkan oleh septum berserat dan tidak boleh disalahartikan sebagai daerah yang tidak memiliki pola atau pertumbuhan membentuk seperti lembaran (Gambar 2.5).^{19,20,57}

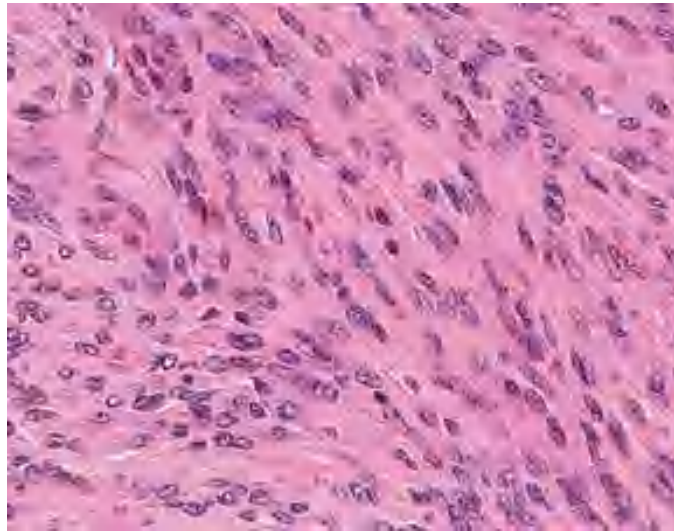


Gambar 2.5 (a) *Meningothelial* meningioma. Pewarnaan Hematoxylin dan Eosin (H&E) menunjukkan meningioma dengan arsitektur lobular, penampilan seperti *syncytium* karena batas yang tidak jelas. (b) Varian dengan formasi lingkaran yang menonjol.¹⁹

b. Meningioma Fibrosa/Fibroblastik

Varian meningioma ini menunjukkan penumpukan kolagen yang luas dan terdiri dari sel-sel berbentuk gelendong dan memanjang, membentuk fasikulus yang bergesekan dengan daerah storiform. Tingkat deposisi kolagen dapat berkisar dari sedikit dan periseluler hingga padat secara regional atau hialinisasi. Lingkaran selial yang khas dan badan psammoma hanya dapat diidentifikasi secara insidental (Gambar 2.6).^{19,20,57}

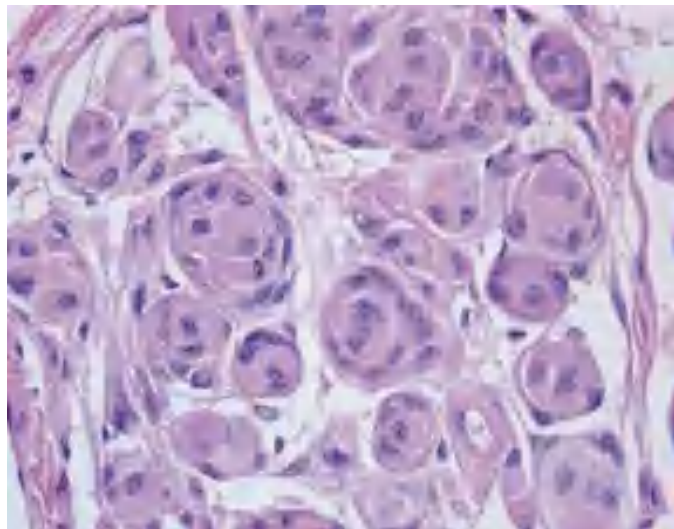




Gambar 2.6 Meningioma fibrosa dengan fasikulus yang berpotongan sel *spindle* dan variabel deposisi kolagen (dengan pewarnaan H&E).⁵⁷

c. Meningioma Transisional

Meningioma transisional merupakan varian yang paling sering dikenali, menunjukkan campuran fitur meningotelial dan fibrosa, dengan beberapa daerah yang juga menunjukkan fitur peralihan. Seringkali, pembentukan lingkaran meningotelial terlihat menonjol dan dapat dikaitkan dengan berbagai tahap pembentukan *psammoma body* (Gambar 2.7).^{19,20,57}

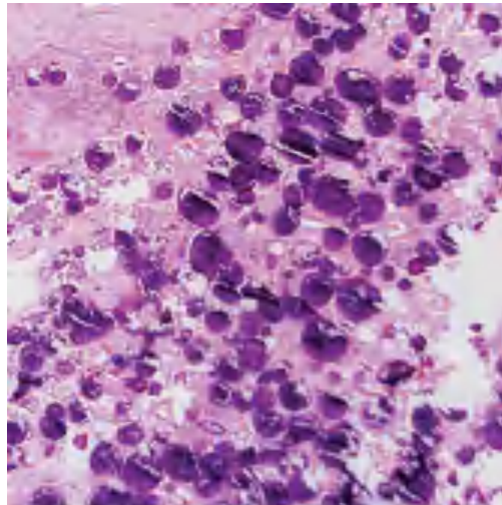


Gambar 2.7 Meningioma transisional.⁵⁷



d. Meningioma Psammomatosa

Varian meningioma ini ditandai dengan kalsifikasi psammomatosa (yaitu, konsentris dan lamelar) yang melimpah, yang sering kali mengaburkan sel meningioma. Kalsifikasi ini terbentuk setelah fibrosis dan kalsifikasi distrofik dari lingkaran meningoethelial, dan biasanya dimulai dari pusatnya. Badan psammoma harus terdiri dari lebih dari setengah massa meningioma untuk dapat disebut sebagai varian psammomatosa (Gambar 2.8).^{20,57} Protein yang berhubungan dengan tulang, termasuk osteopontin yang diproduksi oleh makrofag *CD68-positive*, dianggap berperan dalam pembentukan badan psammoma.⁵⁸ Sehingga kadang badan psammoma menyatu dan mengapur atau membentuk tulang metaplastik. Tumor ini secara klasik terjadi di tulang vertebra torakal pada wanita usia menengah.¹⁹

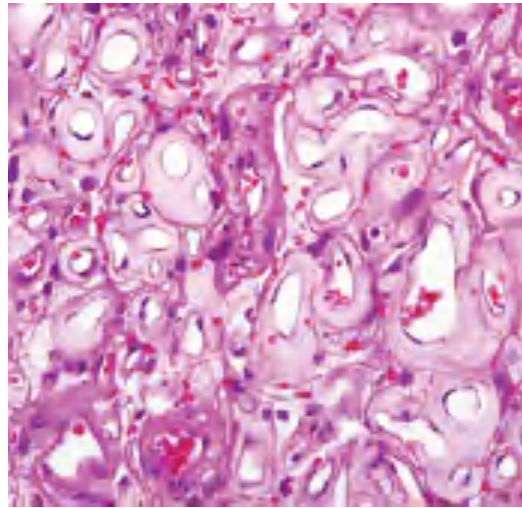


Gambar 2.8 Penampakan banyaknya badan psammoma dalam meningioma psammomatosa.²⁰

e. Meningioma Angiomatosa

Varian ini ditandai dengan pembuluh darah yang melimpah, melebihi 50% volume tumor. Pembuluh darah berkisar dari pembuluh darah kaliber besar dengan dinding yang menebal dan berhialinisasi hingga pembuluh darah kaliber kecil dan kapiler (Gambar 2.9). Sel tumor yang menginvasi sering menunjukkan sitoplasma dan perubahan nukleus degeneratif.^{19,20,57} Meningioma kadang-kadang dikaitkan dengan edema otak peritumoral yang cukup.⁹ Meningioma varian ini sering disertai dengan varian mikrokistik.⁵⁷





Gambar 2.9 Meningioma angiomatosa dengan pembuluh darah yang terhialinisasi.²⁰

f. Meningioma Mikrokistik

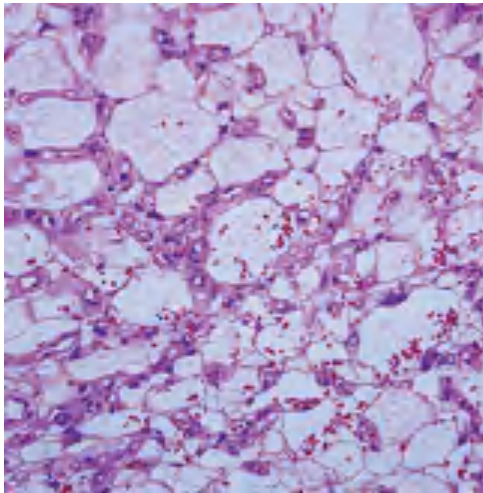
Meningioma mikrokistik menunjukkan cairan inter-seluler yang melimpah, yang memberikan tampilan "*cobweb-like*" (seperti sarang laba-laba) pada sel tumor. Bahkan secara makroskopis, varian ini dapat disimpulkan berdasarkan permukaan tumor yang tampak berkilau dan lembut, dan kadang-kadang menunjukkan ruang kistik yang dapat diidentifikasi. Sitoplasma sel meningioma yang dapat diidentifikasi terlihat jernih atau sedikit eosinofilik, membentuk struktur yang tipis dan memanjang (Gambar 2.10).⁵⁷ Seperti halnya meningioma angiomatosa, hialinisasi pembuluh darah bisa terjadi.^{19,20} Degeneratif atypia nuklear sering didapatkan dan tampak jelas.^{19,57} Namun, tidak ada signifikansi prognostik dari temuan ini. Lingkaran meningoethelial dan badan psammoma umumnya tidak ada. Subtipe meningioma ini sering dikaitkan dengan edema yang menonjol pada parenkim otak yang bersebelahannya, dan hubungan antara tumor-otak sebaiknya harus diambil sampelnya dengan baik dan dievaluasi dengan teliti untuk menyingkirkan kemungkinan invasi parenkim otak oleh meningioma.⁵⁷

g. Meningioma Sekretorik

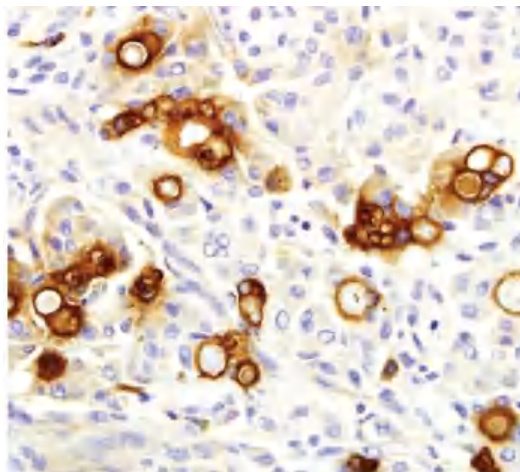


arian meningioma ini sering terlihat dalam hubungannya dengan meningioma elial dan meningioma transisional dan mewakili diferensiasi epitel. Hal ini dengan pembentukan lumen yang mengandung sel eosinofilik yang banyak, dan sekresi aseluler. Lumen ini sering dilapisi oleh sel-sel yang

menunjukkan metaplasia epitel. Sekresi tersebut menunjukkan *periodic acid-Schiff-positive* (PAS-positif) yang cerah, dengan sel-sel tumor di sekitarnya menunjukkan imunoreaktivitas untuk *cytokeratin*. Ekspresi antigen *carcinoembryonic* (CEA) dapat dilihat pada sekresi dan juga pada sel tumor periluminal (Gambar 2.11).^{19,20,57,60} Sekresi eosinofilik juga kadang-kadang dapat diidentifikasi dalam sediaan sitologi intraoperatif. Varian meningioma ini sering menginduksi edema yang luas pada parenkim otak yang berdekatan.⁶¹



Gambar 2.10 Meningioma mikrokistik dengan ruang antar sel dan inti pleomorfik yang tersebar.²⁰

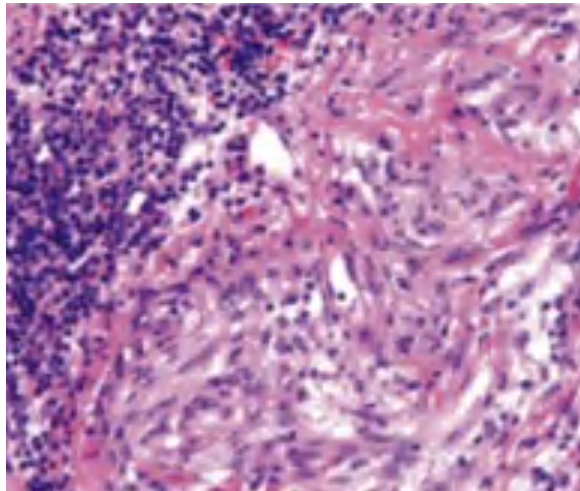


r 2.11 Meningioma sekretorik dengan *carcinoembryonic antigen* (CEA) positif pada badan pseudopsammoma dan meningotelial di sekitarnya sel.²⁰



h. *Lymphoplasmacyte-Rich Meningioma*

Varian *Lymphoplasmacyte-Rich* jarang terjadi, secara histologis ditandai dengan infiltrat limfosit kecil dan sel plasma yang padat yang menutupi sel meningeoma yang mendasarinya. Komponen inflamasi, yang mungkin terdiri dari lebih dari setengah tumor, sering menimbulkan pertimbangan diagnostik untuk gangguan inflamasi atau neoplasma hematolimfoid, yang mungkin terkait dengan hiperplasia meningeotelial. Ciri-ciri pendukungnya meliputi lesi massa, agregat sel meningeotelial yang besar, dan proliferasi sel meningeotelial (Gambar 2.12).^{19,20,57} Lesi dural yang kaya sel limfositik dan sel plasma lainnya mungkin perlu disingkirkan.⁵⁷ Meningioma varian ini dapat dikaitkan dengan kelainan darah tepi, seperti hipergammaglobulinemia atau anemia hipokromik mikrositik, dengan gejala sistemik yang terkait.^{62,63}



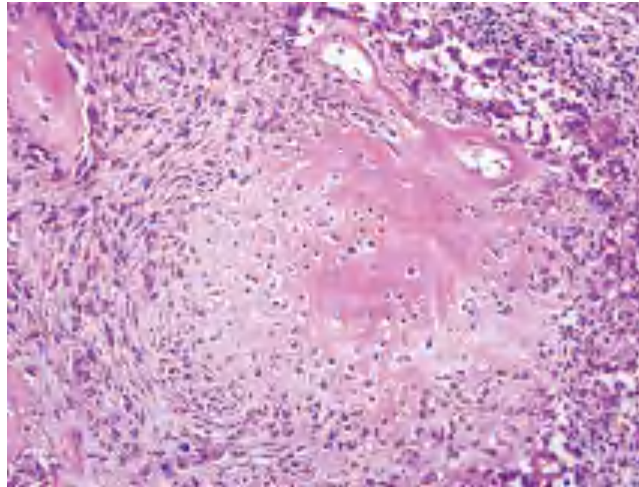
Gambar 2.12 Pewarnaan H&E menunjukkan sel-sel inflamasi kronis yang menginfiltrasi ke dalam lobulus sel meningeotelial.⁶³

i. Meningioma Metaplastik

Area metaplasia mesenkimal dapat ditemukan pada meningioma metaplastik, termasuk ciri-ciri xantomatosa, lipomatosa, *myxoid*, *osseous*, atau kartilaginosa, yang sering kali bercampur dengan area yang menunjukkan morfologi meningioma yang lebih klasik. Daerah metaplasia ini mungkin hanya secara superfisial menyerupai mesenkim.^{19,20,57} Sebagai contoh, akumulasi lemak intrasitoplasma dapat memberikan tampilan adipositik. Demikian pula, adanya material tipis berwarna biru antar sel mencirikan meningioma "*myxoid*". Metaplasia *osseous* yang



diidentifikasi dalam meningioma harus dibedakan dari keterlibatan tulang yang bersebelahannya (Gambar 2.13).⁶⁴



Gambar 2.13 Meningioma metaplastik dengan metaplasia *osseous*.²⁰

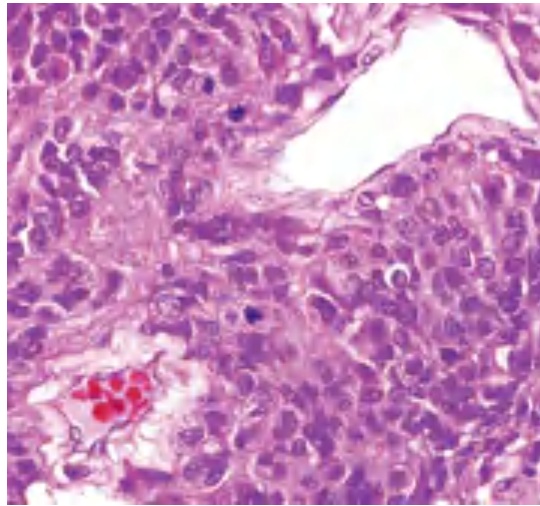
2.5.2 Meningioma WHO derajat II

Meningioma derajat II adalah tumor dengan risiko rekurensi yang lebih tinggi. Jenis yang paling umum adalah meningioma atipikal, yang ditandai dengan ciri-ciri mikroskopis yang tidak lazim. Dua tumor derajat II lainnya, yaitu meningioma *clear cell* dan meningioma *chordoid*, jarang terjadi dan memiliki tampilan mikroskopis yang khas. Varian derajat I yang disebutkan sebelumnya juga dapat memenuhi syarat untuk diagnosis meningioma atipikal jika kriteria mikroskopis terpenuhi (Tabel 2.2).^{19,20,57}

a. Meningioma Atipikal

Meningioma atipikal didiagnosis berdasarkan adanya kriteria histologis yang mendukung dan berhubungan dengan meningkatnya angka rekurensi 5-tahun walaupun telah dilakukan *gross total resection* (GTR).⁵⁷ Kriteria yang paling umum yang mendukung penentuan meningioma WHO derajat 2 adalah adanya setidaknya fokus aktivitas mitosis yang meningkat, yang ditentukan oleh ambang batas setidaknya ada 4 mitosis yang diidentifikasi per 10 lapang pandang berkekuatan tinggi (400×/0,16 mm²) atau setidaknya 2,5 mitosis per milimeter persegi (Tabel 2.2; Gambar 2.14).^{19,20,57}





Gambar 2.14 Meningioma atipikal dengan peningkatan aktivitas mitosis.²⁰

Jaringan tumor meningioma yang menginvasi ke dalam parenkim otak dapat ditetapkan sebagai suatu WHO derajat II. Invasi ini didefinisikan sebagai tonjolan sel meningioma seperti protusi “*tongue-like*” yang tidak di luar sawar pia-gliar, yang sering kali disertai dengan gliosis reaktif. Penanda imunohistokimia seperti *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) dapat dipakai untuk memperkuat bukti bahwa terdapat intervensi tumor ke parenkim otak. Perluasan tumor di sepanjang ruang Virchow-Robins tidak cukup untuk menegaskan diagnosis. Invasi otak sering terlihat pada meningioma dengan ciri-ciri derajat tinggi lainnya.^{19,20,65}

Klasifikasi meningioma atipikal dapat didasarkan adanya tiga dari lima kriteria histologis, antara lain: hiperselularitas, pembentukan formasi *small-cell*, makronukleolus, hilangnya pola pertumbuhan melingkar atau fasikular, dan nekrosis tumor spontan (Tabel 2.2). Hiperselularitas bersifat subyektif, biasanya terdiri dari lebih 53 nukleus per lapang pandang besar. Pembentukan formasi *small-cell* ditandai dengan rasio nukleus: sitoplasma yang tinggi, dengan inti yang menyerupai limfosit. Makronukleolus terlihat jelas pada pembesaran 100× berbeda dengan nukleolus meningioma yang biasanya tidak mencolok. Hilangnya pola pertumbuhan melingkar atau fasikular ke pertumbuhan seperti lembaran atau tanpa pola. Nekrosis spontan dimanifestasi sebagai fokus mikroskopis yang tidak teratur dan menunjukkan usia (Gambar 2.15).^{19,57} Mengidentifikasi area nekrosis yang luas, akut, dan histologis dalam meningioma harus melihat juga riwayat medis pasien apakah



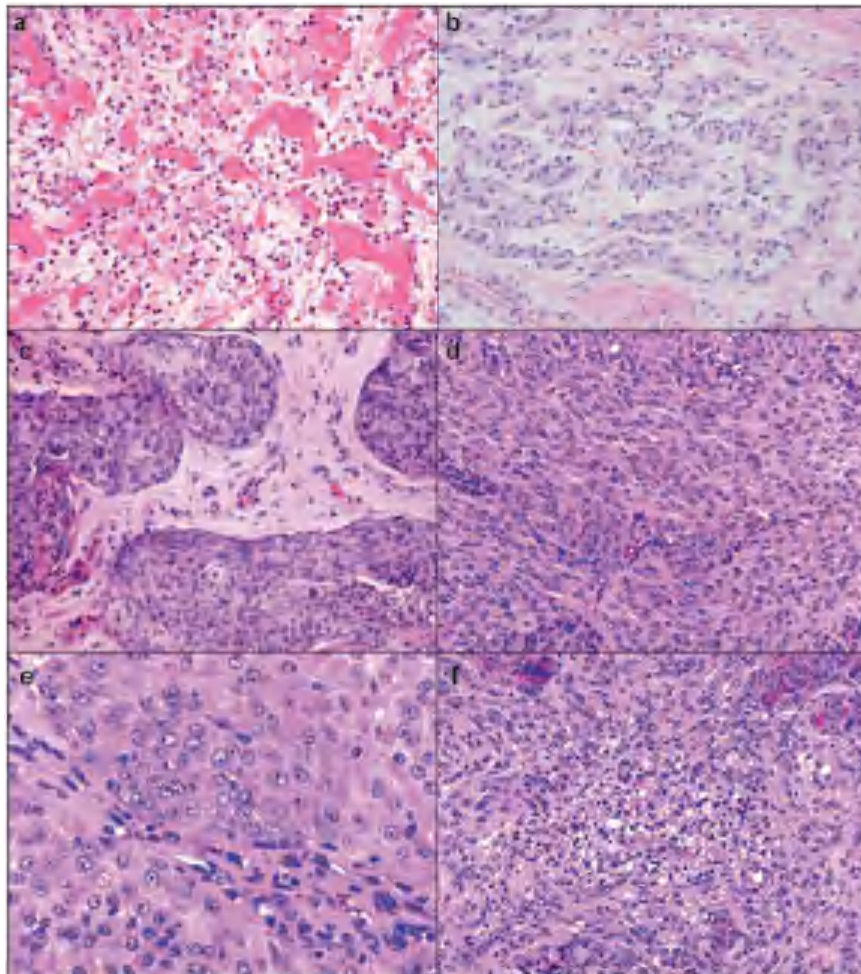
pernah dilakukan prosedur pra operasi seperti embolisasi atau radiasi. Meningioma yang masih hidup yang berdekatan dengan nekrosis mungkin tampak atipikal secara sitologis dan memiliki aktivitas mitosis yang lebih sering.^{57,66}

Diperlukan kehati-hatian dalam menetapkan klasifikasi WHO derajat 2 atau 3 hanya berdasarkan temuan di area tersebut. Sebagai catatan, ada saran bahwa kehadiran satu atau dua fitur histologis atipikal pada meningioma WHO derajat I dapat dikaitkan dengan peningkatan angka kekambuhan atau progresivitasnya.⁶⁷

b. Meningioma *Clear Cell*

Varian meningioma yang langka ini memiliki kecenderungan pada fossa posterior dan kanal spinalis, sering terjadi pada pasien usia muda dan dapat dikenali dari tampilan mikroskopisnya yang khas.^{19,20} Meningioma *clear cell* membentuk lembaran sel dengan sitoplasma yang melimpah dan tampak jernih akibat akumulasi glikogen intrasitoplasma (Gambar 2.15(a)).⁶⁸ Hal ini dapat dilihat melalui pewarnaan PAS, yang dapat bervariasi karena pemrosesan jaringan. Jenis ini juga menampilkan deposisi atau hialinisasi kolagen perivaskular dan interstisial yang prominen, yang ditandai pada pewarnaan *trichrome*. Sel-sel meningotelial menunjukkan sitologi yang pucat, dengan pembentukan lingkaran dan badan psammoma yang tidak mencolok.^{19,20,57} Secara biologis, tumor ini bersifat agresif dikarenakan sesekali terjadi *seeding* pada cairan serebrospinal. Mutasi SMARCE1 dijelaskan pada kasus familial dan sporadis, dan hilangnya ekspresi SMARCE1 yang terdeteksi oleh imunohistokimia dapat menjadi penanda yang sensitif untuk meningioma *clear cell*.⁶⁹





Gambar 2.15 Meningioma WHO derajat II. (a) Meningioma *Clear cell*; (b) Meningioma *Chordoid*; (c) Invasi parenkim otak; (d) Pertumbuhan sedikit pola (*pattern-less*); (e) Makronukleolus; (f) Nekrosis.⁵⁷

c. Meningioma *Chordoid*

Meningioma *chordoid* dikenal dengan kemiripannya yang mencolok dengan *chordoma*, ditandai dengan adanya lobulus, trabekula, dan sel tunggal di dalam stroma basofilik, *mucinous*, atau *myxoid* yang melimpah (Gambar 2.15(b)).⁷⁰ Sel-sel meningioma dapat menunjukkan vakuolasi sitoplasma, yang mengingatkan pada sel-sel "*physaliferous*" yang terlihat pada *chordoma*. Fokus yang menunjukkan fitur

elial atau transisi yang lazim yang ada dapat membantu diagnosis.^{19,57} Dalam kasus yang jarang, peradangan kronis dan sel plasma berlimpah terdapat dengan *Castleman disease* dan anemia.^{19,20,71}

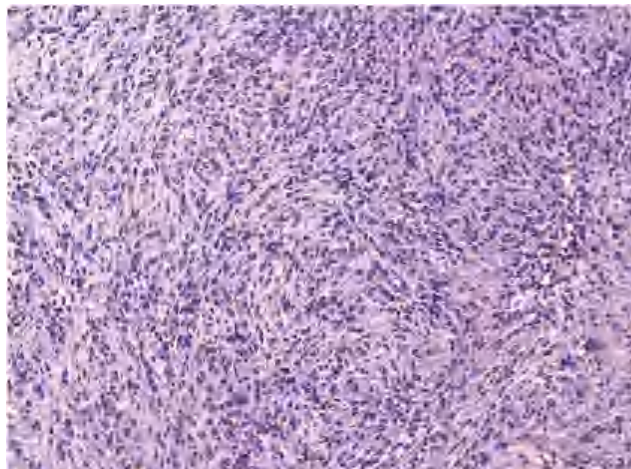


2.5.3 Meningioma WHO derajat III

Kelompok tumor ganas ini ditandai dengan peningkatan risiko kekambuhan yang nyata dan penurunan kelangsungan hidup secara keseluruhan bila dibandingkan dengan jenis meningioma lainnya. Ada tiga entitas yang dikenali: meningioma anaplastik (ganas), meningioma rhabdoid, dan meningioma papiler.

a. Meningioma Anaplastik/Malignan

Meningioma anaplastik menyumbang 1-3% dari semua meningioma dan ditandai dengan sitologi anaplastik yang nyata menyerupai karsinoma, melanoma, atau sarkoma yang tidak berdiferensiasi. Seringkali tumor ini tidak terdiferensiasi dengan baik sehingga sulit untuk membedakan tumor ini sebagai meningioma tanpa pemeriksaan imunohistokimia tambahan untuk mengkonfirmasi. ^{19,65} Ambang batas untuk aktivitas mitosis yang meningkat secara nyata adalah cara untuk mengidentifikasinya, setidaknya ada 20 mitosis per 10 bidang berkekuatan tinggi (400×/0,16 mm²) berturut-turut atau setidaknya 12,5 mitosis per mm². Fitur-fitur ini dapat diidentifikasi baik secara fokus maupun ekstensif. ^{18,19,20,57} Meningioma anaplastik sering kali memiliki indeks proliferasi Ki67 yang tinggi, nekrosis tumor yang sering dan invasi otak, serta diferensiasi epitel atau mesenkim fokal, yang dapat mempersulit diagnosis. Riwayat meningioma sebelumnya di lokasi yang sama, yang didukung oleh bukti imunohistokimia atau genetik, biasanya diperlukan (Gambar 2.16). ¹⁹

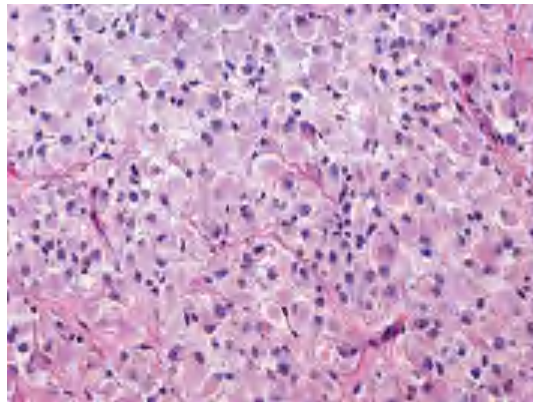


r 2.16 Meningioma Anaplastik (Malignan) dalam pewarnaan H&E, tampak aktivitas mitosis tinggi dan ditandai dengan sel-sel atipikal. ¹⁹



b. Meningioma Rhabdoid

Varian lain yang jarang terjadi adalah adanya morfologi rhabdoid pada sel meningeal. Hal ini ditandai dengan inti yang eksentrik dan sitoplasma yang padat eosinofilik dan berbentuk bulat (Gambar 2.17). Sitoplasma mengandung inklusi paranuklear, melingkar, dan berfilamen, yang dapat diidentifikasi dengan mikroskop elektron. Sebagian besar meningioma dengan morfologi rhabdoid yang berkembang dengan baik juga memiliki ciri-ciri keganasan lainnya, termasuk peningkatan aktivitas mitosis, anaplasia sitologi, dan nekrosis.^{19,57,72} Namun alternatif lainnya, meningioma dengan morfologi rhabdoid mungkin tidak memiliki fitur histologis keganasan lainnya, seperti memiliki aktivitas mitosis yang rendah. Pada kondisi lain, fitur rhabdoid mungkin hanya ada secara fokus. Meningioma semacam itu tampaknya bersifat kurang agresif sebagai suatu kelompok keganasan.⁷³ Klasifikasi WHO 2021 tidak menyarankan penetapan derajat III hanya berdasarkan fitur rhabdoid jika hal ini ditemukan secara fokal, atau tidak memiliki fitur keganasan lainnya.^{8,9,57}



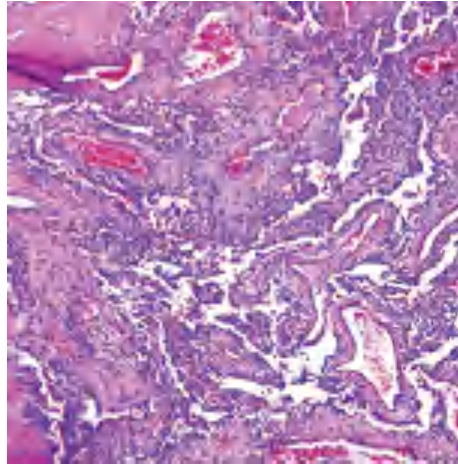
Gambar 2.17 Meningioma Rhabdoid, ditandai dengan inti yang bergeser secara eksentrik dan inklusi globular eosinofilik paranuklear yang menonjol (pewarnaan H&E).¹⁹

c. Meningioma Papiler

Selularitas dari tumor ini ditandai dengan pola papiler atau, lebih tepatnya, pola pseudo-papiler, yang dihasilkan dari sel tumor yang tidak homogen dengan adhesi sitif dipertahankan pada pembuluh darah berdinding tipis yang memberikan arti papiler perivaskular atau *pseudorosette* (Gambar 2.18). Tumor ini sering asi otak dan tulang dan mungkin menampakkan metastasis ektrakranial.⁷⁴ s meningioma papiler hanya dapat ditegakkan jika terdapat dominasi pola



struktural ini pada tumor. Pembuluh darah bisa menunjukkan dinding yang terhialinisasi, dan aktivitas mitosis sering kali bervariasi.^{19,57} Namun, kehadiran fokal struktur papiler tanpa adanya fitur keganasan lainnya tidak cukup untuk penentuan sebagai WHO derajat III, seperti halnya pada meningioma rhabdoid.^{8,9,57}



Gambar 2.18 Meningioma papiler dengan perivaskuler *rosettes* dan formasi papiler.²⁰

2.6 Pertumbuhan dan Tumorigenesis

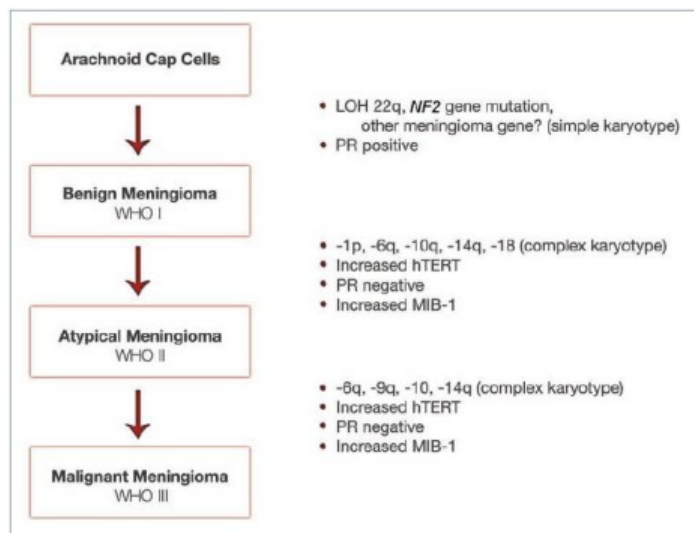
Pertumbuhan dan tumorigenesis dari meningioma tentunya tidak lepas dari peranan aktivitas biologi molekuler bahkan berkorelasi dengan derajat keganasannya. Kelainan genetik, terutama hilangnya heterozigositas/*lost of heterozygosity* (LOH) dari kromosom 22 dan mutasi gen NF2, memainkan peran penting dalam tumorigenesis meningioma. Kontribusi radiasi, pengaruh hormonal terutama hilangnya reseptor progesteron telah disinggung sebelumnya. Kaskade inflamasi, yang dimediasi oleh *Cyclooxygenase-2* (COX-2) juga telah dieksplorasi dalam berbagai riset berperan dalam perkembangan meningioma.²⁰ Tumorigenesis/pertumbuhan meningioma juga dipengaruhi oleh implikasi yang dimediasi oleh onkogen atau faktor pertumbuhan/*growth factor*, antara lain *epidermal growth factor* (EGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *insulin-like growth factor* (IGF).⁷⁵ Secara imunohistokimia, pewarnaan untuk reseptor progesteron dan

MIB-1 (Ki-67) dapat membantu dalam membedakan antara tumor yang hilangnya reseptor progesteron berkorelasi dengan derajat tumor meningioma yang tinggi, dan indeks pelabelan MIB-1 yang lebih tinggi secara konsisten isi dengan kekambuhan meningioma.⁷⁶



2.6.1 Perubahan Kromosom

Salah satu tumor pertama yang diteliti untuk mengetahui kelainan genetik adalah meningioma dan telah terungkap temuan yang konsisten dari waktu ke waktu. Awalnya dianalisis dengan pewarnaan Giemsa, kemajuan seperti *fluorescence in situ hybridization* (FISH) dan kariotipe spektral telah memberikan wawasan yang lebih dalam. Kelainan kromosom 22, terutama LOH atau penghapusan parsial, lazim terjadi pada semua jenis meningioma. Meningioma terkait NF2 selalu menunjukkan kelainan ini, sementara sekitar setengah dari kasus sporadis juga demikian. Kelainan kromosom 1 berkorelasi dengan perilaku tumor yang agresif. Umumnya, meningioma derajat tinggi menunjukkan lebih banyak penyimpangan kariotipe, termasuk hilangnya 1q, 6q, 10p, 10q, 14q, dan 18q (Gambar 2.20). Pemahaman genetik ini membantu dalam mengkaraktirasi subtype meningioma dan memprediksi perilaku tumor.^{20,76}



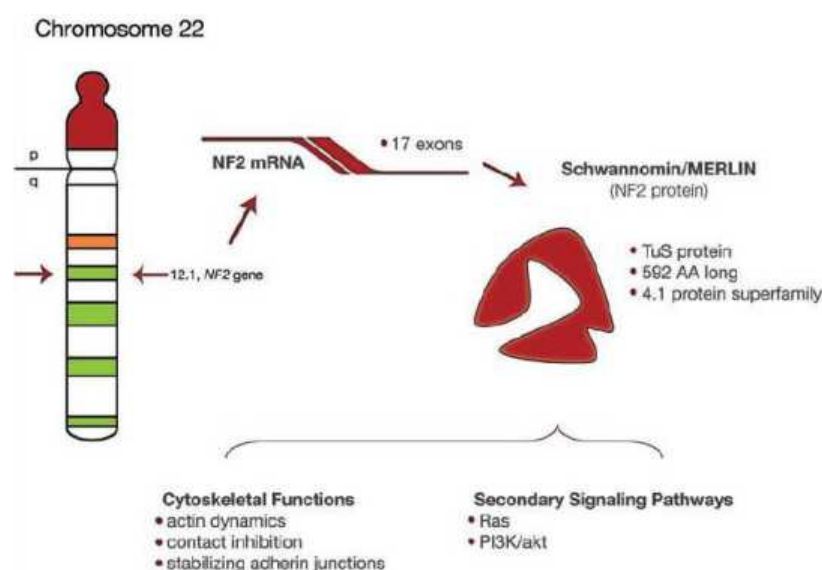
Gambar 2.19 Faktor yang memengaruhi progresi tumor meningioma.²⁰

a. Kromosom 22

Kelainan kromosom 22, khususnya yang terkait dengan gen NF2, sangat terkait dengan meningioma. Pasien NF2, yang ditandai dengan schwannoma akustik bilateral, juga mengalami meningioma, yang melibatkan gen penekan tumor/*tumor suppressor* (TuS) NF2 yang terletak pada kromosom 22q12.1 (Gambar 2.21).^{19,20,37} NF2 mengkode protein schwannomin/merlin, yang terkait dengan fungsi sitoskeletal dan pensinyalan seperti Ras. Mutasi pada NF2 menyebabkan merlin tidak



berfungsi, mengurangi adhesi sel dan meningkatkan tumorigenesis.⁷⁶ Mutasi gen NF2 bervariasi di antara sub tipe meningioma, dengan tipe fibroblastik dan transisi menunjukkan frekuensi yang lebih tinggi.⁷⁷ Meskipun mutasi NF2 kemungkinan berkontribusi pada tumorigenesis, perannya dalam perkembangan tumor masih kurang jelas. Penelitian lebih lanjut mencari gen TuS tambahan pada kromosom 22 untuk menjelaskan perbedaan antara mutasi NF2 dan LOH kromosom 22, yang melibatkan kandidat potensial lainnya dalam perkembangan meningioma. Eksperimen in vivo menunjukkan bahwa kehilangan merlin saja mungkin tidak cukup untuk pembentukan meningioma, yang mengindikasikan adanya proses tumorigenesis multifaktorial.⁷⁸



Gambar 2.20 Skematik dari kromosom 22 menampung gen NF2 yang mengkode untuk protein TuS schwannomin/merlin.²⁰

b. Kromosom 1

Delesi lengan pendek kromosom 1 merupakan perubahan kedua yang paling sering terdeteksi pada analisis sitogenetik meningioma (setelah anomali kromosom 22).⁷⁹ Menurut penelitian FISH yang menunjukkan monosomi 1p pada 70% meningioma atipikal dan hampir 100% meningioma anaplastik, hal ini mengindikasikan adanya korelasi antara hilangnya kromosom 1p dengan perkembangan meningioma.



1p juga berkorelasi dengan kekambuhan tumor; tingkat kekambuhan 30% dengan hilangnya 1p tetapi hanya 4,3% ketika 1p dipertahankan.⁸⁰ Mengetahui gen mana pada lengan 1p yang menghasilkan efek klinis pada tumor,

tetapi penelitian telah mengidentifikasi alkali fosfatase sebagai penekan tumor yang mungkin yang lokasinya pada kromosom 1p (1p34 → 1p36.1) dan hilangnya fungsi berkorelasi dengan meningioma derajat tinggi.^{76,80}

c. Abnormalitas Kromosom Lainnya

Perkembangan meningioma dan karakteristik histologis terkait dengan berbagai kelainan sitogenetik. Ini termasuk kromosom sentripetal atau kromosom lingkaran, hilangnya lengan kromosom 1p, 6q, 7, 9p, 10, 14q, 18q, 19 atau 20, dan penambahan/amplifikasi kromosom 1q, 9q, 12q, 15q, 17q, atau 20q.^{20,80} Mekanisme yang tepat yang mendasari perubahan ini untuk mendorong perkembangan tumor masih belum jelas, tetapi kromosom tertentu dikaitkan dengan tingkat jinak, atipikal, dan anaplastik. Sebagai contoh, meningioma jinak sering kali mengalami delesi 14q, sedangkan meningioma anaplastik sering kali menunjukkan perubahan pada gen *cell-cycle checkpoint* pada kromosom 9p. Perubahan genetik ini berdampak pada kelangsungan hidup pasien, dengan delesi yang menyebabkan waktu kelangsungan hidup yang lebih pendek. Selain itu, perubahan jumlah kromosom, seperti hipodiploidi atau hiperdiploidi, dikaitkan dengan karakteristik tumor yang agresif. Ketidakstabilan mikrosatelit dan profil genetik yang berbeda pada meningioma sporadis, familial, yang disebabkan oleh radiasi, dan meningioma pediatrik menunjukkan asal-usul tumor yang beragam dan dapat menjelaskan sifat yang lebih agresif pada kasus-kasus tertentu. Memahami perbedaan genetik ini sangat penting untuk menyesuaikan pendekatan pengobatan dan meningkatkan hasil.^{20,76}

2.6.2 Onkogen

Meningioma pada manusia ditandai dengan peningkatan ekspresi onkogen *c-sis* dan *c-myc*.⁸¹ Demikian pula, onkogen *Ha-ras* dan *c-mos* yang jarang terjadi memiliki aktivasi yang lebih tinggi pada individu dengan tumor intrakranial, termasuk meningioma, dibandingkan dengan pasien yang sehat.⁷⁶ Telah dikemukakan bahwa gen pengatur transkripsi nuklear *c-myc* dan *c-fos* secara normal berada di bawah penekanan tumor, yang hilang pada meningioma. Hal ini didukung oleh lebih terjadinya ekspresi *messenger* RNA protoonkogen untuk *c-myc* dan *c-fos* meningioma.⁸¹ Mutasi pada gen TuS *TP53* telah dianggap sebagai penanda yang mendukung untuk transformasi ganas meningioma, dan protoonkogen *bcl-2* juga



berkorelasi dengan meningioma derajat tinggi.⁷⁶ Selain itu, ekspresi onkogen *ROS1* untuk reseptor tirosin kinase sering ditemukan pada meningioma, yang mengindikasikan bahwa hal tersebut mungkin berperan dalam asal mula tumor ini.⁸² Meskipun tidak ada satu pun onkogen yang secara langsung terlibat dalam perkembangan meningioma, ada kemungkinan bahwa satu atau beberapa onkogen yang telah disebutkan sebelumnya akan berkontribusi pada proses ini.⁷⁶

2.6.3 Faktor-faktor Pertumbuhan

a. *Epidermal Growth Factor (EGF)/Transforming Growth Factor- α (TGF- α)*

Epidermal growth factor receptor (EGFR) fungsional lazim ditemukan pada meningioma manusia, terlepas dari sub tipe histopatologis atau tingkat tumor (Tabel 2.3). Meskipun EGFR tidak ada pada meningen normal manusia dan tikus dewasa, EGFR ada pada meningen tikus neonatal, yang menunjukkan adanya peran dalam perkembangannya. Sel meningioma yang dikultur juga mengekspresikan EGFR.⁸³ *Transforming growth factor- α (TGF- α)*, agonis EGFR, ditemukan pada meningioma dari pasien manusia. Tumor rekuren menunjukkan peningkatan ekspresi TGF- α , meskipun secara histologis jinak.⁸⁴ Paparan EGF mengaktifkan proliferasi sel dan jalur sintesis DNA dalam kultur meningioma. Pengobatan antagonis *calcium channel blocker* dapat menghambat jalur transduksi sinyal yang dimediasi EGF dan pertumbuhan sel selanjutnya baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Temuan ini menyiratkan implikasi terapeutik potensial dari penargetan pensinyalan EGFR dalam pengobatan meningioma.^{83,85}

b. *Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)*

Sebagian besar meningioma mengekspresikan *platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)* (Tabel 2.3), yang merangsang proliferasi dan sintesis DNA melalui aktivasi onkogen *c-fos*. *Platelet-derived growth factor (PDGF)* diproduksi oleh meningioma, mendorong sintesis DNA. Penelitian mengungkapkan adanya PDGF dalam media yang dikondisikan berasal dari meningioma, merangsang pertumbuhan pada sel meningioma dan neuroblastoma. Efek autokrin ini dapat diblokir oleh antibodi khususnya yang langsung ke PDGF-BB. Ekspresi berlebihan dari faktor pertumbuhan seperti PDGF dapat mengganggu pertumbuhan melalui siklus autokrin, yang proliferasi sel tumor. Bidang penelitian ini menawarkan harapan untuk



terapi sistemik yang menargetkan reseptor faktor pertumbuhan untuk mengekang perkembangan meningioma.^{83,86}

c. *Fibroblast Growth Factor* (FGF)

Reseptor FGF serta protein FGF telah ditemukan pada semua meningioma yang diteliti (Tabel 2.3). Seperti faktor pertumbuhan lain yang dibahas dalam topic ini, FGF telah dilaporkan dapat menstimulasi proliferasi sel dan sintesis DNA pada kultur meningioma manusia.⁸³

d. *Insulin-Like Growth Factor* (IGF) dan Somatostatin

Pasien dengan akromegali memiliki insiden meningioma yang lebih tinggi daripada populasi umum. Reseptor IGF I dan II telah ditemukan pada meningioma (Tabel 2.3). Tujuh puluh tujuh persen meningioma yang diteliti positif untuk IGF-I (30/39) dan 11/16 (69%) positif untuk IGF-II (Tabel 2.3).⁸³ Glick *et al* pertama kali menunjukkan bahwa meningioma pada media *serum-free* menunjukkan peningkatan pertumbuhan dengan adanya insulin.⁸⁷

Reseptor somatostatin terdapat pada meningioma dengan kepadatan yang tinggi, dan penambahan somatostatin secara *in vitro* menghambat proliferasi sel meningioma.⁸³ Schulz *et al* menunjukkan bahwa 73% (29/40) meningioma positif untuk reseptor somatostatin sub tipe sst2A. Sebaliknya, semua reseptor somatostatin lainnya tercatat menampilkan pewarnaan yang lemah dan sporadis.⁸⁸ García-Luna *et al* melaporkan penggunaan klinis *octreotide*, agonis somatostatin kerja panjang, pada tiga pasien dengan meningioma yang tidak dapat dioperasi. Temuannya adalah adanya perbaikan gejala secara subyektif tetapi tidak ada perubahan ukuran meningioma berdasarkan pengukuran *computed tomography* (CT). Laporan ini menunjukkan keamanan *octreotide* tetapi terlalu kecil untuk menarik kesimpulan yang berarti.⁸⁹

e. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)

Meningioma mensekresikan VEGF (Tabel 2.3), dengan reseptor VEGF yang terletak pada pembuluh darah intratumoral.^{11,12,14,15,20,83} Banyak ma yang mengekspresikan protein VEGF atau VEGFr, yang terlibat dalam peritumoral dan angiogenesis. Sementara beberapa penelitian unkan VEGF dengan tingkat meningioma, penelitian lain tidak menemukan



hubungan.^{20,83} Peningkatan *hypoxia inducible factor-1* (HIF-1) dan VEGF diamati pada meningioma yang mengalami embolisasi, menunjukkan fungsi alternatif di luar angiogenesis, yang mungkin merangsang pertumbuhan tumor secara autokrin.⁹⁰ Meskipun peran yang tepat dari VEGF pada meningioma masih belum jelas, keterlibatannya dalam berbagai jalur menggarisbawahi signifikansinya sebagai target terapeutik yang potensial.^{20,83} Peran VEGF dalam proses angiogenesis meningioma secara rinci akan dijelaskan peneliti dalam topik selanjutnya.

Tabel 2.3 Ekspresi faktor pertumbuhan dan reseptornya dalam meningioma.^{20,83}

Growth Factor	Positive	Total	Percent
EGF	404	542	75
PDGF	178	180	99
FGF	16	16	100
FGFr	41	43	95
IGF I	30	39	77
IGF II	11	16	69
VEGF	180	233	77
VEGFr	2	3	67

2.7 Vaskularisasi dan Angiogenesis pada Meningioma

Meningioma, meskipun biasanya jinak, menimbulkan tantangan yang rumit bagi ahli bedah karena hubungannya dengan pembuluh darah otak. Vaskularisasi tumor ini memengaruhi kesulitan pembedahan, preservasi korteks di sekitarnya, dan luaran jangka panjang pasien. Angiogenesis di dalam dan di sekitar tumor merupakan target terapi potensial di masa depan. Dokter bedah harus mencari cara untuk meminimalkan risiko invasif dan prosedural sambil menggunakan tes diagnostik terbaik untuk menilai suplai pembuluh darah tumor. Hal ini penting untuk merencanakan dan melaksanakan reseksi yang berhasil.¹¹



2.7.1 Suplai Vaskuler

Meningioma terutama menerima suplai pembuluh darah dari cabang meningeal *internal carotid artery* (ECA), meskipun sekitar 60% juga mendapatkan suplai dari

sirkulasi pial. Ini adalah informasi yang sangat penting untuk dipahami sebelum melakukan reseksi. Meningioma konveksitas frontal dan daerah *falcine* biasanya disuplai oleh *middle meningeal artery* (MMA), yang mungkin terlihat membesar dan berliku-liku di dekat tumor. Memahami suplai pembuluh darah sangat penting karena dapat memengaruhi pendekatan dan strategi untuk reseksi tumor.^{11,20}

Tumor di *olfactory groove* atau planum sphenoidale menerima suplai dari cabang anterior MMA dan cabang *internal carotid artery* (ICA) seperti arteri etmoidal anterior/posterior. Segmen kavernosus ICA juga dapat memperdarahi melalui cabang-cabang kecil. Tumor parasellar disuplai oleh arteri hipofise ICA. Tumor *sphenoid wing* terutama mendapat suplai dari MMA, tetapi juga diperdarahi oleh cabang *recurrent* dari arteri oftalmikus, yang melewati fissura orbita superior. Meningioma infratentorial memiliki tantangan vaskularisasi, menerima pasokan darah dari ketiga sistem arteri. Dura anterior foramen magnum disuplai oleh sifon karotis, *ascending pharyngeal artery*, dan cabang-cabang MMA. Di bagian posterior, *occipital artery* dan cabang *vertebral artery* menyuplai darah. Meningioma apeks petrosa dapat memperoleh darah dari *ascending pharyngeal artery* dan cabang ICA, sedangkan meningioma petrosa lateral dapat menggunakan cabang MMA. Meningioma clival sering kali memiliki arteri meningeal yang abnormal dari ICA yang besar. Meningioma tentorial berkaitan dengan trunkus meningohipofisis yang membesar dan arteri tentorial.^{11,20}

Meningioma yang diperdarahi dari vaskularisasi pial menjadi faktor penting dalam pertumbuhan dan agresivitas tumor. Tumor dengan suplai darah pial yang signifikan menimbulkan tantangan dalam pembedahan, meningkatkan risiko invasi pial, dan meningkatkan kemungkinan defisit neurologis pasca operasi, terutama di area yang *eloquent*.¹¹ Selain itu, tumor ini dapat menunjukkan lebih banyak edema peritumoral dan tingkat kekambuhan yang lebih tinggi.⁹¹

2.7.2 Angiogenesis

Kemampuan untuk membentuk pembuluh darah baru sangat penting untuk pial. Tanpa kemampuan ini, tumor neoplasma-telah dilaporkan bahwa tumor tidak dapat tumbuh lebih dari 1-2 mm. Tanpa kemampuan ini, yang melibatkan "*angiogenic switch*" - mutasi atau kombinasi mutasi yang memungkinkan pertumbuhan neovaskular yang tidak terkontrol. Angiogenesis terjadi melalui salah satu dari dua mekanisme: (1)

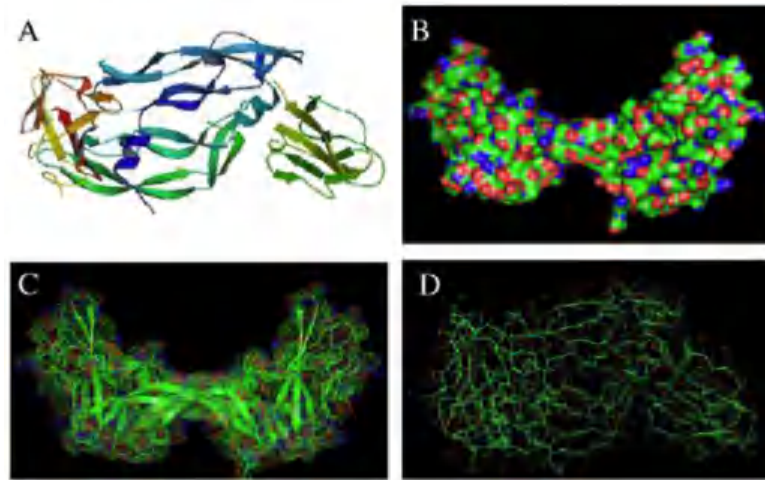


vaskulogenesis, di mana sel endotel berdiferensiasi dan terbentuk menjadi tubulus, dan (2) angiogenesis, di mana pembuluh darah yang sudah ada membelah atau bertunas untuk membuat pembuluh darah baru. Kedua proses ini terlibat dalam pengembangan pembuluh darah normal selama embriogenesis, dan keduanya terlibat dalam neoplasia. Konsentrasi pembuluh darah kecil dan abnormal ini pada bagian jaringan disebut sebagai *microvessel density* (MVD). Ada sejumlah penanda molekuler yang terlibat dalam embriogenesis fisiologis dan patologis, termasuk VEGF, PDGF, FGF, dan *placental growth factor* (PIGF).^{10,11,12,15,16,91} VEGF merupakan faktor pertumbuhan yang paling banyak dipelajari sehubungan dengan vaskularisasi meningioma dan subjek yang terfokus dalam pembahasan di topik ini.

a. Aktivitas Biologi VEGF

Secara biologi, VEGF adalah mitogen yang kuat (ED_{50} 2-10 pM) untuk sel endotel mikro- dan makrovaskular yang berasal dari arteri, vena, dan limfatik, tetapi tidak memiliki aktivitas mitogenik yang konsisten dan cukup besar untuk jenis sel lainnya. Denominasi VEGF dikemukakan untuk menekankan kekhususan sel target yang spesifik dan VEGF mempromosikan angiogenesis dalam model *in vitro* tiga dimensi, menginduksi sel endotel mikrovaskuler yang bertemu untuk menginvasi gel kolagen dan membentuk struktur seperti kapiler.¹³ VEGF adalah glikoprotein dimerik yang ada di dalam tubuh manusia dalam empat varian ikatan-121, 165, 189, dan 206 residu asam amino. Varian yang paling relevan untuk meningioma adalah residu 121 dan 165.¹¹ VEGF berikatan dengan salah satu dari dua reseptor, yakni *fms-like-tyrosine kinase* (Flt-1) dan *kinase domain region* (KDR), yang merupakan aktivator tirosin kinase reseptor. VEGF bertindak tidak hanya untuk menstimulasikan proliferasi dan migrasi endotel, tetapi juga untuk meningkatkan permeabilitas pembuluh darah/*vascular permeability factor* (VPF) (Gambar 2.22 dan 2.23).^{11,12,92}





Gambar 2.21 Gambaran struktural dari VEGF. (A) Kumpulan biologikal VEGF; (B) Struktur permukaan VEGF; (C) Struktur tautan VEGF; (D) Struktur pita VEGF.¹¹

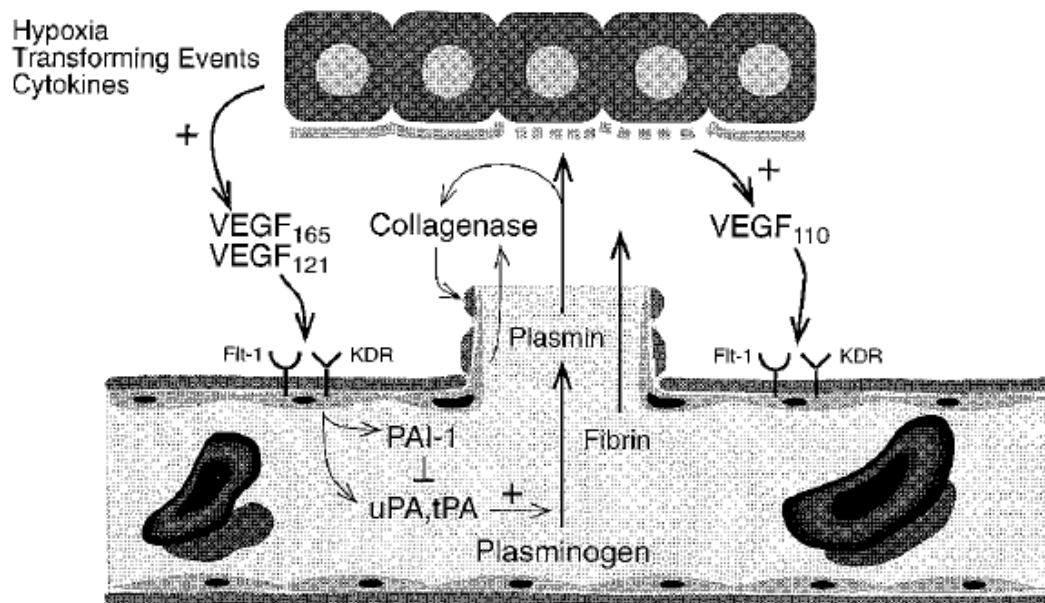
VEGF menstimulasi ekspresi *plasminogen activator* (PA) plasminogen tipe urokinase dan tipe jaringan dan *PA inhibitor 1* (PAI-1) pada sel endotel mikrovaskuler. Dia juga meningkatkan ekspresi *collagenase* interstisial dalam sel endotel vena umbilikalis manusia. Induksi gabungan ini mendorong lingkungan yang prodegradatif, memfasilitasi migrasi dan pertumbuhan sel endotel. PAI-1 berfungsi sebagai pengatur negatif untuk menyeimbangkan proses proteolitik. Selain itu, VEGF mendorong ekspresi reseptor urokinase (uPAR) dalam sel endotel vaskular, sejalan dengan efek proangiogeniknya dengan memediasi invasi seluler dan perombakan jaringan (Gambar 2.23).¹³ VEGF juga dikenal sebagai *vascular permeability factor* (VPF), menginduksi kebocoran pembuluh darah, yang sangat penting untuk angiogenesis pada tumor dan luka. Ini memicu kebocoran protein plasma, yang mengarah pada pembentukan gel fibrin ekstrasvaskular, yang mendukung pertumbuhan sel endotel dan tumor. VEGF dapat menginduksi fenestrasi pada sel endotel, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, bahkan di daerah yang tidak mengalami fenestrasi. Studi pada tikus menunjukkan pembuluh darah yang diinduksi VEGF memiliki diameter dan permeabilitas yang sama dengan albumin seperti pembuluh darah yang diinduksi bFGF, dengan permeabilitas yang lebih tinggi pada kranium dibandingkan kulit

g. Hal ini menunjukkan bahwa lingkungan mikro lokal lebih memengaruhi sifat
1 darah daripada stimulus angiogenik. Studi mengenai peningkatan
ilitas mikrovaskuler sebagai kunci angiogenesis, menghubungkan VPF/VEGF



dengan kebocoran protein plasma.¹³ Dellian *et al* mengukur mikrovaskuler yang diinduksi VEGF, yang menunjukkan sifat-sifat pembuluh darah kondisi *steady-state* bergantung pada lingkungan mikro lokal.⁹³

Efek tambahan dari VEGF pada endotel vaskular adalah stimulasi transpor heksosa. Paparan sel endotel aorta sapi terhadap VEGF atau *tumor necrosis factor-α* (TNF- α) menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam laju transpor heksosa. Kombinasi dari faktor-faktor tersebut memiliki efek aditif. Tindakan ini mungkin memiliki relevansi dengan peningkatan kebutuhan energi selama proliferasi sel endotel atau peradangan.^{13,94} Melder *et al* menunjukkan bahwa VEGF menginduksi ekspresi VCAM-1 dan ICAM-1 pada sel endotel. Induksi ini memfasilitasi adhesi sel *Natural Killer* (NK) yang teraktivasi ke sel endotel melalui interaksi spesifik antara VCAM-1 dan ICAM-1 endotel dengan CD18 dan VLA-4 pada permukaan sel NK. Temuan ini menunjukkan penjelasan potensial untuk adhesi preferensial yang diamati dari sel NK yang diaktifkan IL-2 ke pembuluh darah tumor.⁹⁵



Gambar 2.22 Representasi skematik aktivitas VEGF pada endotel vaskuler.¹³



Efek regulasi VEGF juga menjangkau sel darah yakni potensinya untuk meningkatkan kemotaksis monosit. VEGF juga menginduksi pembentukan koloni pada prekursor granulosit-makrofag yang matur. Efek-efek ini berasal dari reseptor yang ada dalam sel hematopoietik, mulai dari tahap awal seperti

hemangioblas.¹³ Gabrilovich *et al* melaporkan efek penghambatan VEGF pada maturasi sel dendritik, yang sangat penting untuk induksi respons imun. VEGF ditemukan menghambat sel dendritik yang belum matur, yang berpotensi memfasilitasi pertumbuhan tumor dengan menghambat induksi respons imun, yang menunjukkan peran dalam penghindaran imun tumor.⁹⁶

b. Peran VEGF dalam Regulasi Angiogenesis Meningioma

Angiogenesis bergantung pada keseimbangan antara regulator angiogenik dan anti-angiogenik. Di antara yang disebutkan sebelumnya, VEGF telah terbukti memainkan peran penting dalam stimulasi angiogenesis dengan mendorong migrasi, proliferasi, dan pembentukan tabung sel endotel. Peningkatan regulasi VEGF telah ditunjukkan pada meningioma, yang membuktikan perannya sebagai faktor pro-angiogenik bertanggung jawab atas pembentukan edema pada tumor ini.^{10,13,16} Meskipun demikian, terlepas dari vaskularisasi yang lebih banyak yang ditemukan pada tumor derajat tinggi, korelasi antara tingkat histologis dan ekspresi VEGF pada meningioma tidak jelas. Memang, sementara beberapa penulis menemukan peningkatan ekspresi VEGF pada meningioma derajat tinggi,^{12,15} yang lain tidak.^{16,17} Selain itu, data yang kontradiktif mengenai nilai prognostik ekspresi VEGF pada risiko kekambuhan tumor ini telah dilaporkan.^{97,98}

VEGF kemungkinan memberikan beberapa efek mekanistik pada tumor dan otak di sekitarnya dengan cara stimulasi migrasi sel endotel, pembentukan pembuluh darah baru, induksi pertumbuhan pembuluh darah di sekitarnya, dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah sehingga memungkinkan protein dan zat penyebab edema lainnya untuk berdifusi ke dalam jaringan otak.^{11,12,92} Ekspresi VEGF telah berkorelasi kuat dalam beberapa studi histologis dengan *microvessel density* (MVD), yang merupakan penanda pengganti untuk angiogenesis.^{10,11,16} Pembuluh darah tumor secara struktural sangat berbeda dengan pembuluh darah otak, yang biasanya memiliki membran basal yang sangat ketat tanpa permeabilitas terhadap molekul besar. Pembuluh darah tumor berbentuk sinusoidal dengan membran basal yang j atau tidak ada dan sejumlah besar vesikula pinositik untuk mengangkut besar.¹¹

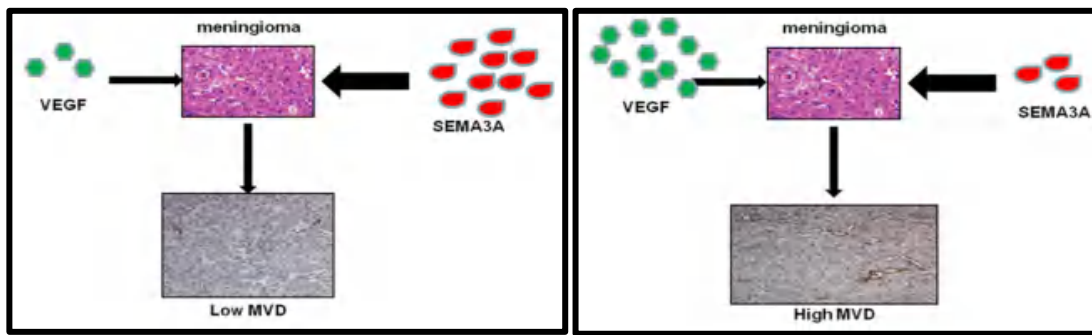


Baru-baru ini telah diperlihatkan bahwa aktivitas pro-angiogenik VEGF dapat diantagonis oleh faktor anti-angiogenik *semaphorin 3A* (SEMA3A). SEMA3A adalah protein pemandu akson yang termasuk dalam kelas 3 *semaphorin* (SEMA). Ini memberikan aksinya melalui pengikatan pada *neuropilin-1* (NRP-1), protein yang awalnya diidentifikasi pada sel saraf tetapi juga diekspresikan pada sel endotel sebagai reseptor trans-membran. Pengikatan SEMA3A ke NRP-1 menyebabkan apoptosis dan penghambatan proliferasi sel endotel.^{10,98,99,100,101} Namun demikian, NRP-1 juga berfungsi sebagai reseptor tambahan untuk VEGF dan memediasi aktivitasnya tanpa adanya reseptor VEGF-R. Selain itu, NRP-1 juga dapat meningkatkan efek pengikatan VEGF ke VEGFR2. Sebagai konsekuensinya, SEMA3A berperilaku sebagai faktor antiangiogenik baik secara langsung, melalui pengikatan pada NRP-1, atau secara tidak langsung, melalui penghambatan kompetitif pengikatan VEGF pada NRP-1.^{10,99,102}

Ekspresi SEMA3A belakangan ini ditunjukkan pada sel neoplastik meningioma manusia, dan telah disarankan untuk bertindak sebagai faktor anti-angiogenik pada neoplasma ini melalui pengikatannya dengan NRP-1. Oleh karena itu, serupa dengan apa yang dilaporkan untuk neoplasma lain, neoangiogenesis pada meningioma mungkin diatur oleh keseimbangan konsentrasi VEGF dan SEMA3A dalam lingkungan mikro tumor dan bukan oleh VEGF saja.^{10,98,103} Dengan demikian, neoangiogenesis akan dihambat atau distimulasi tergantung pada prevalensi VEGF atau SEMA3A dengan rasio yang tinggi antara VEGF dan SEMA3A sebagai prediktor negatif rekurensi (Gambar 2.24).^{10,98}

Akhirnya, ekspresi VEGF pada meningioma tampaknya ditingkatkan oleh *hypoxia-inducible factor 1-alpha* (HIF-1 α) dan EGF, dan dikurangi dengan deksametason, yang dapat dieksploitasi dalam pengembangan strategi terapeutik.^{10,83,90}





Gambar 2.23 MVD pada meningioma terlihat bergantung pada keseimbangan konsentrasi VEGF dan SEMA3A.¹⁰

c. Kuantifikasi Angiogenesis pada Meningioma

Neoangiogenesis dalam jaringan sering kali diukur dengan menggunakan MVD, yang menunjukkan jumlah pembuluh darah per mm². Penilaian ini melibatkan pewarnaan sel endotel pada bagian histologis dengan penanda seperti faktor VIII, CD31, CD34, atau *endoglin*, kemudian menghitungnya di bawah mikroskop cahaya. Variasi metodologis dalam penilaian MVD meliputi sensitivitas penanda, nilai batas, dan teknik penghitungan. Namun, penanda pan-endotel seperti faktor VIII, CD31, atau CD34, yang biasa digunakan dalam studi meningioma, tidak ideal karena penanda ini melabeli pembuluh darah yang baru terbentuk dan yang sudah ada sebelumnya, sehingga memengaruhi akurasi kuantifikasi neoangiogenesis.^{10,12,16}

Perbedaan dalam penelitian tentang neoangiogenesis pada meningioma meluas ke teknik penghitungannya. Menurut konsensus internasional tentang kuantifikasi angiogenesis, bagian yang diwarnai pada awalnya dipindai dengan pembesaran rendah untuk mengidentifikasi area dengan kepadatan pembuluh darah tertinggi (*hot spot*). Penghitungan MVD kemudian dilakukan dalam tiga bidang pembesaran tinggi di dalam *hot spots* ini, dengan nilai rata-rata yang digunakan untuk analisis. Nilai median MVD dalam kelompok yang dianalisis berfungsi sebagai batas untuk membedakan MVD rendah dan tinggi. Pewarnaan ganda untuk penanda endotel dan Ki-67 direkomendasikan untuk menghitung sel endotel yang berkembang biak.^{10,104}



ia

ebutuhan akan oksigen menstimulasi banyak perubahan dalam lingkungan k. Nekrosis tumor, yang mengindikasikan hipoksia yang sedang berlangsung,

dikaitkan dengan tumor derajat yang lebih tinggi, MVD yang lebih tinggi, dan tingkat VEGF yang lebih tinggi.¹¹ HIF-1 α meningkatkan ekspresi VEGF, dan ekspresi HIF-1 yang lebih tinggi dikaitkan dengan kemungkinan rekurensi yang lebih tinggi.^{90,105} *HuR* adalah faktor stabilitas mRNA, yang diregulasi oleh hipoksia. Faktor ini membantu peningkatan ekspresi VEGF dengan mempertahankan mRNA VEGF dan mendorong translokasi sitoplasma.¹⁵ Hal yang lebih lanjut mendukung gagasan bahwa meningioma bergantung pada hipoksia adalah temuan dimana meningioma yang mengalami embolisasi memiliki ekspresi HIF-1 α yang meningkat secara signifikan.⁹⁰ Dengan demikian, hipoksia mendorong angiogenesis melalui efeknya terhadap ekspresi VEGF dan mediator lainnya.¹⁰⁶

e. Faktor Lainnya

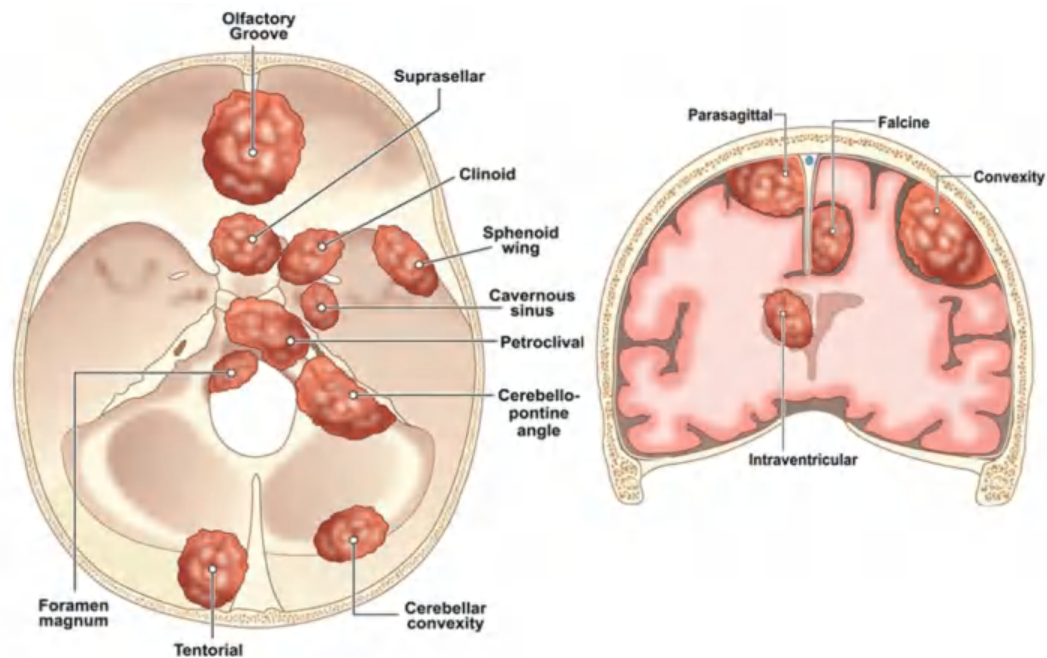
Caveolin-1 (cav-1) adalah mediator molekuler lain yang telah menunjukkan hubungan dengan angiogenesis. Barresi *et al* menemukan bahwa tumor dengan ekspresi cav-1 yang tinggi memiliki MVD yang lebih banyak dan cenderung lebih tinggi derajatnya dibandingkan dengan tumor dengan ekspresi cav-1 yang rendah atau tidak ada.¹⁰⁷ *Endothelin-1* (ET1) juga menunjukkan hubungan dengan angiogenesis dan diekspresikan lebih tinggi pada meningioma derajat tinggi. Boldrini *et al* menemukan bahwa ekspresi ET-1 berkorelasi dengan MVD.¹⁰⁸ *Granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) juga telah terlibat dalam peningkatan aktivitas proliferasi dan vaskularisasi.¹⁰⁹ Meskipun VEGF memainkan peran utama dalam angiogenesis meningioma dan merupakan faktor yang paling banyak dipelajari, faktor-faktor yang baru ditemukan ini juga merupakan target terapi yang layak untuk pengembangan di masa depan.

2.8 Distribusi Lokasi Meningioma

Meningioma sebagian besar berada di supratentorial, sering ditemukan di sepanjang konveksitas. Sekitar 17-25% terjadi di frontobasal, dengan sekitar 10% terletak di fossa posterior. Lokasi frontobasal yang umum termasuk *olfactory groove*,



men sellae, daerah parasellar, dan tulang petrosus. Secara histologis sebagian meningioma adalah jinak. Kasus multisentrik jarang terjadi (1-10%), biasanya pada pasien yang lebih muda, dan sering kali terbatas pada satu sisi otak. Selain itu, jarang terjadi, dapat terjadi pada meningioma jinak atau ganas.²⁰



Gambar 2.24 Ilustrasi distribusi lokasi meningioma.¹¹¹

Ogasawara *et al* dalam penelitiannya mengungkapkan persentasi letak meningioma lebih detail, yakni: konveksitas (20-37%); parasagital (13-22%) (termasuk meningioma *falcine* (5%)); daerah spinal (7-12%); *skull base* (43-51%); frontobasal (10-20%); *sphenoid wing* dan *medial cranial fossa* (9-36%); fossa posterior (6-15%); tentorium cerebelli (2-4%); konveksitas cerebellum (5%); *cerebellopontine angle* (2-11%); foramen magnum (3%); dan *petroclival* (<1%); intraventrikel (1-5%); orbital (<1-2%); dan lokasi ektopik (<1%).¹¹⁰

Data lain diungkapkan oleh Gunadi *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 %).¹¹²

Meningioma derajat I lebih mungkin ditemukan di dasar tengkorak (*skull base*), sedangkan meningioma derajat yang lebih tinggi lebih mungkin ditemukan di daerah konveksitas, parasagital, *falcine*, *torcular*, dan intraventrikular. Beberapa meningioma dan tanpa kelainan NF2 masing-masing terdapat pada 1% dan 4%¹¹³ Karena karakteristik lokasi meningioma seperti ini sehingga pencitraan rontgen puni sering kali cukup untuk mendiagnosisnya.



2.9 Pencitraan Meningioma

Selama beberapa dekade, teknik pencitraan anatomi yang ditingkatkan dengan kontras seperti pada *magnetic resonance imaging* (MRI) dan *computed tomography* (CT) secara rutin digunakan untuk menggambarkan luasnya meningeoma, perencanaan pengobatan, dan tindak lanjut setelah pengobatan, terutama untuk mendeteksi kekambuhan meningeoma. Meningeoma biasanya ditemukan melalui pemindaian CT atau MRI, sering kali secara tidak sengaja selama pemindaian yang tidak terkait dengan gejala neurologis. Namun, pencitraan standar tidak memiliki karakteristik yang tervalidasi untuk membedakan subtype dan tingkatan meningeoma secara efektif. Membedakan antara meningeoma derajat I dan II sangat menantang tetapi sangat penting untuk penilaian awal yang akurat. Mengembangkan metode yang dapat diandalkan untuk membedakan antara tingkatan ini akan secara signifikan meningkatkan proses diagnostik dan meningkatkan manajemen pasien.^{19,20,43}

Secara radiologis, meningeoma adalah tumor ekstraaksial yang muncul sebagai massa nodular kompak berbasis dural yang luas, atau sebagai lesi yang meluas dengan keterlibatan dural yang ekstensif, atau juga disebut sebagai meningeoma "*en plaque*".^{18,20,43}

2.9.1 Computed Tomography (CT) Scan

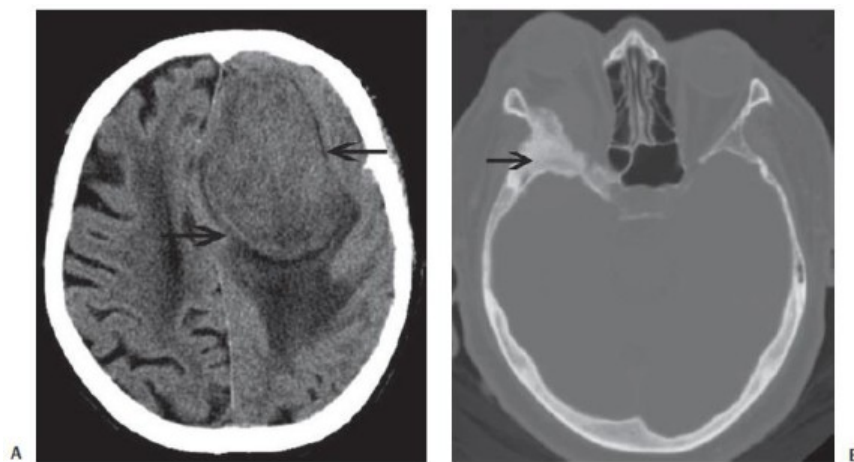
Pada CT, meningeoma biasanya tampak isodens, tetapi kadang-kadang dapat menjadi hiperdens atau sedikit hipodens dibandingkan dengan jaringan otak. CT lebih sensitif daripada MRI untuk mendeteksi kalsifikasi, yang terlihat pada sekitar 25% meningeoma. Yang paling baik ditunjukkan pada CT adalah destruksi tulang dan/atau hiperostosis tulang tengkorak yang berdekatan, yang secara radiologis ditandai dengan penebalan kortikal dan hiperdensitasnya.^{19,20,43}

Sifat ekstraaksial-nya ditunjukkan oleh adanya antarmuka yang tegas dengan parenkim otak yang terdesak, adanya celah atenuasi cairan serebrospinal (Gambar 2.26A), dan intensifikasi. Meningeoma menunjukkan atenuasi yang homogen sebelum udah pemberian bahan kontras, tetapi dapat menunjukkan beberapa nitas tergantung pada konsistensi tumor (misalnya, adanya kalsium, lemak, tumor).^{20,37} Hiperostosis pada tulang *skull* yang berdekatan sangat



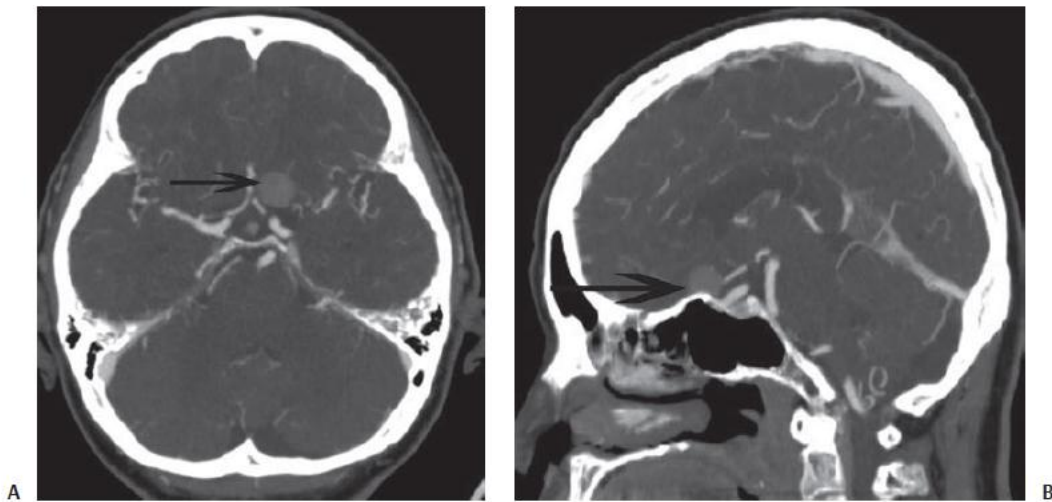
mengindikasikan meningioma jinak, terbaik divisualisasikan melalui CT dengan *bone window*, yang menunjukkan penebalan dan hiperdensitas kortikal.^{19,20,37,43} Hiperostosis seperti itu sering kali menandakan infiltrasi tulang oleh tumor, yang dikonfirmasi secara histologis dalam banyak kasus (Gambar 2.26B). Meskipun MRI juga dapat mendeteksi hiperostosis, namun umumnya lebih sulit daripada CT.^{20,114}

Meskipun meningioma jinak biasanya menunjukkan hiperostosis pada pencitraan, meningioma ganas mungkin tidak, dan malah menyebabkan kerusakan tulang dan invasi otak. Meningioma ganas dapat bermetastasis dan menyebar di sepanjang leptomeninges. Metastasis dural atau keganasan lainnya dapat menyerupai meningioma, tetapi adanya lesi litik kalvarial atau lesi dasar tengkorak dapat membantu membedakannya. Kalsifikasi juga merupakan ciri khas meningioma tetapi tidak patognomonik karena neoplasma ekstraaksial lainnya, seperti kondroma, juga dapat mengandung kalsifikasi. Morfologi dan volume kalsifikasi bervariasi. Aneurisma trombosis parasellar dan schwannoma yang timbul dari sinus kavernosus dapat menyerupai meningioma (Gambar 2.27), sehingga massa dasar tengkorak ekstraaksial harus dievaluasi dengan hati-hati sebelum menetapkan diagnosis meningioma.^{20,115}



Gambar 2.25 (A) Gambaran meningioma lobus frontal kiri yang disertai edema peritumoral; (B) Meningioma *sphenoid wing* (panah) yang ekstensi ke cavum orbita dan menyebabkan tekanan pada nervus optikus yang menyebabkan proptosis mata kanan.²⁰





Gambar 2.26 (A) Massa suprasella berdekatan dengan clinoid anterior kiri pada CT *angiography* dapat disalahartikan sebagai aneurisma; (B) Gambaran sagittalnya mendemonstrasikan tidak ada hubungan dengan arteri, sehingga didiagnosis meningioma.²⁰

2.9.2 Magnetic Resonance Imaging (MRI)

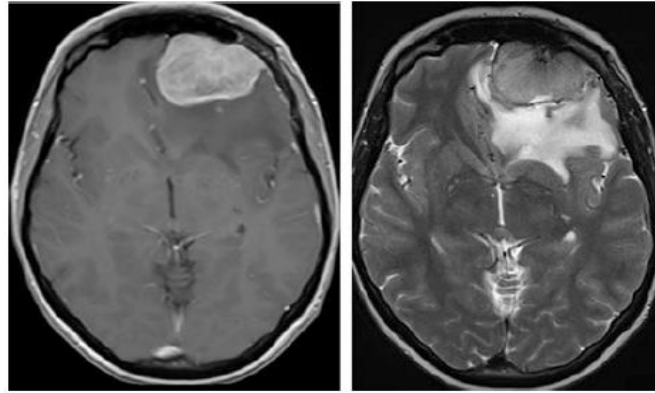
Pada MRI, meningioma menunjukkan isointens pada korteks pada *sequence* T1 dan T2 dan biasanya menunjukkan peningkatan kontras yang homogen (Gambar 2.28). Subtipe histologis yang jarang terjadi mungkin berbeda dari gambaran pencitraan meningioma pada umumnya. Sebagai contoh, subtipe angiomatosa, mikrokistik, dan sekretori sering kali terlihat hiperintens pada T2-*weighted image* (WI).^{19,20,43} Tanda "*dural tail*" mengindikasikan invasi tumor ke dalam dura yang berdekatan, atau dalam beberapa kasus dapat mewakili reaksi hipervaskuler dan non-neoplastik (Gambar 2.29).¹¹⁶

Tanda ini mungkin tidak spesifik dan dapat menjadi indikator pertumbuhan ekstraaksial dan oleh karena itu dapat juga terlihat pada tumor ekstraaksial lainnya atau lesi inflamasi yang menyerupai tumor. Penentuan diagnostik apakah tumor terletak ekstraaksial dijawab dengan baik pada MRI T2WI resolusi tinggi, yang dalam banyak kasus dapat menunjukkan garis tepi cairan serebrospinal (CSF) yang sangat tipis dan hiperintens serta pembuluh darah di antara permukaan otak dan tumor.

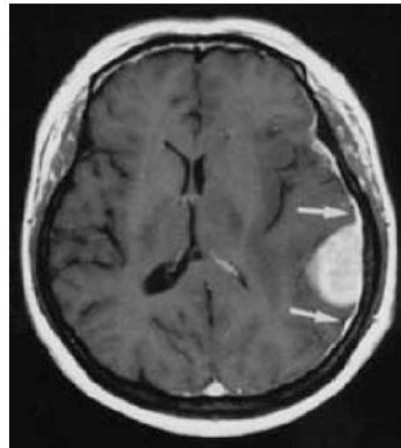


n antara otak dan tumor ini juga disebut tanda celah CSF. Celah CSF ini ointens terhadap CSF di beberapa *sequence*, termasuk *sequence* T1WI dan *uid attenuated inversion recovery*). Pengecualian yang jelas dari temuan ini meningioma intraventrikular, yang tidak memiliki kontak yang terlihat dengan

dura, tidak memiliki celah CSF (karena letaknya di ventrikel), dan secara umum sangat jarang terjadi (sekitar 1% dari semua kasus).^{19,20,43}



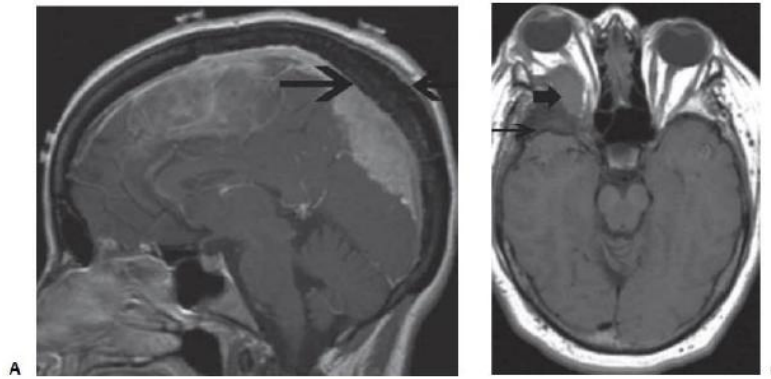
Gambar 2.27 Meningioma dengan peningkatan kontras yang cukup homogen dengan gadolinium pada gambar T1WI (gambar kiri) dan suplai darah "*sunburst*" yang khas, paling baik terlihat pada T2WI (gambar kanan).⁴³



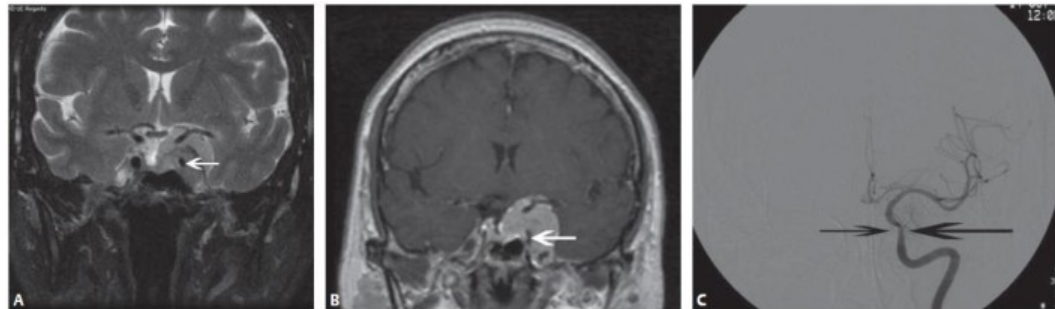
Gambar 2.28 Meningioma dengan "*dural tail*" (tanda panah).⁴³

Hiperostosis dapat dideteksi juga dengan MRI, terutama pada meningioma "*en plaque*" (Gambar 2.30A), yang tampak sebagai tulang kortikal yang lebih tebal dengan intensitas sinyal yang rendah pada T1WI dan T2WI (Gambar 2.30B), yang mencerminkan infiltrasi neoplastik tulang. *Encasement* arteri, yang umum terjadi pada meningioma parasellar, dapat mempersempit arteri karotis interna supraklinoid, yang si menyebabkan iskemia otak (Gambar 2.31).²⁰





Gambar 2.29 (A) Gambaran sagital MRI T1WI dengan *gadolinium-enhanced* untuk navigasi pembedahan memperlihatkan *en plaque* meningioma parasagital konveksitas parietal posterior yang menyebabkan hiperostosis kalvarial ekstensif. (B) Hiperostosis *sphenoid wing* kanan (panah tipis) dengan ekstensi intraorbital (panah tebal).²⁰



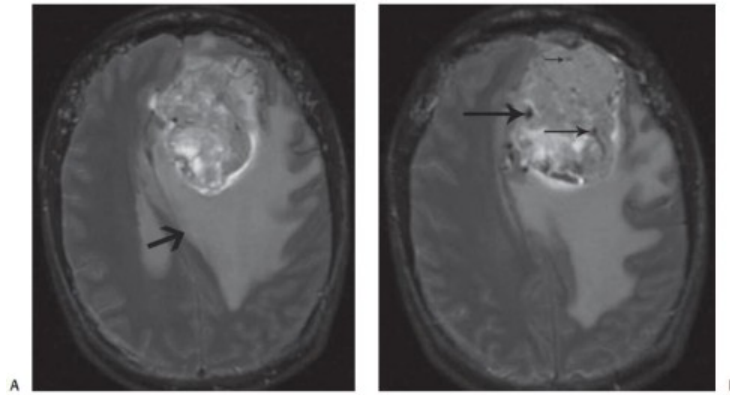
Gambar 2.30 (A) T2 Coronal; (B) Post gadolinium T1; (C) Angiogram konvensional menunjukan penyempitan ICA segmen cavernosus dan supraclinoid oleh karena meningioma.²⁰

Meskipun meningioma jinak jarang bermetastasis, namun dapat menyebabkan komplikasi seperti invasi sinus dural, penyempitan arteri/trombosis, dan kompresi struktur saraf. Pencitraan vaskuler MRI pra operasi atau angiografi membantu dalam menilai struktur vaskuler yang berdekatan, mengoptimalkan perencanaan bedah. Wawasan ini sangat penting untuk menangani meningioma dan meminimalkan risiko terkait selama perawatan.^{20,117}

Edema yang terkait dengan meningioma diyakini berasal dari vasogenik dan mungkin terkait dengan sekresi VEGF oleh tumor, bukan akibat efek massa langsung ak yang berdekatan atau invasi vena yang menyebabkan kongesti^{16,91,92} Adanya edema intraaksial dikatakan dapat memprediksi peningkatan ekambuhan.^{91,118} Gambar 2.32 menunjukan meningioma yang terkait dengan

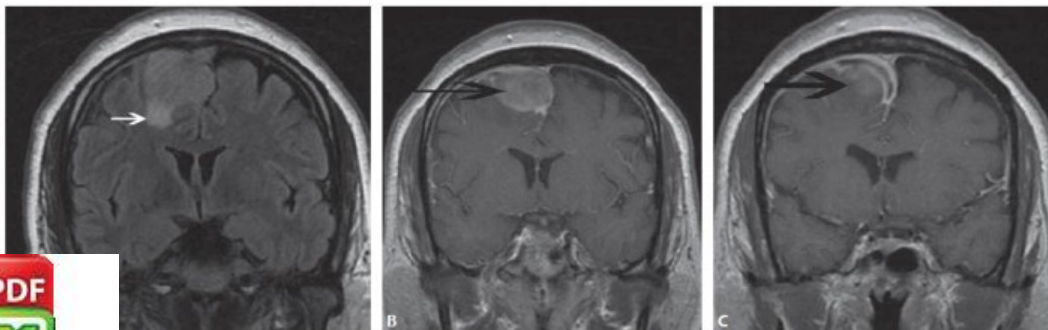


edema vasogenik yang luas dan struktur meliuk yang memberi sinyal rendah pada T2 dengan vaskularisasi yang tinggi.²⁰



Gambar 2.31 Gambaran axial T2WI menunjukkan meningioma frontal kiri dengan hipervaskularisasi dengan (A) edema vasogenik dan nekrosis di sekelilingnya (panah); (B) Selubung pembuluh darah yang tampak di dalam tumor (panah).²⁰

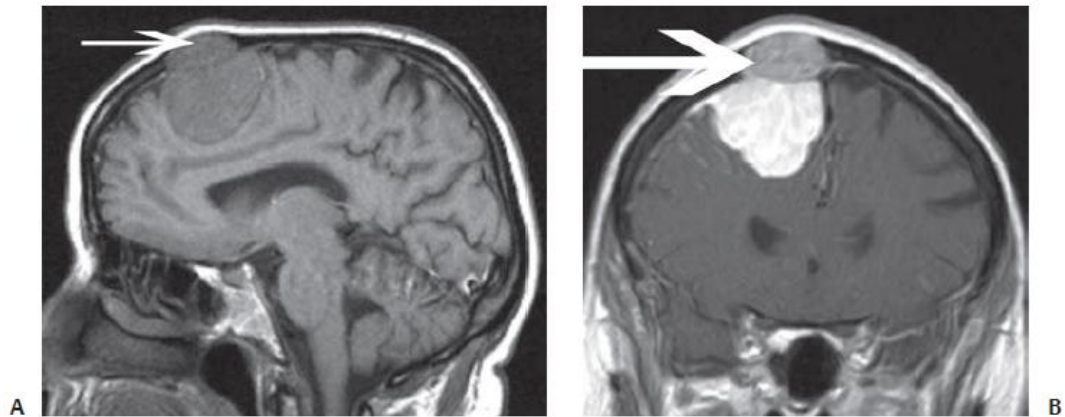
Meningioma atipikal dan maligna ditandai dengan sifat agresif, invasif, dan tingkat kekambuhan yang tinggi. Mereka sering berpenetrasi ke dalam parenkim otak melalui ruang subaraknoid perivaskular (Gambar 2.33) dan dapat melakukan erosi melalui dura ke dalam tengkorak dan kulit kepala (Gambar 2.34). Meskipun batas yang tidak teratur dengan otak, yang disebut "*mushrooming*", kadang-kadang dianggap sebagai ciri meningioma ganas, namun hal ini tidak selalu dapat diandalkan. Agresivitas dan kecenderungan kekambuhan meningioma ganas berkorelasi dengan osteolisis tengkorak yang berdekatan, invasi parenkim otak, dan volume suplai darah pial-kortikal, daripada suplai dural-meningeal.^{19,20,91} Faktor-faktor ini sangat penting dalam menilai dan mengelola penyakit ini secara efektif.¹¹⁹



ar 2.32 Meningioma maligna, (A) T2 FLAIR coronal dan (B,C) postgadolinium T1 menunjukkan massa parasagital yang tidak teratur dengan area fokus peningkatan



intensitas T2 dan peningkatan postkontras di dalam parenkim otak dan leptomeningen yang berdekatan, sesuai dengan invasi otak.²⁰



Gambar 2.33 (A) T1 Sagital nonkontras dan (B) T1 coronal + gadolinium menunjukkan meningioma atipikal yang menginvasi kalvaria.²⁰

Teknik pencitraan standar (yaitu, CT atau MRI 1,5 tesla) sering kali memiliki keterbatasan dalam mendeteksi meningioma kecil, terutama di dasar tengkorak dan untuk mengevaluasi tingkat keterlibatan tulang yang tepat. Selain itu, dalam kasus dugaan tumor residu atau rekuren, mungkin sulit untuk membedakan tumor yang masih hidup dari jaringan parut atau perubahan pasca-terapi dengan menggunakan CT atau MRI saja, terutama jika radioterapi diberikan. Dalam kasus ini, teknik pencitraan baru yang berasal dari MRI canggih atau pencitraan molekuler menggunakan *positron emission tomography* (PET) dapat memberikan informasi diagnostik tambahan yang bermakna. Selain itu, metode MRI canggih juga menawarkan kemampuan untuk menghasilkan informasi tambahan mengenai biologi tumor baik pada tingkat fungsional maupun molekuler. Dalam neuro-onkologi, teknik MR canggih yang sering digunakan ini meliputi *perfusion-weighted imaging* (PWI), *diffusion-weighted imaging* (DWI), dan *MR spectroscopy* (MRS).^{19,20,43}

2.10 Tatalaksana

Penggunaan pencitraan seperti MRI dan CT yang meluas telah menyebabkan peningkatan pelaporan temuan meningioma incidental dan hal ini membuat pasien sebagai "korban teknologi pencitraan modern".¹²⁰ Temuan insidental bukan kecemasan dan stres yang signifikan pada pasien, yang diperparah oleh tingkat ketidakpastian yang dihadapi oleh para klinisi dalam manajemen yang



sedang berlangsung. Hal ini dapat menyebabkan perawatan bedah atau radioterapi yang terkadang tidak perlu untuk meningioma insidental ini, bahkan jika observasi direkomendasikan sebagai pengobatan pilihan pada kasus-kasus tanpa gejala dan didiagnosis secara insidental.^{18,43} Meningioma yang muncul dengan defisit neurologis fokal dan kejang memiliki algoritme manajemen yang jelas, dengan reseksi maksimal yang aman sebagai pengobatan lini pertama di hampir semua kasus (Gambar 2.35). Namun, meskipun telah dilakukan reseksi bedah yang optimal, sebagian meningioma menunjukkan perilaku agresif dengan kekambuhan awal yang sulit diobati sehingga pada kasus seperti ini kombinasi pembedahan awal yang agresif dan terapi radio fraksional adalah wajib, dan bahkan kemudian, mungkin tidak akan efektif.^{43,121}

2.10.1 Observasi

Penelitian yang lebih besar terbaru menunjukkan bahwa pertumbuhan tumor terjadi pada 37% hingga 63% pasien, dengan tingkat pertumbuhan tahunan sebesar 1,9 mm, 4 mm, dan 0,54 cm³ pada pasien yang berusia di bawah 60 tahun dan 0,83 cm³ pada pasien yang berusia di atas 60 tahun.¹⁸ Namun, Nakasu *et al* menemukan bahwa tidak semua meningioma tumbuh secara progresif, tapi kemudian mereka dapat tumbuh secara eksponensial, linier, atau tidak sama sekali.¹²²

Praktik observasional dilakukan pada asimtomatik meningioma (termasuk yang terletak pada *skull base*) dan memberi tatalaksana untuk pasien yang mengalami gejala atau yang tumornya terbukti tumbuh secara progresif. Strategi tindak lanjut melibatkan pencitraan pertama pada 3 bulan untuk menyingkirkan tumor yang membesar dengan cepat, kemudian pada 9 bulan, dan setiap tahun setelahnya. Jika pasien tetap stabil selama 5 tahun, pencitraan dapat dijadwalkan setiap dua tahunan. Sebagai bagian dari strategi ini, sangat penting untuk membandingkan pemindaian lanjutan dengan gambar awal, bukan dengan pemindaian berikutnya, untuk menghindari kehilangan signifikansi pertumbuhan tumor yang telah terjadi dari waktu ke waktu. Jika sewaktu-waktu selama periode ini pasien menunjukkan gejala atau tumor tumbuh secara progresif, maka perlu ditangani dengan reseksi bedah

l.¹⁸ Ada dua pengecualian untuk strategi ini, yakni pasien yang memiliki ma pada *tuberculum sellae*, karena mereka dapat mengalami penurunan an dengan cepat, bahkan dengan tumor kecil. Pengecualian lainnya adalah



pasien yang masih muda, karena meningioma telah terbukti tumbuh lebih cepat pada individu-individu ini, dan mereka beresiko dalam jangka waktu yang lama.^{18,20,123}

2.10.2 Pembedahan

Pembedahan direkomendasikan untuk meningioma jika menunjukkan efek massa yang signifikan, bergejala, atau jika pasien memintanya dengan alasan klinis yang dapat diterima. Efek massa mengacu pada kompresi radiografi atau pergeseran konten intrakranial, termasuk edema perilesional. Kebijakan dokter bedah digunakan untuk menentukan ambang batas operasi berdasarkan efek massa tanpa gejala, dengan mempertimbangkan faktor-faktor seperti ukuran lesi, usia pasien, dan kemungkinan pertumbuhan tumor bergejala yang memerlukan intervensi.^{19,43}

Luasnya reseksi bedah pada meningioma dapat diukur dengan skala Simpson, yang pertama kali diperkenalkan pada tahun 1957, merupakan alat yang digunakan secara luas untuk memprediksi kemungkinan kambuhnya gejala pada 10 tahun setelah pembedahan (Tabel 2.4). Skala ini tidak hanya mempertimbangkan luasnya pengangkatan tumor, tetapi juga reseksi dura dan tulang yang terkait. Skala ini berkisar dari risiko 9% untuk kambuhnya gejala pada 10 tahun hingga risiko 100% di semua tingkatan. *Grading* Simpson telah terbukti bermanfaat dalam memprediksi kekambuhan tumor dan menentukan kebutuhan radioterapi tambahan pada tumor yang tidak tereseksi sempurna atau meningioma atipikal. Pendekatan yang lebih agresif, yang bertujuan untuk reseksi bedah lengkap pada tumor, perlekatan dural, dan tulang yang terlibat, mungkin diperlukan pada pasien yang lebih muda untuk mencegah kekambuhan di masa depan.^{19,43,124}

Tabel 2.4 Skala Simpson reseksi meningioma.¹⁹

Grade	Definition	Recurrence rate over 10 years (%)
I	Total resection of tumor, dural attachments, and bone	9
II	Total resection of tumor, coagulation of dural attachments	19
III	Total resection of tumor without resection or coagulation of dural attachments or bone	29
	Partial resection of tumor	40
	Simple decompression and/or biopsy	100



Pembedahan adalah pengobatan lini pertama untuk semua meningioma simtomatik apa pun tingkatnya menurut WHO dengan target ideal yaitu untuk mencapai reseksi tumor secara menyeluruh, termasuk reseksi perlekatan dural dan tulang yang terlibat jika memungkinkan (Simpson *grade I*).^{43,121} Meningioma derajat tinggi, yang ditandai dengan perilaku klinis yang agresif dan merupakan sekitar 20% dari meningioma intrakranial, memiliki risiko kekambuhan yang lebih tinggi meskipun telah dilakukan reseksi maksimal dibandingkan dengan tumor WHO derajat I. Tingkat kekambuhan untuk meningioma WHO derajat II/III berkisar antara 9% hingga 50% setelah *gross total resection* (GTR) dibandingkan dengan 36-83% setelah *subtotal resection* (STR). STR pada tumor derajat tinggi ini juga menyebabkan angka *overall survival* lebih buruk dibandingkan dengan GTR. Dalam sebuah studi basis data yang besar, STR untuk meningioma atipikal dan anaplastik menurunkan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun secara keseluruhan dari 91,3% menjadi 78,2% dan 64,5% menjadi 41,1%. Oleh karena itu, pendekatan pembedahan terhadap meningioma apa pun, terutama yang derajat tinggi, tetaplah *maximal safe resection*.¹⁹

2.10.3 Radiasi

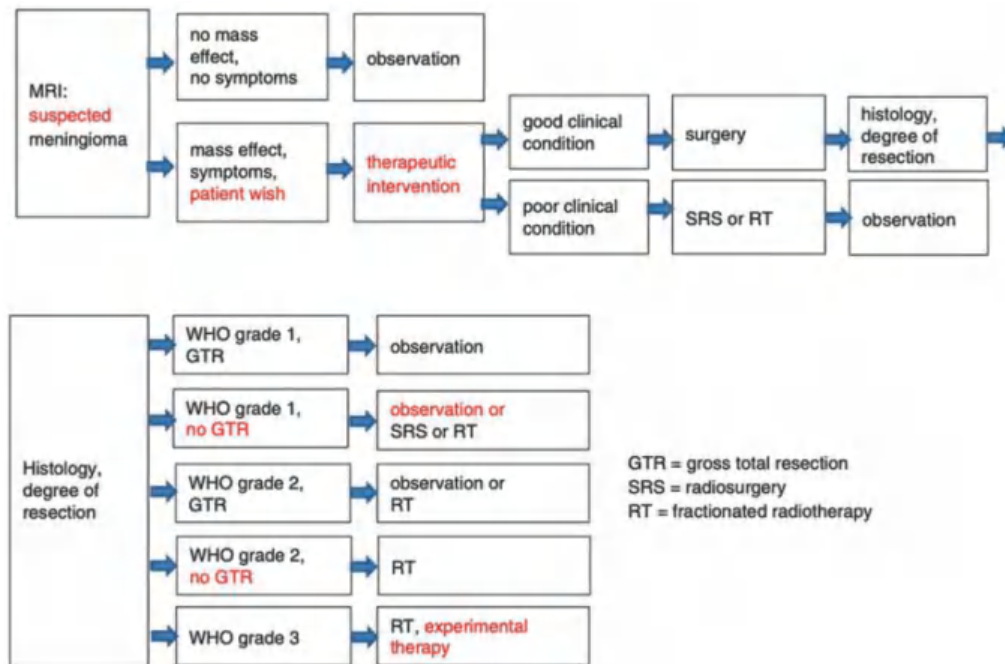
Terapi radiasi memainkan peran penting dalam pengelolaan meningioma yang tidak dapat diselesaikan dengan reseksi bedah atau *radiosurgery*. Dalam beberapa kasus, terapi radiasi berperan, baik sebagai alternatif untuk reseksi bedah, pasca operasi, atau pada saat kekambuhan setelah operasi terjadi. Secara umum, terapi radiasi yang diberikan 5 hari per minggu selama sekitar 6 minggu menghasilkan kemungkinan tinggi untuk mencegah pertumbuhan tumor lebih lanjut dengan risiko komplikasi signifikan yang relatif rendah.¹⁹

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, atau terjadi rekurensi, serta meningioma derajat tinggi yang berisiko tinggi kekambuhannya bahkan reseksi total.^{19,20}



Stereotactic radiosurgery (SRS) adalah alternatif yang layak untuk pasien usia muda yang memiliki kondisi medis yang mengurangi risiko pembedahan, dan

tumor yang kecil dan menantang. Namun, untuk meningioma besar atau yang berada di dekat struktur aparatus optik, SRS merupakan kontraindikasi, dan radioterapi fraksional dapat dipertimbangkan. Peran radioterapi fraksionasi primer masih belum jelas, dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan kemanjurannya dibandingkan dengan SRS dan pembedahan. Tindak lanjut dan terapi tambahan setelah pembedahan ditentukan berdasarkan derajat reseksi dan tingkat meningioma menurut WHO.^{20,43,125}



Gambar 2.34 Pedoman EANO untuk diagnosis dan tatalaksana meningioma.^{43,121}

2.10.4 Terapi Medikamentosa

Reseptor hormonal pada meningioma telah mengarah pada penelitian tentang manipulasi hormonal sebagai pengobatan. Tamoxifen, antagonis estrogen, telah terbukti merangsang sel meningioma dalam kultur. Kasus di lapangan menunjukkan bahwa mepitiostane, agen antiestrogen, dapat mengurangi meningioma sebesar 73% setelah dua tahun pengobatan. Bromokriptin, antagonis dopamin, secara signifikan menghambat sel meningioma secara in vitro. Mifepristone (RU-486), sebuah agen antiprogesteron, sedang dinilai kemanjurannya dalam mengobati meningioma. Namun, perlu waktu lebih lama untuk menilai kemanjurannya dalam mengobati meningioma. Agen



antiprogesteron lainnya, seperti gestrinon, dan obat antineoplastik seperti *hydroxyurea* dan interferon alfa-2b, juga telah digunakan dalam pengobatan medis meningioma.^{18,20}

Trapidil, obat yang dikenal dengan aksi antagonis terhadap PDGF, secara efektif menghambat proliferasi sel meningioma dengan cara yang bergantung pada dosis. Obat ini secara signifikan menghambat proliferasi meningioma yang dirangsang oleh faktor pertumbuhan epidermal dan fibroblas non-tumor. Ketika dikombinasikan dengan bromocriptine, ia memiliki efek penghambatan yang lebih jelas.¹⁸

Penghambatan angiogenesis adalah studi yang semakin diminati untuk mengobati berbagai jenis tumor, dengan VEGF sebagai aktivator yang paling kuat. Antibodi monoklonal telah menunjukkan bahwa memblokir VEGF dapat menghambat pertumbuhan tumor dan angiogenesis. Bevacizumab, antibodi monoklonal yang dihumanisasi untuk melawan VEGF, telah meningkatkan hasil pada pasien dengan berbagai jenis kanker. Meningioma, tumor yang tinggi vaskularisasinya mengekspresikan VEGF-R dan VEGF, oleh karena itu penghambatan angiogenesis merupakan strategi pengobatan yang efektif.^{12,19}

2.11 Prognosis dan Rekurensi

Prognosis dan risiko kekambuhan secara historis ditentukan oleh dua faktor utama yaitu tingkal histologis dan luasnya reseksi. Selain itu, prognosis untuk pasien meningioma juga dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk usia pasien, lokasi, 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.^{20,43}

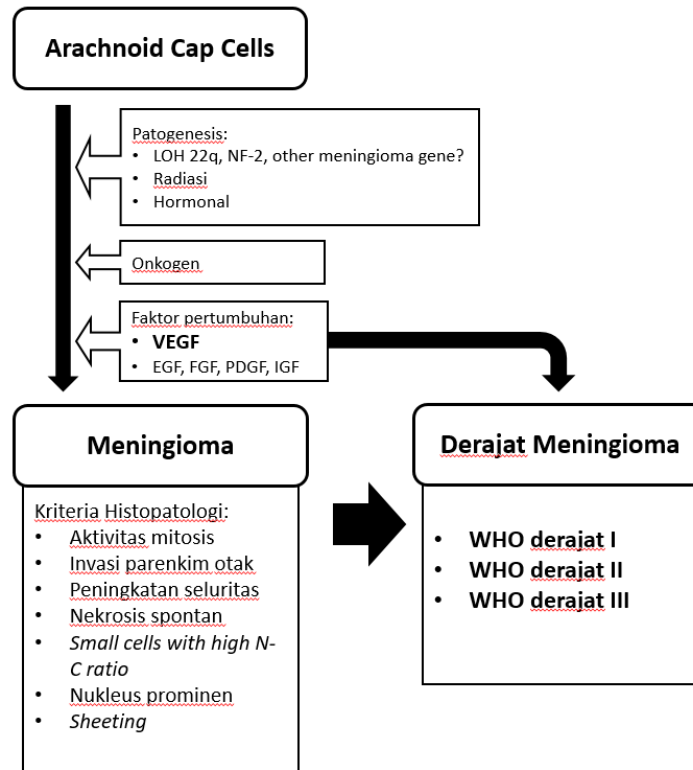
Derajat meningioma berguna untuk memprediksi kemungkinan perkembangan penyakit dan berkorelasi baik dengan prognosis jangka panjang, dengan meningioma WHO derajat II dan III memiliki risiko lima hingga sepuluh kali lipat lebih besar daripada derajat I. Studi retrospektif berskala besar telah menunjukkan bahwa sebagian besar derajat I menunjukkan perjalanan penyakit yang relatif lambat, dengan kekambuhan 10-15% pada 5 tahun dan median *free recurrence survival* (RFS) 2 tahun 6 bulan. Meningioma derajat II menunjukkan rekurensi yang lebih tinggi yang mempengaruhi hingga 50% pada 5 tahun, dan median RFS adalah 6



tahun dan 11 bulan. Meningioma derajat III memiliki prognosis terburuk dengan kekambuhan yang hampir tidak dapat dihindari dan median RFS 2 tahun dan 5 bulan, sering kali meskipun telah dilakukan reseksi bedah maksimal dan radioterapi tambahan.^{43,126}



B. Kerangka Teori

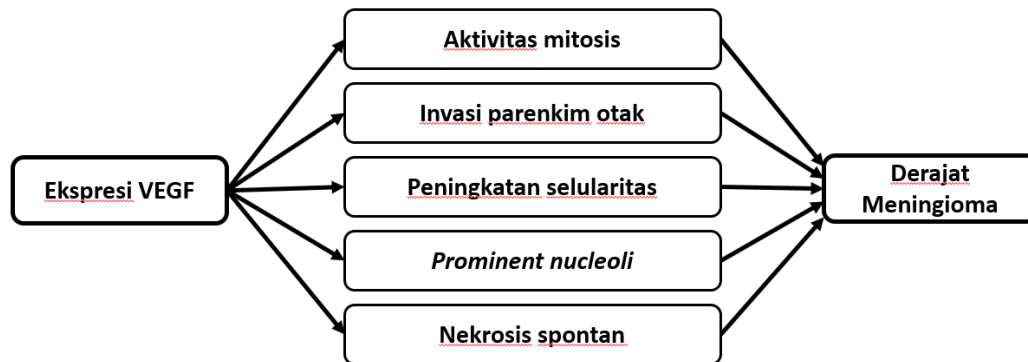


Gambar 2.35 Kerangka teori penelitian

Pertumbuhan tumor dan tumorigenesis meningioma tidak lepas dari proses angiogenesis dimana VEGF merupakan salah satu faktor pertumbuhan yang berperan penting dalam proses ini. VEGF telah terbukti memainkan peran penting dalam stimulasi proses angiogenesis tumor, dimana pada meningioma VEGF mengalami *up-regulation* yang menunjukkan perannya sebagai faktor proangiogenik yang berkaitan dengan tingkat pertumbuhan, tingkat kekambuhan, invasi jaringan otak, area nekrosis, edema peri-tumor dan prognosis, dan juga sebagai penanda derajat histologis.



C. Kerangka Konsep



Gambar 2.36 Kerangka konsep penelitian

Keterangan:

Variabel Bebas : Ekspresi VEGF

Variabel Tergantung : Derajat Meningioma, aktivitas mitosis, invasi otak, peningkatan selularitas, *prominent nucleoli*, nekrosis spontan

Identifikasi Variabel:

1. Variabel bebas adalah ekspresi VEGF sebagai variabel ordinal
2. Variabel tergantung adalah derajat meningioma, aktivitas mitosis, invasi otak, peningkatan selularitas, *prominent nucleoli*, dan nekrosis spontan sebagai variabel ordinal dan nominal

Hipotesis Penelitian:

Adapun hipotesis pada penelitian ini adalah:

Hipotesis Nol (H0):

- Tidak terdapat hubungan antara peningkatan ekspresi VEGF dengan peningkatan derajat meningioma.
- Tidak terdapat hubungan peningkatan ekspresi VEGF dengan pola agresivitas meningioma melalui kriteria histopatologi meningioma.



Hipotesis Alternatif (Ha):

- Terdapat hubungan antara peningkatan ekspresi VEGF dengan peningkatan derajat meningioma.
- Terdapat hubungan peningkatan ekspresi VEGF dengan pola agresivitas meningioma melalui kriteria histopatologi meningioma.

