

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Meningioma adalah tumor primer yang paling umum dari sistem saraf pusat, diperkirakan lebih dari 25.000 meningioma didiagnosis di Amerika Serikat setiap tahun.¹ Berdasarkan data dari *Central Brain Tumor Registry of the United States* (CBTRUS) yang dirilis tahun 2021, didapatkan bahwa insiden meningioma adalah 39% dari keseluruhan tumor otak dan 54,5% dari keseluruhan tumor jinak otak pada tahun 2014-2018.² Di Indonesia, data dari GLOBOCAN 2020 menunjukkan tumor otak (sistem saraf pusat) menempati urutan ke 15 dengan 5964 kasus baru (1,5%), namun angka kejadian meningioma belum ada yang pasti.³ Penelitian yang dilakukan oleh Rejeki dkk. pada lima laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat mendapatkan 85 kasus meningioma pada tahun 2012-2015.⁴

Reseksi tumor komplis masih merupakan pilihan terapi utama meningioma, akan tetapi 20% meningioma akan kambuh setelah operasi bedah awal.^{5,6} Setiap kekambuhan meningioma membawa risiko lebih lanjut dari operasi yang berulang dan risiko morbiditas serta mortalitas yang jauh lebih besar bagi pasien. Derajat histopatologi meningioma dan luasnya reseksi tumor telah diketahui merupakan faktor prognostik untuk kekambuhan meningioma.⁷

Tingkat rekurensi meningioma *benign* sekitar 7-25%, sedangkan meningioma *atypical* memiliki tingkat rekurensi pada 29-52% kasus dan meningioma *anaplastic* pada rentang 50-94% kasus.⁸ Penelitian Corniola *et al.*

mendapatkan meningioma derajat I akan mengalami rekurensi sekitar 20-39% setelah 10 tahun, dan risiko transformasi menjadi meningioma *atypical* dan *anaplastic/malignant* pada meningioma WHO derajat I yang rekuren sekitar 0,12% per pasien/tahun.⁹ Lebih lanjut lagi pada penelitian Petersson-Segerlind *et al.* memperoleh tingkat kematian yang disebabkan meningioma yang rekuren sekitar 33% setelah 10 tahun dan 63% setelah 25 tahun.¹⁰

Klasifikasi WHO tahun 2016 mengelompokkan meningioma menjadi tiga derajat histologis berdasarkan gambaran histopatologis.¹¹ Penilaian histologis meningioma memberikan informasi tentang perilaku biologis tumor. Peningkatan kecenderungan untuk kambuh dengan interval waktu yang lebih singkat merupakan ciri meningioma yang menunjukkan gambaran morfologi dan sitologi ganas.¹² Adapun tiga derajat histopatologi meningioma menurut klasifikasi WHO tahun 2016 adalah WHO derajat I sebagai meningioma *benign* (lebih dari 80% kasus), WHO derajat II sebagai meningioma *atypical* (20-25% kasus) dan WHO derajat III sebagai meningioma *anaplastic* (1-6% kasus).⁸

Saat ini berdasarkan klasifikasi WHO 2016 terdapat 15 sub tipe meningioma yang berbeda dalam morfologi dan agresivitas.¹³ Beberapa sub tipe histologis meningioma lebih cenderung untuk kambuh. Secara keseluruhan, derajat WHO merupakan prediktor morfologi yang paling berguna untuk rekurensi. Meningioma dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan tingkat rekurensi dan perilaku agresivitasnya yaitu meningioma yang mempunyai risiko rendah rekurensi dan perilaku agresivitasnya meliputi meningioma *benign* (WHO derajat I) dan meningioma dengan risiko tinggi rekurensi dan perilaku agresivitasnya

meliputi meningioma *atypical* (WHO derajat II) dan meningioma *anaplastic* (WHO derajat III).⁸

Tingkat rekurensi pada beberapa kasus meningioma juga dikaitkan dengan pola vaskularisasi tumor dan tingkat edema otak peritumoral.¹⁴ Penelitian yang dilakukan Pistolesi *et al.* menemukan meningioma derajat II dan III menunjukkan banyak mikrovaskular, sedangkan sebagian besar meningioma derajat I menunjukkan beberapa pembuluh darah besar. Penelitian tersebut juga menemukan hubungan yang signifikan ($p=0.0002$) antara derajat meningioma dengan pola vaskularisasi. Hal tersebut mendorong spekulasi bahwa adanya pola mikrovaskular didasari atas metabolisme sel yang tinggi terkait pertumbuhan yang cepat dengan perilaku klinis yang lebih buruk dari tumor. Dalam hal ini, pola vaskular dapat digunakan sebagai faktor prognostik.¹⁵

Meningioma adalah tumor yang sangat vaskular dan memerlukan neovaskularisasi untuk pertumbuhannya.¹⁶ Dalam klasifikasi histologis, tidak hanya jumlah/kepadatan pembuluh darah tetapi juga komposisi pembuluh darah tampaknya menjadi penting. Penelitian yang dilakukan Hess *et al.* tahun 2020 pada 295 pasien dengan meningioma derajat I menunjukkan terdapat korelasi antara kepadatan pembuluh darah dan fibrosis pada pembuluh darah tumor dengan prognosis meningioma. *Fibrotic tumor vessel* (FTV) terdeteksi pada 48% meningioma derajat I dan sangat berkorelasi dengan kepadatan pembuluh darah, tetapi tidak dengan subtype histologis meningioma. Terjadinya FTV berkorelasi dengan peningkatan risiko rekurensi 2 kali lipat pada analisis univariat dan multivariat.¹³

Fibrotic tumor vessel ditandai dengan adanya lapisan matriks kolagen pada dinding pembuluh darah tumor.¹³ Penelitian Cross *et al.* menunjukkan bahwa matriks kolagen tipe I padat yang membantu *remodelling* seluler pada angiogenesis dan vaskulogenesis tumor terbukti secara *in vitro*.¹⁷ Mikrovaskular tumor cenderung malformasi, lebih tipis, lebih permeabel dan lebih berliku-liku daripada pembuluh darah di jaringan yang normal.¹⁸ Kerapuhan mikrovaskular ini berkorelasi dengan peningkatan fibrosis.¹⁹

Penyebab utama fibrosis vaskular adalah peningkatan jumlah dan aktivitas miofibroblas yang menunjukkan produksi matriks ekstraseluler yang berlebihan. Terdapat tiga jenis sel utama yang berada di tiga lapisan dinding pembuluh darah yaitu sel endotel membentuk endothelium/tunika intima (lapisan dalam), sel otot polos di tunika media (lapisan tengah) dan sel fibroblas di tunika adventisia (lapisan luar). Ketiga jenis sel ini mampu berubah menjadi miofibroblas atau sel yang menyerupai miofibroblas yang nantinya berkontribusi terhadap terjadinya fibrosis vaskular.²⁰

Sel endotel pembuluh darah dapat berkontribusi pada terjadinya fibrosis dengan bertindak sebagai sumber miofibroblas melalui transisi endotel-mesenkim.^{19,21} Sel otot polos vaskular bertransformasi menjadi sel mirip miofibroblas dan aktif memproduksi protein matriks ekstraseluler. Sel fibroblas pada kondisi profibrotik, mengalami transformasi miofibroblas dan berfungsi sebagai penggerak deposisi matriks ekstraseluler yang berada tidak hanya di tunika adventisia tetapi dapat migrasi ke tunika intima.²⁰ Penelitian Ström *et al.* mengungkapkan bahwa fibulin-2 berada pada matriks ekstraseluler vaskular dan berperan dalam migrasi sel otot polos vaskular.²²

Fibulin-2 adalah glikoprotein matriks ekstraseluler yang terikat kalsium, berperan dalam mempertahankan stabilitas dan integritas matriks ekstraseluler dan arsitektur jaringan.²³ Fibulin-2 pertama kali diidentifikasi pada tahun 1990 dari analisis urutan klon cDNA yang diperoleh dari fibroblast tikus.²⁴ Fibulin-2 yang dikode oleh gen FBLN2 terdapat dalam kromosom 3p24-25 yang telah diakui sebagai onkogen. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa fibulin-2 berperan penting dalam terjadinya perkembangan tumor dan diharapkan dapat menjadi target baru dalam penanganan tumor.^{24,25}

Fibulin-2 memiliki kemampuan untuk mengatur perkembangan kanker seperti kanker payudara, adenokarsinoma paru, kanker nasofaring, sarkoma Kaposi dan astrositoma. Oleh karena itu, hal ini dapat mengimplikasikan fibulin-2 sebagai target terapi potensial dalam pengobatan kanker.²⁴ Studi imunohistokimia ekspresi fibulin-2 pada jaringan payudara manusia normal telah menunjukkan perwarnaan yang kuat terutama pada sekitar pembuluh darah dan duktus payudara.²⁶ Penelitian Klingen *et al.* pada kanker payudara mengungkapkan bahwa ekspresi fibulin-2 perivaskular terkait dengan invasi vaskular dan berkorelasi terhadap prognosis kanker payudara.²⁷

Fibulin-2 juga telah terbukti terlibat dalam regulasi fisiologis dari perkembangan sistem saraf pusat/perifer dan ekspresinya meningkat pada lokasi jejas traumatis sistem saraf pusat.^{28,29} Penelitian yang dilakukan Sofela *et al.* tahun 2021 menilai ekspresi fibulin-2 pada meningioma mendapatkan bahwa 64% meningioma derajat II menunjukkan perwarnaan imunohistokimia yang lebih intens dibandingkan dengan meningioma derajat I. Selain itu pada penelitian tersebut juga mengungkapkan bahwa fibulin-2 dapat digunakan sebagai penanda

tidak invasif melalui pemeriksaan ELISA pada sampel darah (plasma) pasien meningioma. Hal ini berguna dalam membedakan derajat histopatologis meningioma, dimana konsentrasi plasma fibulin-2 secara signifikan lebih tinggi pada pasien meningioma derajat II dibandingkan dengan meningioma derajat I.²³

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan ekspresi fibulin-2 dengan derajat histopatologi dan *fibrotic tumor vessel* pada meningioma.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan bahwa masalah penelitian adalah “Apakah terdapat hubungan antara ekspresi fibulin-2 dengan derajat histopatologi dan *fibrotic tumor vessel* (FTV) pada meningioma?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara ekspresi fibulin-2 dengan derajat histopatologi dan *fibrotic tumor vessel* pada meningioma.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui profil klinikopatologik berdasarkan usia, jenis kelamin, lokasi tumor, sub tipe histopatologi, derajat histopatologi berdasarkan klasifikasi WHO 2016, adanya *fibrotic tumor vessel* dan ekspresi fibulin-2 pada meningioma.
2. Mengetahui hubungan antara ekspresi fibulin-2 dengan derajat histopatologi meningioma.
3. Mengetahui hubungan antara ekspresi fibulin-2 dengan *fibrotic tumor vessel* pada meningioma.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

1. Menambah wawasan tentang hubungan fibulin-2 dalam progresi meningioma.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi fibulin-2 pada meningioma.

1.4.2 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data dasar penelitian mengenai ekspresi fibulin-2 pada meningioma di bagian Patologi Anatomi yang berada di wilayah Padang dan Bukittinggi.

1.4.3 Manfaat untuk Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam menentukan risiko rekurensi dan prognosis untuk pasien meningioma.

