

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Meningioma adalah tumor otak primer yang paling umum. Kebanyakan meningioma bersifat jinak, namun sebagian dari tumor ini bisa bersifat agresif yang muncul dengan kekambuhan tumor dini atau multipel yang tidak dapat disembuhkan dengan reseksi bedah saraf dan radioterapi. Tidak ada terapi sistemik standar untuk pasien meningioma ini dan penatalaksanaan pasca bedah biasanya rumit karena kurangnya prediksi akurat mengenai perilaku biologik perkembangan tumor.<sup>1</sup> Pemahaman yang lebih baik tentang biologi perkembangan tumor dapat mengarah pada identifikasi pengobatan sistemik yang efektif dan meningkatkan hasil bagi pasien meningioma dengan tumor yang sulit disembuhkan.<sup>2,3</sup>

Meningioma menurut Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) merupakan tumor otak primer yang paling umum terjadi pada sekitar sepertiga dari seluruh tumor sistem saraf pusat primer pada pasien dewasa, dengan usia rata-rata diagnosis adalah 65 tahun, 36,6% dari seluruh tumor otak orang dewasa didiagnosis sebagai meningioma dan sedikitnya 3–5% tumor otak primer anak-anak diyakini sebagai meningioma. Badan registrasi kanker oleh *Centers for Disease Control and Prevention's* melaporkan distribusi tumor otak dan sistem saraf pusat berdasarkan histopatologi, dengan rincian prevalensi tumor yang memiliki sifat keganasan sebesar 29,7% dan non-keganasan sebesar 70,3%. Tumor otak non-malignansi terbanyak adalah meningioma (53,9%).<sup>4</sup>

Data epidemiologi tumor otak di Indonesia masih sangat terbatas. Berdasarkan penelitian di dua rumah sakit di Bandar Lampung menyebutkan bahwa meningioma merupakan tumor primer otak yang paling sering ditemukan dengan temuan kasus 100 kasus (57,8%) dari total 173 penderita tumor otak.<sup>5</sup> Meningioma otak primer lebih sering terjadi pada pasien perempuan dengan tingkat kejadian 3:1 dibandingkan laki-laki. Selain itu, rasio perempuan dan laki-laki adalah sekitar 9:1 untuk semua meningioma primer tulang belakang. *Neurofibromatosis type 2* (NF2) berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya meningioma.<sup>6</sup>

Meningioma berasal dari sel penutup meninges atau araknoid pada jaringan dura. Meskipun sifatnya jinak pada sebagian besar kasus, meningioma dapat menyebabkan gejala akibat perpindahan efek massa pada jaringan di sekitarnya.<sup>2,7</sup> Sistem penilaian tumor World Health Organization (WHO) adalah standar untuk menilai meningioma. Pedoman terbaru WHO tahun 2021 mengklasifikasikan meningioma menjadi 15 subtipe dalam 3 derajat berdasarkan kriteria histologis, yaitu tumor jinak (WHO *grade* I), atipikal (WHO *grade* II), dan tumor anaplastik (WHO *grade* III). Sistem penilaian ini berkorelasi dengan risiko kekambuhan dan kelangsungan hidup secara keseluruhan dan memiliki implikasi besar pada strategi pengobatan.<sup>2,8</sup> Perkiraan *Progressive Free Survival* (PFS) dalam 10 tahun untuk meningioma WHO *grade* I, II, dan III masing-masing adalah 75–90%, 23–78%, dan 0%. Oleh karena itu, kekambuhan tumor menghadirkan tantangan klinis yang besar dalam penatalaksanaan pasien, bahkan pada meningioma WHO *grade* I.<sup>2,3</sup>

Meningioma menunjukkan karakteristik patologis yang jinak, sekitar 7-25% memiliki kecenderungan untuk rekuren atau mengalami transformasi ganas setelah dilakukan reseksi bedah dan radioterapi. Meningioma atipikal dan anaplastik memiliki tingkat agresivitas yang jauh lebih tinggi, dengan tingkat rekurensi masing-masing hingga 30-50% dan 90% selama periode 5 tahun.<sup>9,10</sup> Beberapa pasien terus mengalami kondisi klinis yang memburuk bahkan setelah menjalani pembedahan dan radiasi karena kemampuan tumor untuk menghindari deteksi oleh sistem kekebalan tubuh melalui mekanisme tertentu. Hal ini mengakibatkan berkembangnya lingkungan mikro tumor yang bersifat immunosupresif, yang ditandai dengan meningkatnya ekspresi *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1), adanya sel penekan seperti sel T regulator, atau protein yang tidak teridentifikasi lainnya. Nassiri, *et al.* menemukan bahwa meningioma memiliki sifat immunogenik, yang ditandai dengan infiltrasi sistem imun yang luas dan mencakup jalur yang relevan terkait dengan regulasi dan pensinyalan imun.<sup>9</sup>

Sel tumor dapat lolos dari pengenalan sel imun dan secara aktif menekan aktivitas antitumor yang dimediasi sel T sehingga mendorong pertumbuhan tumor melalui modulasi *immune checkpoint* termasuk PD-L1. *Programmed Death-Ligand 1* diekspresikan oleh sel tumor dan memiliki peran penting dalam menghindari

sistem imun. Sel tumor memproduksi neoantigen yang akan dikenali oleh sel dendritik yang selanjutnya mengaktifkan sel T sitotoksik. Sel T yang diaktifkan kemudian menyusup ke lingkungan tumor, mengikat sel tumor, dan melepaskan sitokin yang memicu apoptosis pada sel tumor target. Untuk menghindari mekanisme anti tumor tersebut, sel-sel tumor mengekspresikan PD-L1 yang mengikat reseptor PD-1 pada sel T yang diaktifkan, sehingga menghambat aktivitas sel T sitotoksik. Karena itu, PD-L1 dikenal sebagai bagian dari mekanisme *immune escape*, yang mengakibatkan terjadinya pertumbuhan sel tumor, proliferasi, dan metastasis.<sup>11</sup>

Ekspresi *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) telah diketahui memiliki peranan dalam menentukan prognostik dan pilihan terapeutik pada banyak jenis tumor, termasuk meningioma. Beberapa penelitian telah membuktikan adanya hubungan antara ekspresi PD-L1 dan derajat meningioma, dengan derajat tumor yang lebih tinggi mengekspresikan PD-L1 dalam jumlah yang lebih tinggi.<sup>1</sup> Derajat histopatologi meningioma merupakan salah satu faktor paling umum yang menentukan prognosis dan mempengaruhi risiko kekambuhan dan agresivitas tumor. Derajat histopatologi meningioma salah satunya dipengaruhi oleh *immune checkpoints*. *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) merupakan faktor yang paling kuat mempengaruhi derajat histopatologi meningioma dan mempengaruhi agresivitas meningioma.<sup>12</sup>

Penatalaksanaan meningioma yang agresif secara klinis merupakan tantangan besar. Saat ini, tidak ada terapi sistemik yang disetujui untuk pasien dengan meningioma refrakter. *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) yang menginduksi penekanan sistem imun semakin mendapat perhatian dalam penatalaksanaan klinis kanker, termasuk meningioma. Dunn, *et al.* melaporkan pasien meningioma *grade II* berulang dengan respons yang signifikan terhadap terapi *immune checkpoint inhibitor*. Oleh karena itu, terdapat potensi kegunaan klinis ekspresi imunohistokimia PD-L1 dalam penatalaksanaan klinis pasien meningioma.<sup>13</sup>

Ekspresi protein PD-L1 adalah penanda prognostik independen untuk *Relapse Free Survival* (RFS) yang lebih buruk pada meningioma.<sup>14</sup> Signifikansi prognosis PD-L1 pada meningioma masih menimbulkan perdebatan, beberapa

penelitian menunjukkan bahwa ekspresi PD-L1 yang tinggi tidak berhubungan dengan prognosis yang buruk, namun penelitian lainnya menunjukkan bahwa ekspresi PD-L1 yang lebih tinggi menunjukkan prognosis yang lebih buruk pada pasien. Hal yang sama juga masih diperdebatkan pada tingkat kekambuhan meningioma. Oleh karena itu, dalam kedua konteks ini masih diperlukan penelitian lebih lanjut tentang hubungannya dengan ekspresi PD-L1. Ekspresi PD-L1 tidak hanya digunakan untuk memprediksi respon terhadap terapi *immune checkpoint inhibitor* tetapi juga menunjukkan signifikansi prognostik untuk perkembangan tumor pada meningioma.<sup>15,16</sup>

Hubungan PD-L1 dengan kelangsungan hidup yang buruk dalam penelitian Han, *et al.* menunjukkan bahwa PD-L1 dapat memainkan peran biologis yang signifikan dalam fenotip agresif meningioma derajat tinggi. Dengan demikian, strategi imunoterapi seperti *checkpoint inhibitor* dapat memiliki kegunaan klinis pada meningioma yang memiliki ekspresi PD-L1 berlebihan. Prosedur diagnostik untuk PD-L1 sangat berpengaruh dalam menentukan ekspresinya, sehingga juga dibutuhkan standarisasi agar tidak terdapat bias dalam penelitian kedepannya. Dalam aspek terapeutik, saat ini banyak uji klinis yang sedang dilakukan terhadap agen PD-L1 inhibitor pada meningioma. Beberapa uji klinis awal menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam menurunkan volume meningioma, sehingga diharapkan beberapa pilihan pengobatan PD-L1 inhibitor dapat membantu dalam terapi meningioma pada masa yang akan datang.<sup>17</sup>

Penghambat PD-L1, seperti pembrolizumab, secara efektif mencegah rekurensi meningioma. Sebuah penelitian fase II pada tahun 2022 menunjukkan bahwa pembrolizumab memiliki efektivitas yang menjanjikan pada kelompok meningioma tertentu yang rekuren atau agresif dan diklasifikasikan sebagai grade II atau III.<sup>18</sup> Masaki, *et al.* memberikan gambaran ringkas tentang banyak uji klinis yang meneliti dampak potensial anti PD-L1 pada meningioma rekuren dengan pola ekspresi PD-L1 bervariasi tergantung pada derajat meningioma.<sup>9,19</sup>

Pada meningioma, indeks mitosis dapat menambah informasi tambahan terhadap risiko *Relapse Free Survival* (RFS). Hasilnya menunjukkan bahwa penggunaan penanda mitosis yang kuat pada meningioma dapat menyempurnakan stratifikasi risiko.<sup>20</sup> Imunohistokimia untuk Ki67 dapat menyoroti distribusi

proliferasi yang tidak merata dan memandu penilaian jumlah mitosis sehingga biomarker Ki67 juga dapat digunakan untuk menilai derajat histopatologi yang nantinya berkaitan dengan rekurensi dan faktor prognostik pada meningioma.<sup>21</sup>

Meningioma dari subtype apa pun dengan indeks proliferasi tinggi memiliki kemungkinan lebih besar terhadap kekambuhan dan sifat tumor yang agresif serta berhubungan dengan meningioma *grade* II dan III. Angka kejadiannya sekitar 50% untuk *grade* II dan 90% untuk *grade* III. Anak-anak lebih cenderung memiliki meningioma yang lebih berat dengan kemungkinan rekurensi dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih buruk secara keseluruhan.<sup>3,22</sup> Indeks proliferasi Ki67 masing-masing >4% dan >20% mempunyai peningkatan risiko kekambuhan dan mortalitas. Penelitian menunjukkan bahwa kasus dengan indeks proliferasi >4% memiliki tingkat kekambuhan yang sama dengan meningioma WHO *grade* II (atipikal) dan kasus dengan indeks >20% dikaitkan dengan tingkat kematian yang sama dengan tingkat kematian pada WHO *grade* III (anaplastik) meningioma.<sup>2,8</sup>

Kriteria WHO 2021 tidak menggunakan Ki-67 sebagai kriteria untuk penilaian, namun penanda imunohistokimia proliferasi sel ini dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk ketika diekspresikan pada tingkat yang lebih tinggi. Meta-analisis oleh Liu, *et al.* mengungkapkan hubungan yang signifikan antara peningkatan ekspresi Ki-67 dan *Overall Survival* (OS) yang lebih buruk pada pasien yang didiagnosis dengan meningioma. Terdapat beberapa indikasi bahwa nilai tertentu dari indeks pelabelan Ki-67 dapat digunakan untuk memprediksi rekurensi meningioma. Mutasi ini dapat meningkatkan tumor dari *grade* II ke *grade* III pada meningioma.<sup>19,23</sup>

Semua derajat meningioma berisiko untuk terjadi rekurensi, sayangnya perilaku biologik dari meningioma tidak dapat dilihat hanya dari gambaran histopatologi saja. Pada banyak penelitian menunjukkan bahwa PD-L1 mempengaruhi derajat histopatologi. Dikatakan Ki67 *labeling index* berperan penting dalam menentukan risiko rekurensi pada derajat histopatologi meningioma. Dengan demikian maka pada meningioma diperlukan pemeriksaan PD-L1 dan Ki67 *labeling index* untuk melihat perangai dari sel tumor yang dapat menentukan terapi dan prognosis. Korelasi antara ekspresi PD-L1 dan Ki-67 menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara tingkat proliferasi dengan lingkungan mikro yang

imunosupresif. Menggabungkan penanda ini dapat membantu mengidentifikasi pasien yang mungkin mendapat manfaat dari terapi yang ditargetkan, yang telah menunjukkan efektifitas yang menjanjikan dalam mengobati meningioma grade II dan III yang rekuren dan progresif.

Berdasarkan kajian permasalahan di atas, maka perlu untuk menganalisis hubungan antara PD-L1 dan Ki67 *labeling index* dengan derajat histopatologi yang berkaitan dengan rekurensi dan faktor prognostik pada meningioma. Penelitian terkait dengan ini masih sedikit dilakukan dan hasilnya masih kontroversial. Oleh sebab itu, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan ekspresi PD-L1 dan Ki-67 *labeling index* dengan derajat histopatologi dan rekurensi pada meningioma.

## 1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut “Apakah terdapat hubungan ekspresi PD-L1 dan Ki-67 *labeling index* dengan derajat histopatologi dan rekurensi pada meningioma?”

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan ekspresi PD-L1 dan Ki-67 *labeling index* dengan derajat histopatologi dan rekurensi pada meningioma.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik klinikopatologik pasien meningioma.
2. Mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat histopatologi meningioma.
3. Mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan rekurensi meningioma.
4. Mengetahui hubungan ekspresi Ki-67 *labeling index* dengan derajat histopatologi meningioma.
5. Mengetahui hubungan ekspresi Ki-67 *labeling index* dengan rekurensi meningioma.
6. Mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dan Ki67 dengan derajat histopatologi meningioma.
7. Mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dan Ki67 dengan rekurensi

meningioma.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.3 Manfaat untuk Peneliti**

1. Menambah pengetahuan tentang hubungan ekspresi PD-L1 dan Ki-67 *labeling index* dengan derajat histopatologi dan rekurensi pada meningioma.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi PD-L1 dan Ki-67 *labeling index* pada meningioma.

##### **1.4.4 Manfaat untuk Klinisi**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam memperkirakan kemungkinan rekurensi dan prognosis untuk pasien meningioma sehingga dapat membantu untuk pilihan terapi.

##### **1.4.5 Manfaat untuk Institusi**

1. Menjadi data penelitian mengenai ekspresi PD-L1 dan Ki-67 *labeling index* pada meningioma di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Pemeriksaan imunohistokimia PD-L1 dan Ki-67 *labeling index* diharapkan bisa menjadi pemeriksaan rutin pada pasien meningioma di RSUP Dr. M. Djamil Padang.