

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar belakang

Meningioma adalah tumor dari lapisan *meninges* yang merupakan jaringan untuk melindungi otak dan medula spinalis. Tumor ini umumnya berasal dari sel araknoid *meningothelial*, namun dapat juga timbul sebagai tumor primer pada lokasi lain (Riemenschneider et al., 2006). Lapisan *meninges* yang menutupi permukaan otak berkembang dari struktur yang berbeda dibandingkan dengan *meninges* yang berada pada dasar tengkorak (*skull base*). Perbedaan ini tidak hanya mengakibatkan perbedaan sub tipe histologis dari meningioma tetapi juga distribusi dari mutasi somatik pada sel tumor (Preusser et al., 2018).

Meningioma adalah tumor intrakranial terbanyak dengan insidensi mencapai 7,86 kasus per 100.000 orang per tahun (Harter et al., 2017). Sebanyak 80% kasus termasuk meningioma WHO derajat I dengan gambaran histopatologis jinak, sedangkan 20% sisanya menunjukkan tanda peningkatan keganasan secara histopatologis yang termasuk WHO derajat II dan III (Harter et al., 2017; Louis et al., 2021). Insidensi meningioma meningkat pada usia dewasa muda (35-39 tahun) yaitu 25,1% dari seluruh tumor intrakranial (Ostrom et al., 2015). Di Indonesia belum terdapat data pasti terkait meningioma, namun Kementerian Kesehatan (Kemenkes) menyebutkan prevalensi sekitar 13-26% dari total tumor primer intrakranial (Kemenkes, 2017). Pembagian meningioma berdasarkan lokasi penyebaran di otak dibagi menjadi dua dengan masing-masing persentasenya

ialah *skull base* (51%), *non-skull base* (39%) dan lainnya (10%) (Magill et al., 2018).

Faktor risiko untuk meningioma mencakup radiasi ionisasi, diabetes melitus, hipertensi dan merokok (Flint-Richter et al., 2011). Meningioma akibat radiasi cenderung bermanifestasi dengan tumor yang multipel dengan perjalanan klinis yang agresif (Al-Mefty et al., 2004). Meningioma pada pasien dewasa lebih banyak terjadi pada wanita, dengan rasio perempuan dan pria adalah 3,15:1 (Klaeboe et al., 2005; Wiemels et al., 2010). Tingginya ekspresi reseptor progesteron pada meningioma, serta tingginya insidensi pada wanita dengan penggunaan kontrasepsi hormonal maupun kelainan terkait hormonal, mengindikasikan keterkaitan faktor hormonal dalam patogenesis meningioma (Preusser et al., 2018). Namun, terapi anti-hormonal pada meningioma tidak memberikan hasil yang memuaskan dalam uji klinis (Ji et al., 2015).

Meningioma adalah salah satu tumor solid pada manusia yang dilaporkan menunjukkan penyimpangan kromosom yang seragam. Analisis sitogenetik dari kultur sel primer mengungkapkan bahwa 70% dari sel menunjukkan monosomi atau kehilangan sebagian dari kromosom 22 (Link & Perry, 2009). Pada penelitian terdahulu banyak menemukan terdapatnya penggerak atau mutasi gen pada meningioma terhadap pembentukan atau pertumbuhan tumor (Zhao et al., 2020a). Aktivasi mutasi atau inaktivasi pengubah kromatin (*chromatin modifiers*) menunjukkan epigenom dapat meningkatkan pertumbuhan onkogenik melalui modulasi protein dan enzim (Spangle et al., 2017). Mutasi gen seperti *NF2*, *TRAF7*, *PIK3CA* dan *PGR* memengaruhi terhadap kejadian meningioma (Preusser et al., 2018; Cahill et al., 2016).

Perubahan genetik termasuk insersi, delesi, *nonsense mutation* atau *splice sites* dapat menghasilkan protein non-fungsional yang rusak (Jungwirt et al., 2019). Jenis mutasi ataupun ekspresi genetik yang ditemukan pada lokasi meningioma berbeda-beda, namun memiliki dominasi untuk setiap lokasi (Preusser et al., 2018). Misalnya pada insiden *non-skull base* (20,8%) ditemukan genomik dominan seperti *NF2*, *LOH* kromosom 22, *BAP1*, sedangkan pada *skull base* seperti *central skull base* (12,4%) ditemukan *KLF4*, *TRAF7*, *POLR2A*, *AKT1* dan *anterior skull base* (6,0%) ditemukan *SMO*, *AKT1E17K*, *TRAF7* (Pawlosky et al., 2021). Meningioma atipikal dikaitkan dengan lokasi pada konveksitas dan berhubungan dengan risiko tinggi terhadap rekurensi tumor. Oleh karena itu, perbedaan spesifik lokasi pada meningioma sangat memengaruhi keputusan klinis dan strategi terapi (Sun et al., 2020).

Mutasi genetik pada meningioma paling sering dijumpai pada gen *Neurofibromin 2 (NF2)*, yang merupakan *tumor suppressor gene* pada kromosom 22q. *Loss of heterozygosity (LOH)* pada regio di kromosom 22 umumnya dijumpai pada 40-80% kasus meningioma sporadik (Mawrin & Perry, 2010). Mutasi inaktivasi *NF2* dapat dijumpai pada 60% dari meningioma, menyokong hipotesis klasik *two-hit* dalam patogenesis meningioma (Ruttledge MH et al., 1994). Mutasi genetik *NF2* mencakup insersi, delesi, *nonsense mutations* atau mengubah lokasi pemotongan ekson dan menghasilkan protein yang tidak berfungsi (Deprez et al., 1994). Gen *NF2* diidentifikasi pada kromosom 22q12 dan mengkode sebuah protein yang terdiri dari 595 asam amino, yang disebut merlin (*moesin-ezrin-radixin like protein*) (Yamashima, 2009).

Studi-studi terbaru mengungkap peranan penting dari mutasi *non-NF2* dalam patogenesis meningioma. Mutasi pada gen *TNF receptor associated factor 7 (TRAF7)* yang merupakan *tumor suppressor gene*, paling sering dijumpai pada meningioma *non-NF2* (Clark et al., 2013). Mutasi *TRAF7* umumnya diikuti dengan mutasi pada *AKT Serine/Threonine Kinase 1 (AKT1 E17K)*, *Krueppel-like factor 4 (KLF4 K409Q)*, atau *Phosphatidylinositol-4,5 Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA)* (Abedalthagafi et al., 2016; Clark et al., 2013). Kondisi yang lebih jarang, mutasi *non NF2/TRAF7*, yang dijumpai pada gen *SMO (smoothened)*, yaitu *SMO L412F* dan *SMO W535L* mengakibatkan aktivasi yang berlebihan dari jalur *sonic Hedgehog* (Clark et al., 2013). Belakangan ini, mutasi pada regio promotor gen *telomerase reverse transcriptase (TERT)* ditemukan pada 6% dari kasus meningioma (Spiegel-kreinecker et al., 2018).

Mutasi gen *TRAF7* terletak pada kromosom 16p13, menghasilkan protein multi-fungsi yang terlibat pada berbagai jalur pensinyalan dan proses selular, seperti modulasi dari faktor transkripsi *NF- $\kappa$ B*, aktivasi dari jalur stress seluler, ubiquitinasi dari beberapa target seluler, dan induksi dari apoptosis (Suppiah et al., 2019; Tokita et al., 2018). *TRAF7* juga mengikat dan menstimulasi *sumoylation* dari produk *proto-oncogene* yang merupakan sebuah faktor transkripsi dalam mengatur proliferasi dan diferensiasi sel hematopoietik (Zotti et al., 2017). Mutasi *TRAF7* hampir selalu bersamaan dengan mutasi *KLF4* yaitu sebesar 10% dengan total mutasi *TRAF7* yang ditemukan sebesar 25% dari meningioma WHO derajat I (Zhao et al., 2020).

Mutasi pada *PIK3CA* terdiri dari subunit regulator 85 kDa dan subunit katalitik 110 kDa. *PIK3CA* mewakili subunit katalitik, memanfaatkan ATP untuk



memfosforilasi fosfatidilinositol. Mutasi pada *PIK3CA* telah diidentifikasi dalam berbagai kanker, termasuk glioma. Mutasi pada *PIK3CA* mengaktifkan PI3 kinase, dan mutasi hotspot di *PIK3CA* yang umum dan mengarah pada aktivasi konstitutif termasuk H1047R, E542K, dan E545K. Peran mutasi *PIK3CA* dalam meningioma telah terlibat dalam perkembangan tumor namun tidak begitu jelas. Sebuah penelitian sebelumnya melaporkan mutasi titik dalam domain kinase (exon20) pada 2 kasus meningioma atipikal dan ganas. Kasus mutasi titik ketiga di *PIK3CA* dilaporkan pada pasien dengan meningioma maligna (Zadeh et al., 2016). Kejadian meningioma dengan mutasi gen *PIK3CA* terjadi sekitar 7% pada kasus *non-NF2* (Preusser et al., 2018).

Mutasi lain yang telah diidentifikasi pada meningioma ialah *progesterone receptor (PGR)* yang juga dikenal sebagai *NR3C3 (nuclear receptor subfamily 3 group C, member 3)* yaitu sebuah protein yang ditemukan dalam sel. Protein ini diaktivasi oleh hormon progesteron. Pada manusia, gen *PGR* terletak pada kromosom 11q22. Produk gen ini terdiri dari dua isoform, yaitu *PR-A* dan *PR-B*, yang berbeda dari segi berat molekulnya. *PR-B* bersifat sebagai regulator positif dari efek progesteron, sementara *PR-A* bersifat sebagai antagonis terhadap *PGR-B* (Scarpin et al., 2009). Gen *PGR* dapat menghasilkan tumor yang besar, hal ini disebabkan adanya hubungan *PGR* terhadap sel MCF-7 yang dapat meningkatkan proliferasi sel terhadap stimulasi progesteron (Cahill et al., 2016). Penelitian sebelumnya menunjukkan 64% pasien meningioma pada wanita mengekspresikan mRNA *PGR* (Carroll et al., 1993).

Penatalaksanaan meningioma dapat dilakukan dengan reseksi bedah yaitu sekitar 70-80%. Derajat reseksi (dinilai dengan skala Simpson) memiliki relevansi

terhadap faktor prognosis dan reseksi yang tidak sempurna meningkatkan risiko rekurensi dari meningioma (Gousias et al., 2016). Dalam beberapa tahun terakhir, perkembangan biomolekular dalam karakterisasi meningioma telah mengidentifikasi perubahan genetik yang merupakan target terapi yang menjanjikan (Gousias et al., 2016). Selain itu, derajat histologi juga memengaruhi prognosis untuk rekurensi. Paradoks yang terjadi pada meningioma yang sering dihadapi oleh seorang ahli bedah saraf adalah meningioma yang terletak pada *non- skull base* cenderung lebih mudah untuk direseksi secara total tetapi ternyata memiliki *grading* yang tinggi dibandingkan dengan meningioma yang terletak di *skull base* yang lebih sulit dalam reseksi total tetapi ternyata memiliki *grading* yang lebih rendah. Hal-hal tersebut merupakan tantangan dalam penanganan meningioma pada masa yang akan datang.

Penggunaan terapi sistemik sudah banyak diberikan terutama pada meningioma yang sulit untuk diakses secara menyeluruh (pada *skull base*), multipel meningioma, metastasis meningioma, dan meningioma yang mengalami rekurensi ataupun terjadi progresivitas. Agen terapi sistemik yang telah diketahui di antaranya ialah hidroksiurea, temozolomide, irinotecan, interferon- $\alpha$ , analog somatostatin, mifepristone, asetat megestrol, imatinib, erlotinib, dan beberapa dengan kombinasi siklofosfamid, doxorubicin dan vincristine (Kaley et al., 2014). Walaupun studi mengenai terapi medis meningioma sudah dilakukan pada penelitian namun masih sulit untuk diinterpretasikan karena keterbatasan metodologi seperti ukuran sampel yang kecil, kurangnya kelompok kontrol dan kriteria inklusi, dan respons yang heterogen (Zhao et al., 2020).

Pada saat ini, penemuan terhadap potensi terapi molekular pada percobaan meningioma (*trial*) beberapa sudah dikembangkan (NCT02523014) (US National Library of Medicine, n.d.). Pada percobaan tersebut, sampel tumor diambil pada pasien dengan memiliki residual, rekurensi atau progresivitas dari semua klasifikasi derajat WHO meningioma yang di lakukan skrining pada perubahan genetik seperti *AKT1*, *SMO* dan *NF2*. Hasil percobaan tersebut hingga sekarang masih terus berlanjut dengan pemberian terapi molekular seperti inhibitor *AKT*, *SMO* (vismodegib) dan *FAK* (GSK2256098). Hal ini menunjukkan bahwa pemahaman terhadap perubahan genom diperlukan untuk penemuan terapi genetik sebagai terapi alternatif medis sehingga diharapkan terapi molekular berpotensi mengubah cara pengobatan meningioma khususnya bila dikaitkan dengan letak anatomi (Zhao et al., 2020). Dengan demikian, genomik telah mengubah pemahaman mengenai dasar molekular meningioma, dan uji klinis yang sedang berlangsung berpotensi mengubah cara pengobatan meningioma.

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis ekspresi *NF2*, *TRAF7*, *PIK3CA* dan *PGR* yang berpengaruh dalam patogenesis meningioma *skull base* dan *non-skull base*. Selain itu, penelitian ini juga dapat memberikan pandangan bahwa pentingnya pemahaman terhadap dasar molekular meningioma sebagai bagian dalam melakukan klasifikasi meningioma. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi variabel tambahan untuk diagnostik, terapi dan prognostik pada pasien meningioma.

## 1.2 Rumusan masalah

Dari latar belakang masalah, dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana ekspresi *NF2*, *TRAF7*, *PIK3CA*, dan *PGR* pada meningioma?
2. Apakah ada hubungan ekspresi *NF2* dengan lokasi meningioma?
3. Apakah ada hubungan ekspresi *TRAF7* dengan lokasi meningioma?
4. Apakah ada hubungan ekspresi *PIK3CA* dengan lokasi meningioma?
5. Apakah ada hubungan ekspresi *PGR* dengan lokasi meningioma?

## 1.3 Tujuan penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis hubungan ekspresi *Neurofibromin 2*, *TNF Receptor Associated Factor 7*, *Phosphatidylinositol 3-Kinase Catalytic Alpha*, dan *Progesterone Receptor* dengan lokasi meningioma.

### 1.3.2 Tujuan khusus

- a. Mengetahui hubungan ekspresi *NF2* dengan lokasi meningioma.
- b. Mengetahui hubungan ekspresi *TRAF7* dengan lokasi meningioma.
- c. Mengetahui hubungan ekspresi *PIK3CA* dengan lokasi meningioma.
- d. Mengetahui hubungan ekspresi *PGR* dengan lokasi meningioma.

## 1.4 Manfaat penelitian

Penelitian ini memberikan manfaat pada :

### 1.4.1 Pengembangan ilmu pengetahuan

Memahami karakteristik klinis dan ekspresi antigen meningioma di Indonesia sehingga dapat menjadi bagian dalam melakukan klasifikasi meningioma. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi bagi



ilmu pengetahuan kedokteran terutama bidang molekular dan ilmu bedah saraf.

#### 1.4.2 Praktisi

Hasil penelitian ini diharapkan bisa memperkuat teori untuk klasifikasi baru meningioma berdasarkan ekspresi antigen sehingga dapat dipakai sebagai variabel diagnostik, terapi dan prognostik. Penelitian ini juga dapat sebagai pertimbangan terhadap berkembangnya penemuan terapi molekular berdasarkan masing-masing ekspresi antigen. Selain itu, penelitian ini diharapkan memberikan pandangan bahwa pentingnya pemahaman dasar molekular meningioma.

#### 1.4.3 Masyarakat

Dari hasil penelitian ini diharapkan memberikan masukan terhadap pelayanan medis pasien meningioma sehingga terapi dan evaluasi menjadi lebih baik.

