



Original Research Paper

GAMBARAN DERAJAT HISTOPATOLOGI PENDERITA MENINGIOMA DI MAKASSAR TAHUN 2018-2022

Mutmainnah¹, Cahyono Kaelan^{1,2}, Suryani Tawali³, Ni Ketut Sungowati¹, Muhammad Husni Gangara^{1,2}, Upik Anderiani Miskad^{1,2*}

¹Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin

²Laboratorium Patologi Anatomi, Rumah Sakit Universitas Hasanuddin

³Departemen Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin

*Email Corresponding:
Upik.miskad@gmail.com

Page : 293-300

Kata Kunci :
Meningioma,
Derajat histopatologi

Keywords:
Meningioma,
derajat histopatologi

Published by:
Tadulako University,
Managed by Faculty of Medicine.
Email: healthytadulako@gmail.com
Phone (WA): +6285242303103
Address:
Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of
Palu, Central Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Meningioma merupakan suatu neoplasma dengan pertumbuhan lambat yang berasal dari sel-sel meningeal lapisan araknoid. Meningioma dilaporkan merupakan tumor dengan insidensi tersering di Amerika Serikat, yaitu sekitar 36% dari seluruh tumor otak. Berdasarkan WHO, histopatologi meningioma terbagi dalam derajat 1 (jinak), derajat 2 (atipikal) dan 3 (ganas). Tujuan penelitian ini untuk melihat gambaran derajat histopatologi penderita meningioma di Makassar tahun 2018-2022. Penelitian kami menggunakan metode deskriptif, yang dilakukan di Makassar dari Januari 2018 hingga Desember 2022. Pada penelitian ini yang dinilai adalah usia, jenis kelamin, lokasi tumor, dan derajat histopatologi meningioma. Analisis data menggunakan software SPSS v.20. Sebanyak 200 sampel, usia 40-60 tahun paling banyak ditemukan yaitu 124 orang (62,0%), paling banyak jenis kelamin wanita yaitu 158 orang (79,0%), lokasi meningioma paling banyak berada di cerebri yaitu 83 orang (41,5%), serta meningioma derajat 1 merupakan yang terbanyak, yaitu 179 kasus (89,5%).

ABSTRACT

Meningioma is a slow-growing neoplasm that originates from the meningeal cells of the arachnoid layer. Meningioma is reported to be the tumor with the most frequent incidence in the United States, namely around 36% of all brain tumors. Based on WHO, meningioma histopathology is divided into grade 1 (benign), grade 2 (atypical) and 3 (malignant). The aim of this study was to see the histopathological grade of meningioma sufferers in Makassar in 2018-2022. Our research used a descriptive method, which was carried out in Makassar from January 2018 to December 2022. In this study what was assessed was age, gender, tumor location and histopathological grade of the meningioma. Data analysis used SPSS v.20 software. A total of 200 samples, those aged 40-60 years were most commonly found, namely 124 people (62.0%), the most common were women, namely 158 people (79.0%), the most common location of meningioma was in the cerebri, namely 83 people (41, 5%), and grade 1 meningiomas were the most common, namely 179 cases (89.5%).

PENDAHULUAN

Meningioma merupakan suatu neoplasma dengan pertumbuhan lambat yang berasal dari sel-sel meningeal lapisan araknoid^{1,2}. Dalam keadaan normal, sel-sel pada tubuh manusia dapat tumbuh dan membelah untuk

membentuk sel-sel yang baru sesuai dengan kebutuhan yang diperlukan oleh tubuh³. Meningioma dilaporkan merupakan tumor dengan insidensi tersering di Amerika Serikat, yaitu sekitar 36% dari seluruh tumor otak⁴. Berdasarkan WHO, histopatologi

meningioma terbagi dalam WHO derajat 1 (jinak) dan berhubungan dengan luaran klinis yang baik, serta WHO derajat 2 dan 3 yang berhubungan dengan luaran klinis yang lebih buruk^{1,5}.

Data epidemiologi mengenai tumor otak di Indonesia masih terbatas, meskipun kejadian tumor otak primer dan metastasis secara signifikan menyebabkan morbiditas dan mortalitas oleh karena pendataan kasus tumor otak hanya untuk tumor ganas⁶. Berdasarkan data di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Wahidin Sudirohusodo selama 4 tahun terakhir (2017-2021) terdapat 216 kasus meningioma terdiri dari 198 kasus meningioma derajat 1 (90,8 %) 16 kasus meningioma derajat 2 (8,1 %) dan 2 kasus meningioma derajat 3 (1,1 %).

Lebih dari 90% meningioma bersifat soliter. Sekitar 20-25% meningioma tergolong dalam WHO derajat 2, sedangkan 1-6% tergolong dalam WHO derajat 3. Meningioma banyak terjadi pada usia dewasa muda dan usia tua dengan puncak insidensi pada dekade ke-6 dan ke-7. Pada dewasa muda, meningioma sering terjadi pada dekade ke-3 dan ke-4. Meningioma juga dapat terjadi pada usia anak dan usia yang sangat tua¹.

Meningioma lebih banyak juga terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki, dengan rasio 2:1 dan insidensi 10,5 kasus per 100.000 perempuan serta 4,8 kasus per 100.000 laki-laki. Derajat 2 dan 3 lebih banyak dilaporkan terjadi pada laki-laki^{1,7}.

Klasifikasi WHO saat ini mengelompokkan meningioma untuk memprediksi karakteristik klinis dengan gambaran histopatologik. Berdasarkan klasifikasi WHO, meningioma dibagi menjadi 3 derajat, yaitu jinak (derajat 1) meliputi tipe meningothelial, fibrous, transitional, psammomatous, angioblastik, mikrokistik, *lymphoplasmacyte-rich*, *metaplastic*, *secretory*. Atypical (derajat 2): *chordoid*, *clear*

cell, *atypical*. Anaplastik/maligna (derajat 3): *papillary*, *rhabdoid*, *anaplastic*¹.

Derajat histopatologik sangat berperan dalam menentukan pemilihan terapi dan prognosis pasien. Angka respons radioterapi pada derajat yang lebih tinggi mengalami penurunan karena meningkatnya kejadian radioresistensi^{8,9}.

Meningens adalah membran yang melapisi sistem saraf pusat. *Meningens* tersusun atas unsur kolagen dan fibril yang elastis serta cairan serebrospinal. *Meningens* terbagi menjadi tiga lapisan, yaitu duramater, arakhnoid dan piamater. Duramater juga disebut sebagai *pachymeninx* (membran keras), sedangkan arakhnoidmater dan piamater disebut sebagai *leptomeninges* (membran halus). Fungsi utama *meningens* dan kelenjar serebrospinal adalah untuk melindungi sistem saraf pusat¹⁰.

Meningioma merupakan kelompok neoplasma yang sebagian besar jinak, pertumbuhannya lambat yang berasal dari sel meningotel pada lapisan arakhnoidea. Ada tiga kelompok penting meningioma yang masing-masing berbeda derajat dan perilaku biologiknya^{1,8}. Sel asal meningioma (MECs) adalah komponen seluler dari piamater, arachnoid mater, trabekula dan septa pada ruang subarakhnoid¹¹. Meningioma merupakan salah satu dari neoplasma terbanyak otak, mencakup 30-35% dari keseluruhan tumor sistem saraf pusat¹². Meningioma lebih banyak juga terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki, dengan rasio 2:1 dan insidensi 10,5 kasus per 100.000 perempuan serta 4,8 kasus per 100.000 laki-laki. Derajat II dan III lebih banyak dilaporkan terjadi pada laki-laki^{1,7}.

Etiologi meningioma belum diketahui secara jelas, namun diketahui radiasi pengion merupakan faktor lingkungan yang jelas diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya meningioma dengan angka kejadian yang lebih tinggi pada anak-anak

dan dewasa muda yang terpapar¹.

Dari penelitian yang berkembang, telah ditemukan bahwa sejumlah variasi kromosom dan sinyal molekuler abnormal terkait erat dengan terjadinya dan perkembangan keganasan pada meningioma. Sejumlah faktor risiko yang memiliki peran potensial dapat menyebabkan meningioma telah diteliti, antara lain: radiasi ionisasi, genetik dan hormon^{11,15}.

Berdasarkan klasifikasi WHO tahun 2020, meningioma dibagi menjadi 15 subtipe pada 3 derajat berdasarkan histopatologik. Klasifikasi tersebut berhubungan dengan risiko terjadinya rekurensi dan kelangsungan hidup serta memiliki pengaruh yang besar terhadap sasaran pengobatan¹.

Subtipe meningioma berdasarkan derajatnya yaitu: Jinak (*Benign* : derajat 1), Atipikal (*Atypical*: derajat 2), dan Ganas (*Malignant* : derajat 3). Menurut histopatologinya, meningioma derajat 1 diklasifikasikan sebagai *meningothelial* meningioma, *fibrous* (fibroblastik) meningioma, transisional meningioma, *psammomatous* meningioma, *angiomatous* meningioma, *mikrocystic* meningioma, sekretorik meningioma, *lymphoplasmacyte-rich* meningioma, metaplastik meningioma; Meningioma derajat 2 diklasifikasikan sebagai *chordoid* meningioma, *clear-cell* meningioma, *atypical* meningioma; Meningioma derajat 3 diklasifikasikan sebagai *papillary* meningioma, *rhabdoid* meningioma, anaplastik meningioma. Berdasarkan pembagian klasifikasi ini, subtipe meningioma yang paling sering adalah *meningothelial*, fibroblastik, dan transitional.

Diagnosis tentatif awal meningioma dapat dibuat melalui resonansi magnetik imaging (MRI) atau computed tomography (CT) dengan kontras pada pasien dengan kontraindikasi untuk MRI. Brain imaging dengan menggunakan contrast-enhanced CT

dan MRI biasanya tampak sebagai tumor soliter yang menempel pada duramater, serta menyangat kuat dengan pemberian kontras. Pemeriksaan tersebut merupakan metode yang sering digunakan untuk mendiagnosis, monitoring dan evaluasi pasca tindakan. Verifikasi histologis membantu menyingkirkan diagnosis lain seperti metastasis^{6,11}.

Penatalaksanaan untuk meningioma sangat individual dan mencakup kombinasi dari: observasi, reseksi bedah, radioterapi, dan kemoterapi. Pendekatan observasi "tunggu dan lihat" adalah strategi umum yang digunakan untuk pasien dengan meningioma kecil yang didiagnosis secara tidak sengaja (diameter tumor 3 cm) dan tanpa gejala^{11,16}.

Reseksi bedah adalah pilihan utama untuk meningioma dengan gejala, gagal observasi, atau tumor besar yang sebelum menimbulkan gejala. GTR (Gross Total Resection) bisa menyembuhkan mayoritas (70-80%) pasien, tetapi dibatasi oleh berbagai faktor, termasuk lokasi tumor, keterlibatan sinus vena dan jaringan neurovaskular, dan faktor pasien lain yang mempengaruhi keamanan operasi secara umum.. Luasnya reseksi, ditentukan oleh kelas Simpson, sangat berdampak pada tingkat kekambuhan untuk meningioma yang diobati dengan pembedahan dari semua derajat WHO. Nilai Simpson ditentukan oleh pencitraan pasca operasi dan penilaian ahli bedah saraf¹¹.

Penelitian ini memiliki urgensi yang sangat penting karena Meningioma adalah neoplasma dengan pertumbuhan lambat namun memiliki implikasi kesehatan yang signifikan. Melalui pemahaman gambaran derajat histopatologi meningioma kita dapat lebih mendalam memahami meningioma dengan kaitannya untuk grading meningioma tersebut. Hasil penelitian ini dapat memberikan wawasan yang berharga untuk pengembangan strategi prognosis dan prediktif, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup dan harapan hidup penderita.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran derajat histopatologi pada penderita meningioma di Makassar tahun 2018-2022.

BAHAN DAN CARA

Desain Penelitian

Penelitian kami menggunakan metode deskriptif yang dilakukan di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin pada bulan Januari 2023 hingga April 2023. Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosis meningioma di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien yang di diagnosis meningioma grade I,II,III berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan hematoxilin dan eosin. Kriteria eksklusi adalah meningioma residif, pasien yang terdiagnosa meningioma tanpa mencantumkan grading, meningioma yang telah mendapatkan radioterapi.

Alokasi Subjek

Pertama, kami mengumpulkan rekam medis pasien yang terdiagnosis meningioma sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kedua, mencatat usia, jenis kelamin dan lokasi. Ketiga, kami mengumpulkan blok jaringan dan melakukan pemeriksaan pewarnaan Hematoxylin-Eosin untuk menilai karakteristik histopatologi berupa grading meningioma. Terakhir, mencatat seluruh hasil pewarnaan Hematoxylin-Eosin.

Prosedur Pewarnaan Hematoxylin-Eosin

Blok jaringan yang telah dikumpulkan dan dikelompokkan selanjutnya didinginkan dalam lemari es, lalu dipotong menggunakan mikrotom dengan ketebalan potongan 3 μm .

Hasil pemotongan kemudian dimasukkan ke dalam Water Bath bersuhu $\pm 60^{\circ}\text{C}$ dan diletakkan di Polysilane Object Glass dan ditiriskan hingga kering, lalu dipanaskan di atas suhu $\pm 60^{\circ}\text{C}$ selama 15 menit.

Tahap selanjutnya adalah proses pewarnaan dengan langkah-langkah sebagai berikut :

Pertama, rendam dalam larutan Xylol selama 5 menit sebanyak 2 kali pada 2 wadah. Kedua, rendam dalam larutan Alkohol 95% selama 2 menit sebanyak 2 kali pada 2 wadah. Ketiga, rendam dalam larutan Alkohol 70% selama 2 menit sebanyak 2 kali pada 2 wadah. Keempat, bilas dengan air mengalir selama 5 menit. Kelima, rendam dalam larutan Mayer's Hematoxylin selama 15 menit. Keenam, bilas dengan air mengalir hingga berwarna biru. Ketujuh, rendam dalam larutan Eosin 1% selama 5 menit. Kedelapan, rendam dalam larutan Alkohol 70% selama 2-5 menit. Kesembilan, rendam dalam larutan Alkohol 95% selama 2-5 menit sebanyak 2 kali pada 2 wadah. Selanjutnya, rendam dalam larutan Carbol Xylol selama 5 menit. Kemudian, rendam dalam larutan Xylol selama 2-5 menit. Keringkan, ditutup dengan Entellan dan Deck Glass.

Analisis Data

Analisis data menggunakan software statistics SPSS v.20. Karakteristik yang dinilai adalah usia, jenis kelamin, lokasi dan grading meningioma.

HASIL

Sebanyak 200 sampel dimasukkan pada penelitian ini yang menunjukkan hasil gambaran derajat histopatologi penderita meningioma disajikan di tabel 1.

Berdasarkan usia terbanyak yang ditemukan, rentang usia 40-60 tahun sebanyak 124 orang (62,0%), kemudian usia <40 tahun sebanyak 56 orang (28,0%) dan paling sedikit >60 tahun sebanyak 20 orang (10%). Jenis kelamin perempuan diperoleh sebanyak 158 orang (79,0%) lebih banyak dibandingkan laki-laki sejumlah 42 orang (21,0%).

Lokasi meningioma terbanyak berada pada cerebri (41,5%) dan paling sedikit berada pada Cerebelli (1,5%). Distribusi derajat 1 sebanyak 179 kasus (89,5%), derajat 2 sebanyak 16 kasus (8,0%), dan derajat 3 sebanyak 5 kasus (2,5%).

Tabel 1. Gambaran Derajat Histopatologi Penderita Meningioma

Karakteristik Sampel	n	%
Usia		
<40 tahun	56	28,0
40-60 tahun	124	62,0
>60 tahun	20	10,0
Jenis Kelamin		
Laki-laki	42	21,0
Perempuan	158	79,0
Lokasi		
Intrakranial	32	16,0
Cerebri	83	41,5
Cerebelli	3	1,5
Skull	7	3,5
Medulla spinalis	19	9,5
Meninges	24	12,0
Lain-lain	32	16,0
Derajat Meningioma		
Derajat 1	179	89,5
Derajat 2	16	8,0
Derajat 3	5	2,5
Total	200	100

Sumber data: RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

PEMBAHASAN

Meningioma merupakan salah satu tumor tersering dari tumor primer susunan saraf pusat (SSP) yang kemungkinan besar berasal dari sel meningotheial arachnoid mater, dengan angka kejadian lebih sering ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 2:1 pada meningioma intrakranial¹⁷.

Meningioma merupakan kelompok neoplasma yang sebagian besar jinak, pertumbuhannya lambat yang berasal dari sel meningotel pada lapisan arakhnoidea. Ada tiga kelompok penting meningioma yang masing-masing berbeda derajat dan perilaku biologiknya^{1,8}. Sel asal meningioma (MECs) adalah komponen seluler dari piamater, arachnoid mater, trabekula dan septa pada ruang subaraknoid¹¹. Meningioma merupakan salah satu dari neoplasma

terbanyak otak, mencakup 30-35% dari keseluruhan tumor sistem saraf pusat¹². Meningioma lebih banyak juga terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki, dengan rasio 2:1 dan insidensi 10,5 kasus per 100.000 perempuan serta 4,8 kasus per 100.000 laki-laki. Derajat II dan III lebih banyak dilaporkan terjadi pada laki-laki^{1,7}.

Meningioma lebih banyak juga terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki, dengan rasio 2:1 dan insidensi 10,5 kasus per 100.000 perempuan serta 4,8 kasus per 100.000 laki-laki. Derajat 2 dan 3 lebih banyak dilaporkan terjadi pada laki-laki^{1,7}.

Meningioma banyak dijumpai sebagai tumor jinak intrakranial dan umumnya dapat ditangani dengan pembedahan/reseksi. Meningioma derajat tinggi dengan gambaran klinis dan karakteristik histopatologik yang ganas bersifat lebih agresif dan rekurensi dapat terjadi termasuk berkaitan dengan lokasi tumor meskipun telah ditangani melalui pembedahan dan kemoradiasi^{1,2,8}.

Berdasarkan jenis kelamin, pada penelitian ini jumlah penderita meningioma pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Alama et al.,2007; Perry et al.,2016; dan Park.,2017, yakni 32 perempuan dan 12 laki-laki. Demikian dengan penelitian Lee KS et all dan Vivi YT et all yang menemukan bukti kuat yang menunjukkan peran hormon seks dalam perkembangan meningioma. Wanita terutama setelah pubertas, dan distribusi reseptor progesteron, estrogen, dan androgen yang ditandai dengan baik pada meningioma. Selanjutnya, fluktuasi pertumbuhan meningioma selama siklus menstruasi, kehamilan, dan menyusui juga telah didokumentasikan dengan baik^{8,21-24}.

Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) menemukan angka kejadian yang lebih tinggi pada dewasa dibandingkan dengan anak-anak¹³. Penelitian

lain pada rumah sakit rujukan di Indonesia juga menunjukkan puncak kejadian meningioma terdapat pada kelompok usia 40–59 tahun¹⁴. Pada penelitian ini, dari 200 sampel yang terdiagnosis meningioma, usia termuda adalah 3 tahun dan usia tertua adalah 77 tahun dan diperoleh kelompok usia 40-60 tahun merupakan kelompok terbanyak, sejalan dengan penelitian yang melaporkan usia pertengahan pada dekade ke-4 merupakan usia tersering meningioma¹⁸⁻²⁰.

Untuk lokasi meningioma biasanya muncul di lokasi intrakranial, intraspinal, atau orbital. Lokasi yang paling umum termasuk konveksitas serebral (dengan tumor sering terletak parasagital, berhubungan dengan falx cerebri dan/atau sinus vena), alur penciuman, punggung sphenoid, daerah parasellar/suprasellar, selubung saraf optik, petrous ridges, tentorium, dan fossa posterior. Penelitian Patel dkk menunjukkan bahwa meningioma intrakranial 2 kali lebih banyak dibandingkan intraspinal dengan regio konveks lebih banyak dibanding regio nonkonveks. Sedangkan Penelitian Kim MS, dkk mengemukakan dari 67 sampel meningioma, 43,3 % berlokasi di area konveks sedangkan 56,7% berlokasi di area nonkonveks. Pada penelitian ini, karakteristik lokasi umumnya di daerah konveks dengan lokasi yang paling banyak adalah di cerebri sebanyak 41,5% dan lokasi lain pada cerebelli, medulla spinalis, meninges, skull dan beberapa area lain di sekitarnya. Hal ini sejalan dengan dua penelitian yang dipaparkan di atas bahwa lokasi meningioma cukup bervariasi^{7,25}. Presentasi meningioma seringkali tidak spesifik, tetapi lokasi dan kompresi dari otak dan struktur vaskular yang berdekatan dapat menyebabkan defisit neurologis fokal (termasuk defisit saraf kranial). Gejala yang biasa terlihat adalah sebagai berikut: sakit kepala (33,3–36,7%), defisit saraf kranial fokal (28,8–31,3%), kejang (16,9–24,6%), perubahan kognitif

(14,4%), kelemahan (11,1%), vertigo/pusing (9,8%), ataksia/perubahan gaya berjalan (6,3%), nyeri/perubahan sensorik (5,6%), proptosis (2,1%), sinkop (1,0%), dan asimtomatik (9,4%)¹¹.

Klasifikasi WHO saat ini mengelompokkan meningioma untuk memprediksi karakteristik klinis dengan gambaran histopatologik. Berdasarkan klasifikasi WHO, meningioma dibagi menjadi 3 derajat, yaitu jinak (derajat 1) meliputi tipe meningothelial, fibrous, transitional, psammomatous, angioblastik, mikrokistik, *lymphoplasmacyte-rich*, *metaplastic*, *secretory*. Atypical (derajat 2): *chordoid*, *clear cell*, *atypical*. Anaplastik/maligna (derajat 3): *papillary*, *rhabdoid*, *anaplastic*¹. Derajat histopatologik sangat berperan dalam menentukan pemilihan terapi dan prognosis pasien. Angka respons radioterapi pada derajat yang lebih tinggi mengalami penurunan karena meningkatnya kejadian radioresistensi^{8,9}.

Menurut pedoman terbaru WHO tahun 2020 mengklasifikasikan meningioma menjadi 3 derajat berdasarkan kriteria histologis dan dibagi menjadi 15 sub tipe. Derajat 1 terdiri dari meningothelial, fibrosa, transisional, psammomatosa, angiomasosa, mikrokistik, sekretorik, limfoplasmasit, metaplastic. Yang termasuk derajat 2 adalah atipikal, clear cell dan koroid. Sedangkan yang termasuk derajat 3 adalah anaplastik, rhabdoid, dan papiler. Sub tipe yang paling sering ditemui adalah meningothelial, fibrosa, dan meningioma transisional. Pada penelitian ini yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini yaitu derajat 1 (89,5%). Data berbasis populasi skala besar mengungkapkan bahwa meningioma derajat 1 (70-75%) ditemukan paling banyak dibandingkan dengan derajat 2 (9-20%) dan 3 (5-9%)²⁶.

KESIMPULAN DAN SARAN

Gambaran derajat histopatologi penderita meningioma pada penelitian ini umumnya menunjukkan hasil yang sejalan dengan penelitian lain, akan tetapi perlu untuk tetap mengembangkan penelitian lain mengenai meningioma, terutama untuk mendukung penetalaksanaan meningioma.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada RSUP Wahidin Sudirohusodo, dan RS Hasanuddin yang telah membantu dan memfasilitasi penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
2. Ye W, Ding-Zhong T, Xiao-Sheng Y, Ren-Ya Z, Yi L. Factors Related to the Post-operative Recurrence of Atypical Meningiomas. *Front Oncol.* 2020;10(503):1-7. doi:10.3389/fonc.2020.00503
3. Hutasoit GA, Sari P, Rupawan IK, Salman M. Tumor Phyllodes dan Prognosisnya. *Heal Tadulako J.* 2022;8(3):204-213. <https://doi.org/10.22487/htj.v8i3.476>
4. Fardillah N, Miskad UA, Cangara MH, Kaelan C, Ghaznawie M. Pola Ekspresi Protein P53 pada Astrositoma Berdasarkan Grading Histopatologi. *Heal Tadulako J.* 2023;9(2):148-156.
5. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Torp SH. The histopathological spectrum of human meningiomas. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(3):231-242.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tumor Otak.* Komite Penanggulangan Kanker Nasional; 2019.
7. J P Patel, T R Jansari VVC. Clinicopathological study of Meningioma. *Trop J Pathol Microbiol.* 2019;6(1):9-17.
8. Perry A, Louis D., Budka H, von Deimling A, Sahm F, Rushing E. Meningioma. In: *WHO Classification of Tumours of The Central Nervous System.* 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2016:232-245.
9. Cossu G, Messerer M, Parker F, Levivier M, Daniel RT. Meningiomas' Management: An Update of the Literature. *Neurooncology - Newer Dev.* Published online 2016:361-372. doi:10.5772/62929
10. Fuller GN, Burger PC. Central nervous system. In: *Histology for Pathologist.* 4th ed. Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2012.
11. Ogasawara C, Philbrick BD, Adamson DC. Meningioma: A review of epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, and future directions. *Biomedicines.* 2021;9(3):1-23. doi:10.3390/biomedicines9030319
12. Domingues P, González-Tablas M, Otero Á, et al. Genetic/molecular alterations of meningiomas and the signaling pathways targeted. *Oncotarget.* 2015;6(13):10671-10688. doi:10.18632/oncotarget.3870
13. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015;17:iv1-iv62. doi:10.1093/neuonc/nov189
14. Wahyuhadi J, Heryani D, Basuki H. Risk of meningioma associated with exposure of hormonal contraception. A case control study. *Maj Obstet Ginekol.* 2018;26(1):36. doi:10.20473/mog.v26i12018.36-41
15. Shao Z, Liu L, Zheng Y, et al. Molecular Mechanism and Approach in Progression of Meningioma. *Front Oncol.* 2020;10(September):1-11. doi:10.3389/fonc.2020.538845
16. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et

- al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):e383-e391. doi:10.1016/S1470-2045(16)30321-7
17. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019;21:V1-V100. doi:10.1093/neuonc/noz150
18. Gangadhar K, Santhosh D, Fatterpekar G. Imaging Features of Intracranial Meningiomas with Histopathological Correlation: A Relook into Old Disease. *Nepal J Radiol.* 2013;3(1):14-32. doi:10.3126/njr.v3i1.8713
19. Bhat AR, Wani MA, Kirmani AR, Ramzan AU. Histological-subtypes and anatomical location correlated in meningeal brain tumors (meningiomas). *J Neurosci Rural Pract.* 2014;5(3):244-249. doi:10.4103/0976-3147.133568
20. Desai P, Patel D. A study of meningioma in relation to age, sex, site, symptoms, and computerized tomography scan features. *Int J Med Sci Public Heal.* 2015;5(2):331. doi:10.5455/ijmsph.2016.06102015124
21. Alama A, Barbieri F, Spaziante R, et al. Significance of cyclin D1 expression in meningiomas: A preliminary study. *J Clin Neurosci.* 2007;14(4):355-358. doi:10.1016/j.jocn.2006.04.001
22. Park JK. Epidemiology, pathology, clinical features, and diagnosis of meningioma. UpToDate Wolters Kluwer. Published 2023. Accessed August 7, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-clinical-features-and-diagnosis-of-meningioma>
23. Lee KS, Zhang JJY, Kirolos R, Santarius T, Nga VDW, Yeo TT. A systematic review and meta-analysis of the association between cyproterone acetate and intracranial meningiomas. *Sci Rep.* 2022;12(1):1-11. doi:10.1038/s41598-022-05773-z
24. Talawo VY, Kaelan C, Miskad UA. Karakteristik klinis dan histopatologi meningioma di Makassar. *Heal Tadulako J.* 2023;9(1):81-86.
25. Kim MS, Kim KH, Lee EH, et al. Results of immunohistochemical staining for cell cycle regulators predict the recurrence of atypical meningiomas. *J Neurosurg.* 2014;121(5):1189-1200. doi:10.3171/2014.7.JNS132661
26. Goyal-Honavar A, Jayachandran R, Chacko G. Meningiomas - transition from traditional histological grading to molecular profiling in WHO CNS5: A Review. *Indian J Pathol Microbiol.* 2022;65(5):S83-S93. doi:10.4103/ijpm.ijpm_1085_21