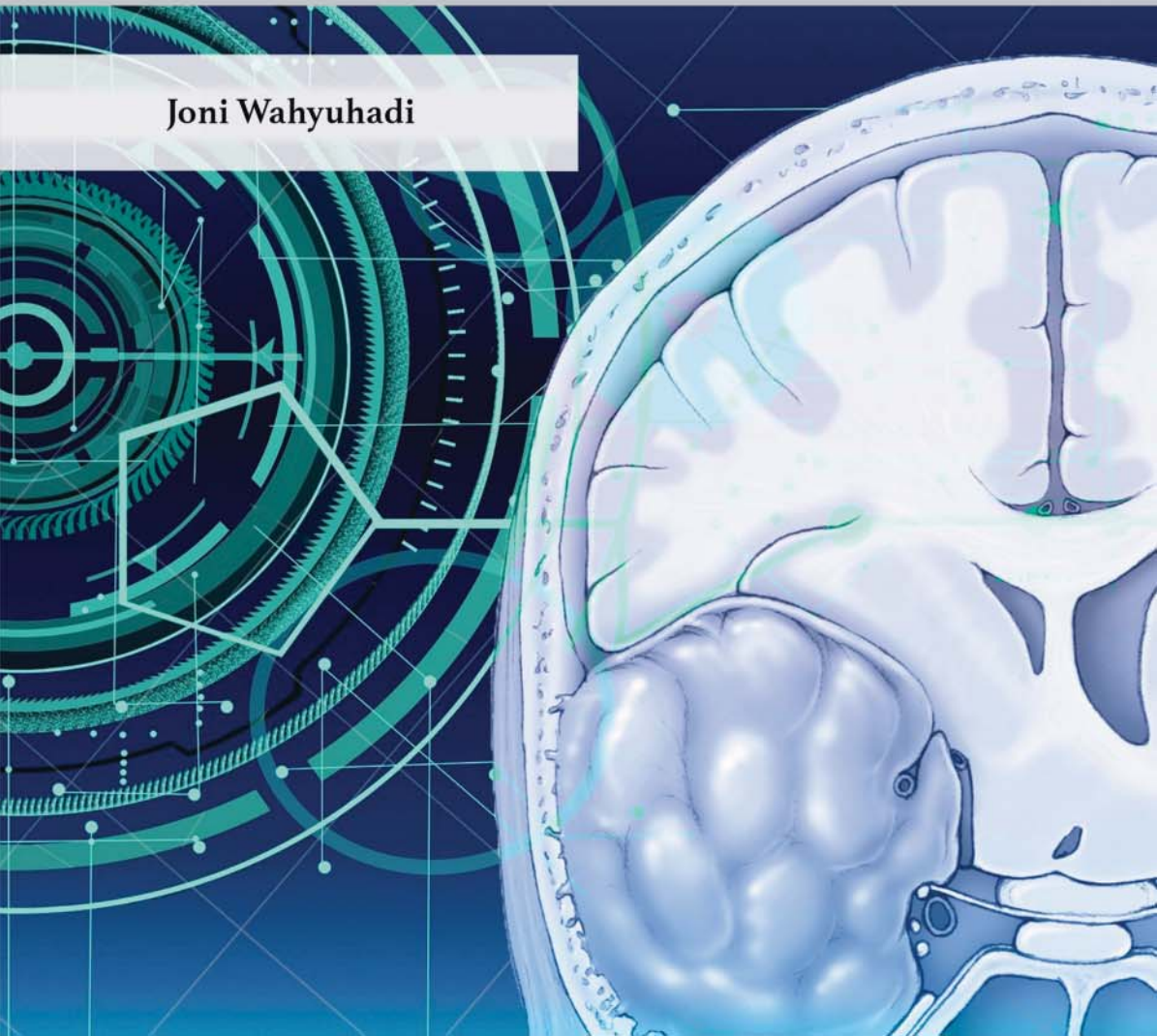




IMPLIKASI KLINIS PENGGUNAAN MODALITAS TERAPI BERBASIS RADIASI PADA KASUS MENINGIOMA

Buku Referensi Ilmu Bedah Saraf
Berdasarkan Riset Dasar, Riset Klinis, dan Riset Pustaka Sistematis Penulis

Joni Wahyuhadi



**IMPLIKASI KLINIS PENGGUNAAN
MODALITAS TERAPI BERBASIS RADIASI
PADA KASUS MENINGIOMA**

UNDANG-UNDANG NOMOR 28 TAHUN 2014 PASAL 113 TENTANG HAK CIPTA

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

IMPLIKASI KLINIS PENGGUNAAN MODALITAS TERAPI BERBASIS RADIASI PADA KASUS MENINGIOMA

Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K)



**Implikasi Klinis Penggunaan
Modalitas Terapi Berbasis Radiasi
pada Kasus Meningioma**

Joni Wahyuhadi

ISBN 978-602-473-814-3 (PDF)

© 2021 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Editor Naskah (Anas Abadi)
Layout (Akhmad Riyanto)
Digitalisasi (Tim eBook AUP)
AUP (1171/03.22)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Puji syukur saya panjatkan ke Hadirat Allah Swt. karena hanya berkat rahmat, hidayah, dan karunia-Nya saya bisa menyelesaikan buku dengan judul “Implikasi Klinis Penggunaan Modalitas Terapi Berbasis Radiasi pada Kasus Meningioma”. Seperti yang kita tahu, penelitian mengenai radioterapi pada meningioma terus berkembang dalam beberapa tahun terakhir, sehingga kita perlu mengikuti perkembangan yang ada sesuai keilmuan terbaru. Penyusunan buku ini merupakan suatu langkah maju untuk menjawab tantangan di bidang pelayanan, pendidikan, penelitian, dan pengembangan. Mengingat tingginya angka penderita meningioma dan masih rendahnya angka kelangsungan hidup penderita meningioma, maka pembahasan mengenai terapi pada meningioma khususnya radioterapi harus terus dilakukan. Baik dari pengkajian mengenai patofisiologi beserta biomolekuler terkait, pembahasan mengenai diagnosis, serta dibutuhkan pula pengkajian mendalam mengenai tata laksana. Buku ini disusun berdasarkan *evidence base medicine* yang mampu memberikan pandangan lebih dalam mengenai meningioma dan tata laksana radioterapi. Besar harapan saya hasil kerja keras ini mampu memberikan manfaat besar terutama bagi para tenaga medis khususnya di bidang bedah saraf. Saya menyadari bahwa buku ini masih jauh dari sempurna. Oleh sebab itu, saran dan kritik yang membangun sangat diharapkan untuk pengembangan di masa mendatang.

Demikian dari saya, semoga buku ini memberikan manfaat yang sebesar-besarnya terutama bagi ilmu bedah saraf.

Surabaya, 26 Desember 2021

Dr. dr. Joni Wahyuhadi, Sp.BS(K)

DAFTAR ISI

Prakata.....	v
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Gambar	xiii
Daftar Singkatan	xv
Daftar Riset Penulis.....	xvii

BAB 1

SITUASI DAN PERMASALAHAN MENINGIOMA DI DUNIA DAN DI INDONESIA	1
1.1 PENDAHULUAN.....	1
2.2 METODE, HASIL KAJIAN, DAN DISKUSI	3
A. Situasi dan Permasalahan Meningioma di Dunia	4
Insiden Meningioma Menurut Subtipe Histologis	7
Insiden Meningioma Berdasarkan Kelompok Usia	8
Insiden Meningioma Berdasarkan Ras dan Jenis Kelamin.....	9
Insiden Meningioma Berdasarkan Lokasi Anatomis	10
Tanda dan Gejala Meningioma	11
B. Situasi Epidemiologi Meningioma di Indonesia.....	12
Insiden Meningioma Menurut Subtipe Histologis.....	14
Insiden Meningioma Berdasarkan Kelompok Usia	14
Insiden Meningioma Berdasarkan Lokasi Anatomis.....	14
Insiden Meningioma Berdasarkan Ras dan Jenis Kelamin	14
1.3 KESIMPULAN.....	16
1.4 TINDAK LANJUT	16
REFERENSI	16

MODALITAS TERAPI BERBASIS RADIASI PADA MENINGIOMA WHO GRADE I	19
2.1 PENDAHULUAN	19
2.2 METODE, HASIL KAJIAN, DAN DISKUSI	21
Terapi radiasi sebagai terapi tambahan pada pasien meningioma WHO <i>Grade I</i> setelah <i>Subtotal Resection</i> (STR).....	23
Terapi radiasi sebagai pengobatan utama pada pasien meningioma WHO <i>Grade I</i>	26
<i>Stereotactic Radio Surgery</i> pada Pasien Meningioma WHO <i>Grade I</i> Setelah <i>Subtotal Resection</i>	30
<i>Late Effect</i> pada Pasien Meningioma WHO <i>Grade I</i> Pasca Radioterapi	31
2.3 KESIMPULAN.....	33
2.4 TINDAK LANJUT	33
REFERENSI	33

MODALITAS TERAPI BERBASIS RADIASI PADA MENINGIOMA WHO GRADE II	41
3.1 PENDAHULUAN	41
3.2 METODE, HASIL KAJIAN, DAN DISKUSI	45
Terapi radiasi setelah <i>Subtotal Resection</i> (STR) pada meningioma WHO <i>grade II</i>	47
Terapi radiasi setelah <i>Gross Total Resection</i> (GTR) pada meningioma WHO <i>grade II</i>	50
Toksistas Pasca radioterapi Adjuvan pada Meningioma WHO <i>grade II</i>	54
3.3 KESIMPULAN.....	54
3.4 TINDAK LANJUT	55
REFERENSI	55

BAB 4

PERKEMBANGAN TERAPI BERBASIS RADIASI PADA MENINGIOMA WHO GRADE III	57
4.1 PENDAHULUAN	57
4.2 METODE, HASIL KAJIAN, DAN DISKUSI	61
<i>Stereotactic Radio Surgery</i> pada Pasien Meningioma WHO Grade III setelah <i>Subtotal Resection</i>	66
4.3 KESIMPULAN.....	67
4.4 TINDAK LANJUT	67
REFERENSI	68

BAB 5

MODALITAS TERAPI GAMMA KNIFE SEBAGAI TERAPI PRIMER PADA MENINGIOMA	71
5.1 PENDAHULUAN	71
5.2 METODE, HASIL KAJIAN, DAN DISKUSI	76
Modalitas Terapi <i>Gamma Knife</i> Sebagai Terapi Primer pada Meningioma Who Grade I	76
Modalitas Terapi <i>Gamma Knife</i> sebagai Terapi Primer pada Meningioma WHO Grade 2	77
Modalitas Terapi <i>Gamma Knife</i> sebagai Terapi Primer pada Meningioma WHO Grade 3	78
Meningioma Konveksitas.....	79
Meningioma Parasagital atau Meningioma Parafalcine.....	79
Meningioma <i>Skull Base</i>	80
Meningioma Parasellar/Cavernous Sinus/Regio Petroclival.....	80
Komplikasi GKS.....	81
5.3 KESIMPULAN.....	82
5.4 TINDAK LANJUT	82
REFERENSI	82

KOMPLIKASI TERAPI BERBASIS RADIASI PADA MENINGIOMA..... 87

6.1 Pendahuluan..... 87

6.2 Metode, Hasil Kajian, dan Diskusi 89

Hasil..... 92

6.3 Kesimpulan..... 98

6.4 Tindak Lanjut..... 98

REFERENSI 98

APLIKASI KLINIS RADIOTERAPI PADA MENINGIOMA DI MASA DEPAN 103

7.1 Pendahuluan..... 103

7.2 Metode, Hasil Kajian, dan Diskusi 111

Radiasi Untuk Pengobatan Meningioma 111

Evolusi Peran Terapi Radiasi Untuk Meningioma..... 112

Evolusi Teknologi Terapi Radiasi 112

1. Terapi radiasi konformal tiga dimensi 112

2. Terapi radiasi termodulasi intensitas dan terapi busur termodulasi volumetrik 113

3. Terapi partikel..... 113

4. Delineasi Target Radiasi dan Dosis 114

Hasil Terapi Radiasi..... 114

1. Terapi radiasi setelah reseksi subtotal..... 115

2. Terapi radiasi sinar eksternal primer..... 115

3. Terapi radiasi sinar eksternal setelah reseksi meningioma atipikal atau anaplastik 116

4. *Stereotactic Radiosurgery*..... 117

5. <i>Fractionated Radiosurgery Stereotactic</i>	117
6. Hasil <i>Stereotactic Radiosurgery</i> dan fraksinasi <i>Stereotactic Radiosurgery</i>	117
7. <i>Brachytherapy</i>	118
8. Terapi Radionuklida.....	119
7.3 Kesimpulan.....	120
REFERENSI	121

DAFTAR TABEL

BAB 1

Tabel 1.1	Studi Literatur Epidemiologi Meningioma di Dunia.....	3
Tabel 1.2	Angka insidensi meningioma di Amerika Serikat (2002–2006)	9
Tabel 1.3	Manifestasi Klinis pada Pasien	12

BAB 2

Tabel 2.1	Studi Literatur Modalitas Terapi Berbasis Radiasi pada Meningioma WHO <i>grade I</i>	21
Tabel 2.2	Hasil Luaran Modalitas Terapi Berbasis Radiasi sebagai Terapi Tambahan pada Meningioma WHO <i>grade I</i> setelah STR.....	23
Tabel 2.3	Hasil Luaran Modalitas Terapi Berbasis Radiasi sebagai Terapi Utama pada Meningioma WHO <i>Grade I</i>	26

BAB 3

Tabel 3.1	Hasil Riset Studi Literatur Modalitas Terapi Berbasis Radiasi pada Meningioma WHO <i>Grade II</i>	45
------------------	---	----

BAB 4

Tabel 4.1	Studi Literatur Terapi Berbasis Radiasi pada Meningioma WHO <i>Grade III</i>	61
Tabel 4.2	Literatur review PFS pada modalitas terapi meningioma.....	63
Tabel 4.3	Literatur <i>review</i> luaran pasien meningioma <i>grade III</i> dengan radioterapi.	64

BAB 5

Tabel 5.1	Studi Literatur Modalitas Terapi Gamma Knife sebagai Terapi Primer pada Meningioma	76
Tabel 5.2	<i>Gamma Knife Radiosurgery</i> sebagai terapi primer pada meningioma jinak.....	77

BAB 6

Tabel 6.1	Studi Literatur Komplikasi Radioterapi dan GKS pada Meningioma.....	89
------------------	---	----

DAFTAR GAMBAR

BAB 1

Gambar 1.1	Histologi Tumor SSP pada Orang Dewasa	5
Gambar 1.2	Tingkat kejadian yang disesuaikan dengan usia dari tumor SSP paling umum berdasarkan histologi dan usia, CBTRUS, 2007 hingga 2011	6
Gambar 1.3	Insidensi sub-tipe meningioma berdasarkan grading dari WHO.....	8
Gambar 1.4	Distribusi Tumor Otak. Berdasarkan Lokasi.....	13
Gambar 1.5	Distribusi jenis tumor otak pada data tumor RSUD Dr. Soetomo, Surabaya-Indonesia, pada periode tahun 2012–2018.....	13
Gambar 1.6	Distribusi jenis kelamin pada data 2012–2018	15

BAB 2

Gambar 2.1	Varian histologi meningioma WHO <i>grade I</i> : meningothelial (A), fibrous (B), transisional (C), psammomatous (D), angiomatous (E), mikrosistik (F), sekretorik (G), lymphoplasmacyte-rich (H), dan metaplastik (I)	20
-------------------	--	----

BAB 3

Gambar 3.1	Gambaran mikroskopis tentang meningioma WHO <i>grade II</i> : a. Meningioma WHO <i>grade II</i> dengan gambaran perlekatan duramater; b. <i>small cells</i> dengan gambaran <i>ratio nucleus/cytoplasma</i> tinggi; c,d <i>brain invasion</i> , gambaran sel tumor infiltrasi ke parenkim otak; e. gambaran tanpa kelihatan lobulus; f. gambaran nekrosis spontan pada daerah tumor; g. gambaran mitosis sel tumor; h. makronuklei	42
-------------------	---	----

BAB 4

Gambar 4.1 Histologi meningioma WHO grade III; (A) Papillary meningioma (HE: original magnification, ×20). (B) Rhabdoid meningioma (HE: original magnification, ×20). HE: hematoxylin and eosin	59
--	----

BAB 5

Gambar 5.1 <i>Gamma Knife</i> pada Meningioma Berdasar Lokasi	78
--	----

DAFTAR SINGKATAN

API	: Asia dan Pasifik
AS	: Amerika Serikat
AVM	: <i>Arteriovenous Malformation</i>
CBTRUS	: <i>Central Brain Tumor Registry United State</i>
CNA	: <i>Copy Number Aberrations</i>
CRT	: <i>Conformal Radiotherapy</i>
CRT 3D	: <i>3 Dimensional-Conformal Radiotherapy</i>
CSS	: <i>Cause Specific Survival</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
DNA	: <i>Deoksiribonukleat Acid</i>
EANO	: <i>European Association of Neuro-Oncology</i>
EBRT	: <i>External Beam Radiation Therapy</i>
FSRT	: <i>Fractional Stereotactic Radiotherapy</i>
GK	: <i>Gamma Knife</i>
GKS	: <i>Gamma Knife Radiosurgery</i>
GTR	: <i>Gross Total Resection</i>
GTV	: <i>Gross Total Volume</i>
Gy	: <i>Gray</i>
HPF	: <i>High Power Fields</i>
HR	: <i>Hazard Ratio</i>
ICA	: <i>Internal Carotid artery</i>
IGRT	: <i>Image Guided Radiotherapy</i>
IMRT	: <i>Intensity Modulated Radiotherapy</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NF1	: <i>Neurofibromatosis type 1</i>
NF2	: <i>Neurofibromatosis type 2</i>
OS	: <i>Overall Survival</i>

PFS	: <i>Progression Free Survival</i>
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
RT	: Radioterapi
SEER	: <i>Surveillance, Epidemiology and End Result</i>
SRS	: <i>Stereostatic Radiosurgery</i>
SSP	: Susunan Saraf Pusat
STR	: <i>Subtotal Resection</i>
TN	: <i>Trigeminal Neuralgia</i>
VMAT	: <i>Volumetric Modulated Arc Therapy</i>
WHO	: World Health Organization

DAFTAR RISET PENULIS

- Aprianto, D.R. *et al.* (2021) “Hydroxyurea for the Treatment of Recurrence and Unresectable Meningiomas: A Systematic Review,” *Macedonian Journal of Medical Science*, 9, pp. 25–30.
- Haq, I. I., Niantiarno, F., Arifianto, M., Nagm, A., Susilo, R., Wahyuhadi, J., et al. (2021) ‘Lifesaving decompressive craniectomy for high intracranial pressure attributed to deep-seated meningioma: Emergency management’, *Asian Journal of Neurosurgery*, 16(1), p. 119. doi: 10.4103/ajns.ajns_179_20.
- Mohan R Y R, Wahyuhadi J and Tirthaningsih N W, 2021. ‘The Profile of Brain Tumor Cases in RSUD Dr Soetomo, Surabaya’, *Health Notions*, vol. 5, no. 2, pp. 49–54. doi: 10.33846/hn50203
- Wahyuhadi, J. et al. (2021) “The Indonesian Central Nervous System Tumors Registry (Ina-CTR): 7 years result from single institution of primary brain tumor epidemiology,” *Indonesian Journal Of Neurosurgery*, 4(1), pp. 25–35.

SITUASI DAN PERMASALAHAN MENINGIOMA DI DUNIA DAN DI INDONESIA

1.1 PENDAHULUAN

Tumor otak primer adalah suatu neoplasma yang berkembang dari berbagai jenis sel yang ada di susunan saraf pusat. Tumor otak merupakan suatu penyakit yang jarang. Insiden tumor otak di dunia terus meningkat seiring perkembangan teknologi diagnostik dan modalitas pencitraan/imaging (Wahyuhadi, 2020).

Tumor otak primer dan metastasis secara signifikan menyebabkan morbiditas dan mortalitas, namun informasi epidemiologi tumor otak masih kurang, oleh karena pendataan kasus tumor otak masih belum wajib di beberapa negara termasuk di Indonesia. Pencatatan tumor otak sering terbatas hanya tumor otak ganas saja, sehingga tumor otak jinak sering diabaikan. Beberapa negara (seperti Spanyol, Italia, dan Perancis) juga memberikan data yang bermanfaat, akan tetapi informasi klinis dan biologisnya jarang diinvestigasi (Aman *et al.*, 2016).

Tumor otak secara umum merupakan lesi yang menimbulkan efek desak ruang yang bersifat jinak (*benigna*) atau ganas (*maligna*) yang tumbuh di

otak, meningen, dan tengkorak. Tumor otak adalah suatu lesi ekspansif yang bersifat jinak maupun ganas membentuk massa dalam tengkorak kepala (intra cranial) atau di sumsum tulang belakang (medulla spinalis). Tumor atau neoplasma pada jaringan otak disebut tumor otak primer apabila berasal dari sel glia (astrofit, oligodendrosit, dsb.), sedangkan tumor yang berasal dari organ lain (metastase) seperti kanker paru, payudara, disebut tumor otak sekunder (Aman *et al.*, 2016).

Meningioma pertama kali dijelaskan oleh Harvey Cushing pada tahun 1922 dan merupakan salah satu tumor otak primer yang sering terjadi pada populasi dewasa dengan angka kejadian sampai 30% dari total semua tumor otak primer (DeMonte, McDermott and Al-Mefty, 2011). Insiden terjadinya meningioma meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Meningioma yang terjadi pada anak-anak sangat jarang terjadi dan dapat berhubungan dengan Neurofibromatosis type 2 (NF2) atau merupakan akibat dari terapi radiasi. Meningioma lebih umum terjadi pada wanita, dengan perbandingan antara wanita dan laki-laki sekitar 2:1 atau 3:1 (Buerki *et al.*, 2018). Meningioma spinal dapat terjadi dengan angka kejadian 10% dari semua meningioma dan perbandingan antara wanita dan laki-laki adalah 9:1. Meningioma merupakan tumor dengan pertumbuhan lambat yang muncul berdekatan dengan meninges dan berasal dari *arachnoidal cap cells*. Meningioma dapat menghasilkan berbagai macam gejala tergantung dari lokasinya (Birk *et al.*, 2019). Gejala dan tanda dari meningioma dapat merupakan akibat secara langsung dari penekanan struktur saraf yang berada didekatnya atau merupakan efek sekunder dari peningkatan tekanan intrakranial (DeMonte, McDermott and Al-Mefti, 2011).

Untuk banyak pasien yang datang dengan meningioma, khususnya tumor tanpa gejala, observasi dengan pencitraan rutin disertai pengawasan merupakan strategi yang dapat diterima. Untuk tumor yang tumbuh atau menyebabkan gejala, reseksi bedah aman maksimal tetap menjadi standar perawatan untuk manajemen terapeutik meningioma. Namun, kemampuan untuk mencapai reseksi lengkap mungkin dibatasi oleh sejumlah faktor,

termasuk lokasi tumor; keterlibatan sinus vena dural terdekat, arteri, saraf kranial, dan invasi otak ke jaringan fasih; dan faktor pasien lain yang memengaruhi keselamatan operasi dan anestesi secara umum. Semua ini pada akhirnya memengaruhi keputusan apakah akan merencanakan operasi, serta pendekatan bedah dan tingkat reseksi yang direncanakan. Beberapa prinsip pembedahan pada meningioma dapat diterapkan secara universal. Jika memungkinkan, suplai darah ke tumor diatasi dengan koagulasi, karena meningioma dapat memiliki vaskularisasi yang relatif tinggi. Selanjutnya, tegas dan tumor yang sering mengalami kalsifikasi di debug secara terpusat untuk memungkinkan tumor lebih aman dan mudah dimanipulasi pada antarmuka periferalnya dengan otak (Buerki *et al.*, 2018).

Pencegahan primer sebagai upaya agar tumor otak tidak terjadi, yang dilakukan dengan penelusuran beberapa faktor risiko, masih sulit dilakukan karena beberapa faktor risiko bersifat tidak dapat diubah (*unmodifiable*). Faktor risiko pada meningioma misalnya adanya kelainan genetik (kehilangan kromosom 22 dan neurofibromatosis tipe 2) serta riwayat radiasi kranial, dan trauma kepala (Aman *et al.*, 2016).

2.2 METODE, HASIL KAJIAN, DAN DISKUSI

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur dengan rumus *searching Epidemiology AND Meningioma AND Brain tumor*. Adapun hasil riset yang ditemukan untuk dikaji dan ditelaah adalah sebagai berikut.

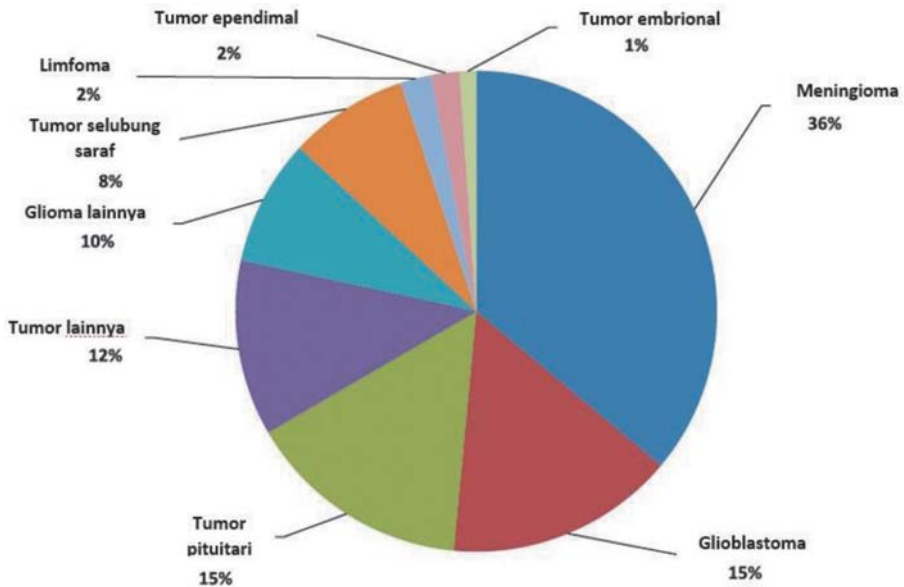
Tabel 1.1 Studi Literatur Epidemiologi Meningioma di Dunia

No	Peneliti	Penelitian
1.	Ostrom QT, 2013	CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010
2.	Ogasawara, Philbrick and Adamson, 2021	Meningioma: A review of epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, and future directions

No	Peneliti	Penelitian
3.	McNeill KA, 2016	Epidemiology of Brain Tumors
4.	Champeaux, Weller and Katsahian, 2019	Epidemiology of meningiomas. Anation wide study of surgically treated tumour son French medico-administrative data
5.	Bhala, 2021	Incidence of Benign Meningiomas in the United States: Current and Future Trends
6.	Buerki, 2018	An overview of meningiomas
7.	Apra, Peyre and Kalamarides, 2018	Current treatment options for meningioma, <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> .
8.	Mohan, 2021	The Profile of Brain Tumor Cases in RSUD Dr. Soetomo, Surabaya
9.	Pratama <i>et al.</i> , 2020	Profil Tumor Otak yang Dilakukan Pembedahan di RSUD Dr. Soetomo Periode 2012-2018

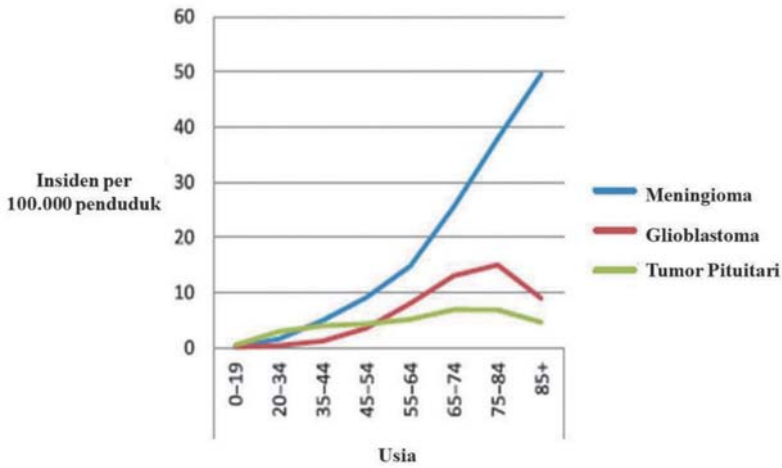
A. Situasi dan Permasalahan Meningioma di Dunia

Tumor susunan saraf pusat termasuk salah satu grup tumor yang jarang ditemukan, namun memberikan beban masalah kesehatan yang serius (Ho, *et al.*, 2014). Meningioma merupakan tumor susunan saraf pusat terbanyak yaitu sebesar 36% dari seluruh tumor susunan saraf pusat (SSP) pada dewasa merupakan meningioma (McNeill, 2016; Aprianto *et al.*, 2021). Prevalensinya sulit untuk diukur karena lesi sering berupa lesi asimtomatik dan biasanya ditemukan secara kebetulan. Beberapa studi melalui otopsi yang dilakukan sebelum dimulainya era pemakaian MRI, diketahui prevalensi meningkat dari 1,0% menjadi 2,7%. Secara keseluruhan, 85% didiagnosis secara kebetulan dan 15% memang merupakan pasien bergejala. Pada era pemakaian MRI, prevalensi dari meningioma meningkat dari 0,3% menjadi 0,9%, namun peningkatannya lebih rendah dari era sebelum pemakaian MRI. Hal ini kemungkinan terjadi karena populasi penelitian mempunyai usia yang lebih muda dan ambang batas untuk deteksi lesi kecil menggunakan pada pencitraan (McNeill, 2016).



Gambar 1.1 Histologi Tumor SSP pada Orang Dewasa (McNeill, 2016)

Dalam beberapa dekade yang lalu, terjadi peningkatan yang tinggi pada kejadian Meningioma. Kejadian meningioma telah dilaporkan di Amerika Serikat Asia Eropa dan Australia dari akhir 1970-an, ketika *Computed tomography* (CT Scan) tersedia, hingga sekitar tahun 2005. Namun dalam beberapa dekade terakhir ini, kejadian meningioma tidak terjadi peningkatan secara keseluruhan bahkan terjadi penurunan seperti di Jepang (1995-2004), Amerika Serikat (2009-2015), dan Inggris Raya (1996-2008). Masih belum dijelaskan bahwa tren menurun itu apakah terjadi pada tingkat yang sama pada kelompok kelahiran yang lebih muda vs lebih tua atau kelompok usia. Risiko meningioma meningkat seiring bertambahnya usia. Insiden meningioma jauh lebih tinggi pada wanita berdasarkan laporan dari Austria, Finlandia, Italia, Jepang, Inggris, dan Amerika Serikat, di Amerika Serikat, insiden lebih tinggi pada kulit hitam non-Hispanik daripada non-Hispanik. Kulit Putih, Hispanik, dan Penduduk Kepulauan Asia dan Pasifik (API) (Bhala *et al.*, 2021; Martiningsih, Winarni and Alvarado, 2021).



Gambar 1.2 Tingkat kejadian yang disesuaikan dengan usia dari tumor SSP paling umum berdasarkan histologi dan usia, CBTRUS, 2007 hingga 2011 (McNeill, 2016).

Meningioma merupakan neoplasma intrakranial nomor 2 dalam urutan frekuensi, yakni mencapai angka 30% dari keseluruhan tumor intrakranial, dengan angka kejadian 4-5 dari 100.000 penduduk. Meningioma adalah tumor pada lapisan meningen, yang merupakan selaput pelindung otak dan medulla spinalis, tetapi pada umumnya meningioma sering terjadi di intrakranial dibandingkan intraspinal. Kasus meningioma yang sering ditemui yaitu bersifat jinak (*benign*), sedangkan meningioma malignan jarang ditemui. Meningioma lebih sering dijumpai pada wanita daripada pria terutama pada golongan umur antara 60-70 tahun dan memperlihatkan kecenderungan untuk ditemukan pada beberapa anggota di satu keluarga. Tumor ini paling sering menyerang wanita, dengan rasio wanita banding pria adalah 2:1 (Apra, Peyre and Kalamarides, 2018; Champeaux, 2019).

Meningioma dapat tumbuh di mana saja di sepanjang selaput meningen dan dapat menimbulkan manifestasi klinis yang sangat bervariasi sesuai dengan bagian otak yang terganggu dan seringkali berhubungan dengan peningkatan tekanan intrakranial (Pamir *et al*, 2014). Sekitar 40% meningioma berlokasi di lobus frontalis dan 20% menimbulkan gejala sindroma lobus frontalis.

Gejala yang paling sering timbul meliputi sakit kepala hebat terutama pada pagi hari, kejang, perubahan kepribadian dan gangguan ingatan, mual dan muntah, serta penglihatan kabur (Cancer.Net, 2017). Diagnosis tumor otak dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis dan penunjang berupa CT atau MRI serta dikonfirmasi dengan pemeriksaan patologi anatomi (Commins *et al*, 2007). Tata laksana meningioma dapat berupa observasi, operatif, radioterapi, dan terapi *adjuvant* (Apra, Peyre and Kalamarides, 2018).

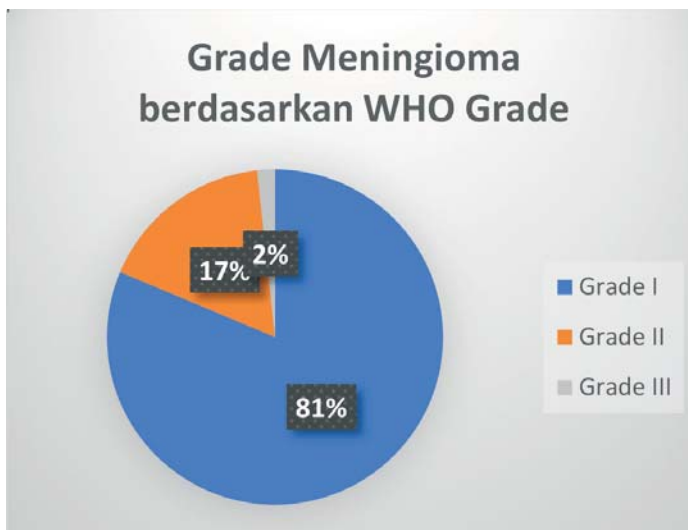
Insiden Meningioma Menurut Subtipe Histologis

Hampir setengah dari tumor otak merupakan meningioma. Meningioma merupakan tumor otak primer yang paling sering ditemukan pada dewasa. Meningioma dan glioma mewakili sekitar 75% dari kasus tumor otak yang ada. Insiden masing-masing juga bervariasi secara signifikan dengan wilayah geografis. Penyebab variasi tersebut belum diketahui secara pasti. Hal tersebut disebabkan oleh kurangnya definisi yang konsisten dari subtipe histologis, perbedaan dalam pengumpulan data, metode *surveillances* antar negara, atau perbedaan yang nyata dalam insiden. CBTRUS memperkirakan insiden Meningioma sebesar 7,61 per 100.000 penduduk penduduk di Amerika Serikat (McNeill, 2016; Ostrom, *et al.*, 2013).

Meningioma terdiri atas 36,6% dari semua tumor SSP primer, seperti yang dilaporkan oleh histologi, dan 53,2% dari tumor SSP primer nonmalignant di AS. Meningioma memiliki insiden keseluruhan 8,3 per 100.000 orang selama periode 2010-2014, yang telah meningkat selama dekade terakhir dari 4,52 selama periode 1998-2002. Insiden meningioma cukup tergantung usia, meningkat dari 0,14 per 100.000 pada anak 0-19 tahun menjadi 37,75 per 100.000 pada kelompok usia 75-84 tahun. Masih belum jelas apakah peningkatan insiden keseluruhan tumor ini benar atau karena lebih seringnya deteksi insidental tumor ini dengan pencitraan saraf atau peningkatan akurasi pelaporan penyakit. Data juga mengungkapkan peningkatan insiden dengan usia dan peningkatan prevalensi di Afrika-Amerika dibandingkan dengan Kaukasia dan dominasi wanita 2,27:1. Diperkirakan bahwa kecenderungan

wanita ini berkorelasi, setidaknya sebagian, dengan kadar hormon seks endogen dan bahkan lebih tinggi (3:1) selama masa subur. Dari meningioma dengan *grade* WHO yang terdokumentasi, 81,1% adalah *grade* I (tipikal), 16,9% adalah *grade* II (atipikal), dan 1,7% adalah *grade* III (Buerki *et al.*, 2018, Haq *et al.*, 2021).

Dari 326,711 kasus tumor sistem saraf pusat pada tahun 2006-2010, insidensi tumor terbesar per 100,000 penduduk terletak pada meninges (7.71), kemudian *neuroepithelial tissue* (6.60), regio sella (3.32), saraf Cranial dan Saraf Spinal (1.69). Insidensi tumor terbesar per 100,000 penduduk adalah meningioma (7.44), glioblastoma (3.19), tumor pituitari (3.13), dan *nerve sheath tumors* (1.69). Meningioma adalah tumor terbanyak yaitu 35% di mana 98% merupakan meningioma *non-malignant* (Ostrom *et al.*, 2016).



Gambar 1.3 Insidensi sub-tipe meningioma berdasarkan grading dari WHO

Insiden Meningioma Berdasarkan Kelompok Usia

Angka kejadian meningioma diketahui juga semakin meningkat seiring bertambahnya usia, 0,14 per 100.000 pada anak 0-19th sedangkan pada usia tua 37,75 per 100.000 penduduk(Ostrom *et al.*, 2016). Kejadian meningioma

juga dicurigai memiliki hubungan dengan kadar hormon kelamin endogen (Hatch *et al.*, 2005). Menurut data yang ada proporsi meningioma 81,1% WHO *grade* I, 16,9% WHO *grade* II (atipikal), 1,7% WHO *grade* III (anaplastic) (Ostrom *et al.*, 2016).

Tabel 1.2 Angka insidensi meningioma di Amerika Serikat (2002–2006) (Ostrom *et al.*, 2016).

Age	0-19	20-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	85+
Rate	0,11	1,05	3,72	7,62	12,39	20,58	29,4	34,94

Risiko terjadinya meningioma tersering pada rentang usia 40-70 tahun. Predileksi terjadinya meningioma pada perempuan bila dibandingkan laki-laki adalah 1,8:1 untuk semua meningioma dan sedikit lebih tinggi 2,3:1 untuk meningioma yang memiliki gejala. Rasio kejadian antara perempuan dan laki-laki berbeda untuk masing-masing derajat dari World Health Organization (WHO) untuk rasio WHO *grade* I adalah 2,3:1, *grade* II 1,2:1, dan *grade* III 1,1:1 (Birk *et al.*, 2019) Berdasarkan Umur, insidensi terbanyak per 100.000 adalah umur 75-84 tahun (41,0-45,9), diikuti rentang umur 65-74 (25,6-29,5), umur 55-64 (15,1-16,3), umur 45-54 (9,6-10,1), dan umur 35-44 (5,1-5,2) (Bhala *et al.*, 2021).

Meningioma jarang ditemukan pada populasi anak-anak dengan angka kejadian 1,5% dari total tumor otak primer dan sangat jarang ditemukan pada bayi. Anak-anak ditemukan bahwa rasio kejadian laki-laki lebih banyak daripada perempuan dengan rasio 1,3:1. Meningioma pada anak-anak 15-25% berhubungan dengan *Neurofibromatosis type 1* (NF1) atau *type 2* (NF2) (Kotecha, Pascoe and Rushing, 2011).

Insiden Meningioma Berdasarkan Ras dan Jenis Kelamin

Beberapa hal yang memengaruhi insiden adalah usia, jenis kelamin, dan ras. Insiden perempuan adalah sekitar tiga kali lipat kejadian laki-laki, dengan perbedaan terbesar diamati antara 30 dan 59 tahun (hingga 3,6

kali lipat). Angka ini meningkat secara progresif hingga usia 89 tahun dan mencapai puncaknya pada 22,2/100.000 antara 75 dan 89 tahun (Ostrom, Gittleman, *et al.*, 2018). Insiden meningioma pada anak-anak sekitar 4% dari seluruh kejadian tumor intrakranial. Beberapa penelitian melaporkan bahwa insiden meningioma pada Ras Kulit Hitam Non-hispanics sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan Ras Kulit Putih Non-Hispanics dan Hispanics. (Wiemels, Wrens and Claus, 2010).

Meningioma terjadi dua kali lebih sering pada wanita dibandingkan pada pria juga lebih sering pada Ras Kulit Hitam dibandingkan Ras Kulit Putih (Ostrom *et al.*, 2016). Pada tahun 2004-2017, insidensi meningioma di Amerika Serikat meningkat pada grup Ras Kulit Hitam *non-Hispanic*, Ras Kulit Putih *non-Hispanic*, dan Ras *Hispanics*. Peningkatan Insidensi pertahun terbanyak pada wanita Ras Kulit Hitam *non-Hispanic* (sampai 4.2%), diikuti laki-laki Ras Kulit Hitam *non-Hispanic* (sampai 3.9%), Wanita Ras Kulit Putih *non-Hispanic* (sampai 3.8%) dan laki-laki (sampai 2.9%) (Bhala *et al.*, 2021).

Meningioma juga merupakan salah satu jenis tumor otak primer yang paling sering didapatkan. Tumor ini berkembang dari *arachnoid cap cell* dari duramater. Kebanyakan meningioma muncul tanpa sebab yang belum pasti, dan adanya riwayat radiasi merupakan salah satu faktor risiko terjadinya meningioma. Meningioma multipel muncul pada neurofibromatosis tipe 2. Mutasi spontan pada gen Neurofibromatosis Type 2 (NF2) juga dilaporkan berhubungan dengan meningioma. Meningioma dua kali lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pada laki-laki. (Aman *et al.*, 2016) Meningioma terjadi dua kali lebih sering pada wanita dibandingkan pada pria juga lebih sering pada Ras Kulit Hitam dibandingkan Ras Kulit Putih (Ostrom *et al.*, 2016).

Insiden Meningioma Berdasarkan Lokasi Anatomis

Lokasi tersering adalah intrakranial 110 (85,94%) kasus dengan konveksitas yang umumnya terlibat dalam 41 (37,27%) kasus. Dari situs langka di dalam lokasi intrakranial, 2 (1,82%) kasus masing-masing terlihat di lokasi

intraventrikular dan di foramen magnum. Meningioma intraspinal adalah 16 (12,5%) kasus dengan tulang belakang toraks yang paling sering terlibat 12 (75%) kasus meningioma ekstrakranial adalah 2(1,56%) kasus (Ogasawara, Philbrick and Adamson, 2021, Champeaux, Weller and Katsahian, 2019).

Meningioma terbanyak ditemukan pada daerah konveksitas (hemisfer lateral) (20–37%), kemudian pada parasagittal (area media hemisfer) (13–22%) (termasuk *falcine meningiomas* (5%)), spinal (7–12%), *skull base* (43–51%), frontobasal (10–20%), sfenoid dan fossa kranial media (9–36%), fossa posterior (6–15%), tentorium cerebelli (2–4%), *cerebellar convexity* (5%), *cerebellopontine angle* (2–11%), foramen magnum (3%), dan *petroclival* (<1–9%), intraventrikular (1–5%), orbital (<1–2%), dan ektopik (<1%) (Ogasawara, Philbrick and Adamson, 2021).

Tanda dan Gejala Meningioma

Gejala klinis yang paling umum adalah sakit kepala, muntah, dan kejang yang berhubungan dengan adanya peningkatan tekanan intrakranial. Temuan radiologis yang lebih umum adalah massa dengan efek penekanan pada struktur yang berdekatan dan disertai adanya edema peritumoral (Ogasawara, Philbrick and Adamson, 2021).

Gejala meningioma paling sering adalah sakit kepala (33.3–36.7%), defisit nervus kranial fokal (28.8–31.3%), kejang (16.9–24.6%), gangguan konitif (14.4%), Kelemahan otot (11.1%), vertigo/pusing (9.8%), *ataxial/gait change* (6.3%), nyeri/gangguan sensoris (5.6%), proptosis (2.1%), sinkop (1.0%), dan asimtomatis (9.4%) (Ostrom *et al.*, 2016).

Gejala meningioma paling sering adalah sakit kepala (33.3–36.7%), defisit nervus kranial fokal (28.8–31.3%), kejang (16.9–24.6%), gangguan konitif (14.4%), Kelemahan otot (11.1%), vertigo/pusing (9.8%), *ataxial/gait change* (6.3%), nyeri/gangguan sensoris (5.6%), proptosis (2.1%), sinkop (1.0%), dan asimtomatis (9.4%) (Ogasawara, Philbrick and Adamson, 2021).

Manifestasi klinis yang sering ditemukan pada pasien yang dirawat di RSUD Dr. Soetomo tahun 2021-2018, seperti yang ditampilkan pada Tabel

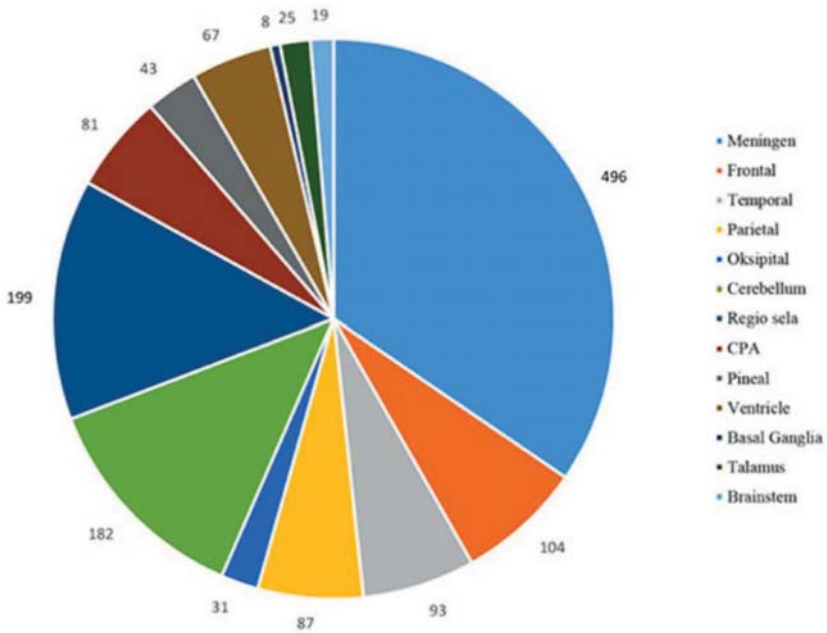
1.3, yaitu nyeri kepala (37,59%), penurunan kesadaran (20%), kejang (7.85%), parese (5,06%), afasia (2,07%), parese saraf kranial (6,23%), gangguan visual (11,29%), gangguan keseimbangan (9,87%) (Wahyuhadi, *et al.*, 2020).

Tabel 1.3 Manifestasi Klinis pada Pasien (Wahyuhadi *et al.*, 2020).

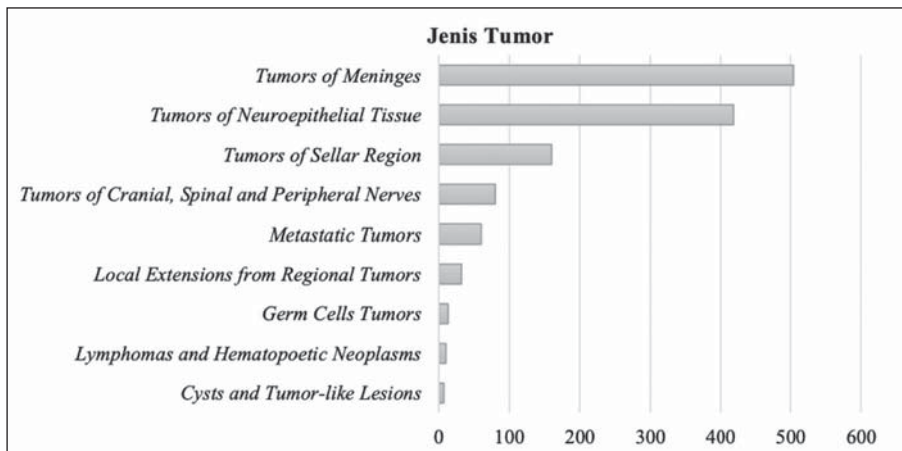
Manifestasi Klinis	n	(%)
Nyeri kepala	579	37,5
Penurunan kesadaran	308	20,0
Kejang	121	7,85
Paralisis	78	5,06
Afasia	32	2,07
Parese saraf kranial	96	6,23
Gangguan penglihatan	174	11,2
Gangguan keseimbangan	152	9,87

B. Situasi Epidemiologi Meningioma di Indonesia

Wahyuhadi melaporkan dari studi retrospektif yang dilakukan sebanyak 1.540 pasien didiagnosis dengan tumor otak primer dari tahun 2012 hingga 2018 di RSUD Dr. Soetomo. Tumor otak secara keseluruhan yang terbanyak adalah tumor pada Meninges (37%) (Wahyuhadi *et al.*, 2020). RSUD Dr. Soetomo, Surabaya dari 2015 sampai 2018 terdapat 33,6% laki-laki dan 66,4% perempuan yang mengalami tumor otak. Sedangkan berdasarkan umur, didapatkan anak-anak 7,8%, remaja 9,4%, dewasa 78,2%, dan lanjut usia 4,6%. Berdasarkan jenis tumor otak, didapatkan terbanyak adalah meningioma 36,4%, tumor otak tidak spesifik 31,2%, adenoma 4,6%, kemudian Glioma 4,5% (Mohan, Wahyuhadi and Tirthaningsih, 2021).



Gambar 1.4 Distribusi Tumor Otak. Berdasarkan Lokasi (Wahyuhadi et al., 2020).



Gambar 1.5 Distribusi jenis tumor otak pada data tumor RSUD Dr. Soetomo, Surabaya-Indonesia, pada periode tahun 2012–2018 (Pratama et al., 2020).

Insiden Meningioma Menurut Subtipe Histologis

Hasil pemeriksaan histopatologi tumor menunjukkan meningioma dengan klasifikasi WHO *grade* I merupakan kelompok terbanyak dengan jumlah 363 kasus, WHO *grade* II sebanyak 38 kasus, dan WHO *grade* III sebanyak 13 kasus, sedangkan sisanya tidak didapatkan data mengenai hasil histopatologi (Pratama *et al.*, 2020).

Insiden Meningioma Berdasarkan Kelompok Usia

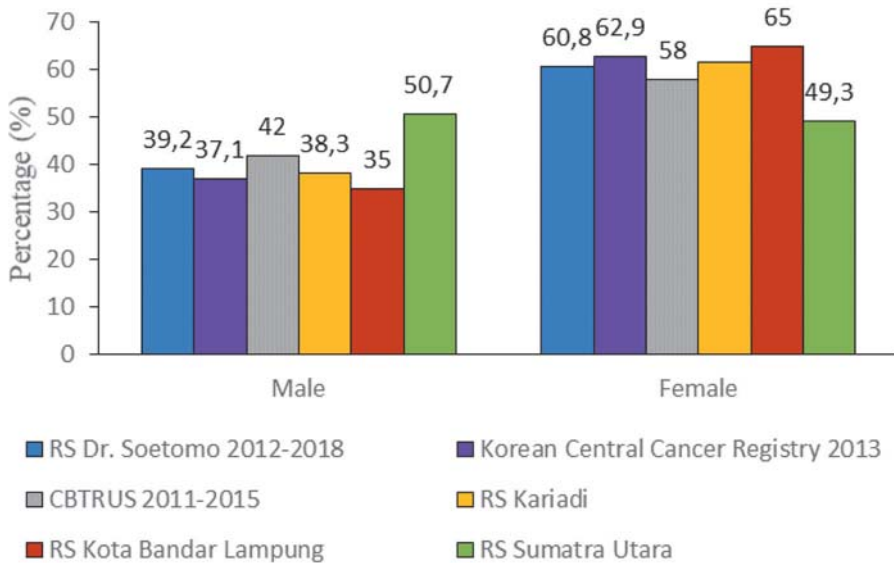
Angka kejadian meningioma di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya-Indonesia, pada periode tahun 2012-2018 didapatkan 504 kasus (39,2%) dari 1.285 pasien dengan tumor otak yang menjalani pembedahan. Kelompok data ini didapatkan hasil dominan pada perempuan, yakni sebanyak 421 pasien (83,6%) dengan kelompok usia terbanyak pada kelompok usia 36-45 tahun (42,1%) (Pratama *et al.*, 2020).

Insiden Meningioma Berdasarkan Lokasi Anatomis

Angka kejadian meningioma di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya-Indonesia, pada periode tahun 2012-2018 didapatkan lokasi tumor pada supratentorial lebih banyak bila dibandingkan dengan infratentorial dengan perbandingan 493 kasus (97,8%): 11 kasus (2,1%). Meningioma yang terletak di bagian dalam (*deep seated*) sebanyak 365 kasus (72,4%), dan yang terletak di bagian permukaan (*superficial*) sebanyak 139 kasus (27,6%) (Pratama *et al.*, 2020).

Insiden Meningioma Berdasarkan Ras dan Jenis Kelamin

Wahyuhadi melaporkan dari studi retrospektif yang dilakukan sebanyak 1.540 pasien didiagnosis dengan tumor otak primer dari tahun 2012 hingga 2018 di RSUD Dr. Soetomo. Tumor otak secara keseluruhan lebih banyak terjadi pada jenis kelamin perempuan dibandingkan laki-laki (perempuan:laki-laki 1.48:1). Tidak ada perbedaan yang signifikan pada data tumor otak terkait gender dengan negara lain maupun kota lain di Indonesia. Distribusi usia pada pasien dengan tumor otak pada studi kami lebih muda dibandingkan pada negara lain, yaitu 36-45 tahun (Wahyuhadi, *et al.*, 2020).



Gambar 1.6 Distribusi jenis kelamin pada data 2012–2018 (Wahyuhadi, 2020).

Di RSUD dr. Soetomo kasus meningioma yang mendapat tindakan operatif masih sering ditemukan. Distribusi kasus meningioma yang mendapat tindakan operatif dapat bervariasi berdasarkan jenis kelamin, usia, faktor risiko, klasifikasi tumor, lokasi anatomi tumor dan hasil patologi anatomi. Untuk itu perlu untuk mengetahui berapa angka pasti dari kasus meningioma yang mendapat tindakan operatif di RSUD dr. Soetomo. Walaupun sudah cukup banyak publikasi tentang profil distribusi kasus meningioma di literatur, tetapi latar belakang kondisi masyarakat dan pola penyakit dapat berbeda dan memberikan hasil yang berbeda. Dengan adanya data ini diharapkan akan menjadi masukan untuk pencegahan dan menurunkan kasus meningioma.

Tumor otak lebih banyak terjadi pada jenis kelamin perempuan dibandingkan laki-laki (perempuan:laki-laki 1.48:1). Tidak ada perbedaan yang signifikan pada data tumor otak terkait *gender* di RSUD Dr. Soetomo dengan negara lain maupun kota lain di Indonesia. Distribusi usia pada pasien dengan tumor otak pada studi kami lebih muda dibandingkan pada negara lain, yaitu 36-45 tahun (Wahyuhadi, 2020).

1.3 KESIMPULAN

Studi ini memberikan informasi mengenai epidemiologi meningioma di Indonesia. Data meningioma RSUD Dr. Soetomo dari tahun 2012 hingga 2020 dapat digunakan sebagai basis untuk pengumpulan data epidemiologi dengan cakupan lebih luas, dan untuk riset selanjutnya.

1.4 TINDAK LANJUT

Melaksanakan penelitian berupa studi epidemiologi yang telah dilakukan oleh penulis dan tim, maupun yang dilakukan oleh tim riset lain, sehingga dapat menjawab pertanyaan berikut “Bagaimana data epidemiologi meningioma di dunia dan di Indonesia?”

REFERENSI

- Aman, R. A., Soernarya, M. F., Andriani, R., Munandar, A., Tadjoedin, H., Susanto, E., et al. (2016) ‘Brain Tumor Management Guideline’, *National Cancer Combat Committee*, pp. 1–79. Available at: <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines.php?id=5>.
- Apra, C., Peyre, M. and Kalamarides, M. (2018) ‘Current treatment options for meningioma’, *Expert Review of Neurotherapeutics*. Taylor & Francis, 18(3), pp. 241–249. doi: 10.1080/14737175.2018.1429920.
- Aprianto, D. R., Susilo, R. I., Wahyuhadi, J. and Immadoel Haq, I. B. (2021) ‘Hydroxyurea for the treatment of recurrence and unresectable meningiomas: A systematic review’, *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9, pp. 25–30. doi: 10.3889/oamjms.2021.5596.
- Bhala, S., Stewart, D. R., Kennerley, V., Petkov, V. I., Rosenberg, P. S. and Best, A. F. (2021) ‘Incidence of Benign Meningiomas in the United States: Current and Future Trends’, *JNCI Cancer Spectrum*, 5(3), pp. 1–8. doi: 10.1093/jncics/pkab035.
- Birk, H., Han, S., Kirollos, R., Santarius, T. and McDermott, M. (2019) ‘Meningiomas and haemangiopericytoma (HPC)’, in *Oxford Textbook of Neurological Surgery*. New York, NY, US: *Oxford University Press*, pp. 175–185.

- Buerki, R. A., Horbinski, C. M., Kruser, T., Horowitz, P. M., James, C. D. and Lukas, R. V. (2018) 'An overview of meningiomas', *Future Oncology*, 14(21), pp. 2161–2177. doi: 10.2217/fon-2018-0006.
- Champeaux, C., Weller, J. and Katsahian, S. (2019) 'Epidemiology of meningiomas. A nationwide study of surgically treated tumours on French medico-administrative data', *Cancer Epidemiology. Elsevier*, 58(September 2018), pp. 63–70. doi: 10.1016/j.canep.2018.11.004.
- Commings, D. L., Atkinson, R. D. and Burnett, M. E. (2007) 'Review of meningioma histopathology', *Neurosurgical Focus*, 23(4), p. E3. doi: 10.3171/FOC-07/10/E3.
- DeMonte, F., McDermott, M. and Al-Mefty, O. (2011) *Al-Mefty's Meningiomas*. 2nd edn. New York, NY, US: *Thieme publishers*.
- DeMonte, F., McDermott, M. W. and Al-Mefty, O. (2011) *Al-Mefty's Meningiomas*.
- Haq, I. I., Niantiarno, F., Arifianto, M., Nagm, A., Susilo, R., Wahyuhadi, J., et al. (2021) 'Lifesaving decompressive craniectomy for high intracranial pressure attributed to deep-seated meningioma: Emergency management', *Asian Journal of Neurosurgery*, 16(1), p. 119. doi: 10.4103/ajns.ajns_179_20.
- Hatch, E. E., Linet, M. S., Zhang, J., Fine, H. A., Shapiro, W. R., Selker, R. G., et al. (2005) 'Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females', *International Journal of Cancer*, 114(5), pp. 797–805. doi: 10.1002/ijc.20776.
- Introduction, M. (2018) 'View All Pages About meningioma Subtypes of meningioma Looking for More of an Introduction?', pp. 1–28.
- Kotecha, R., Pascoe, E. and Rushing, E. (2011) 'Meningiomas in children and adolescents: a meta-analysis of individual patient data', *Lancet Oncol*, 12(13), pp. 1229–1239.
- M. Necmettin Pamir, Peter Black, R. F. (2014) 'Meningiomas: A Comprehensive Text', *Elsevier*. doi: 10.1007/s13398-014-0173-7.2.
- Martiningsih, W., Winarni, S. and Alvarado, A. E. (2021) 'Health Notions, Volume 5 Number 2 (February 2021) Nursing Profession, Caring and Discipline 59 | Publisher: *Humanistic Network for Science and Technology Health Notions*, Volume 5 Number 2 (February 2021) Caring as a Central Focus of Nursing 60 | P', 5(2), pp. 59–61.

- McNeill, K. A. (2016) 'Epidemiology of Brain Tumors', *Neurologic Clinics*. Elsevier Inc, 34(4), pp. 981–998. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.014.
- Ogasawara, C., Philbrick, B. D. and Adamson, D. C. (2021) 'Meningioma: A review of epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, and future directions', *Biomedicines*, 9(3). doi: 10.3390/biomedicines9030319.
- Ostrom, Q. T., Gittleman, H., Xu, J., Kromer, C., Wolinsky, Y., Kruchko, C., et al. (2016) 'CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013', *Neuro-Oncology*, 18, pp. v1–v75. doi: 10.1093/neuonc/nov207.
- Pratama, M. F. R., Wahyuhadi, J., Natobroto, H. B., Bajamal, A., Turchan, A. and Parenrengi, M. A. (2020) Profil Tumor Otak yang Dilakukan Pembedahan di RSUD Dr. Soetomo Periode 2012-2018. *Universitas Airlangga*.
- Wahyuhadi, J. (2020) Implikasi Klinis Penggunaan Imunoterapi Pada Kasus Glioblastoma. Surabaya: *Airlangga University Press*.
- Wiemels, J., Wrensch, M. and Claus, E. B. (2010) 'Epidemiology and etiology of meningioma', *Journal of Neuro-Oncology*, 99(3), pp. 307–314. doi: 10.1007/s11060-010-0386-3.

MODALITAS TERAPI BERBASIS RADIASI PADA MENINGIOMA WHO GRADE I

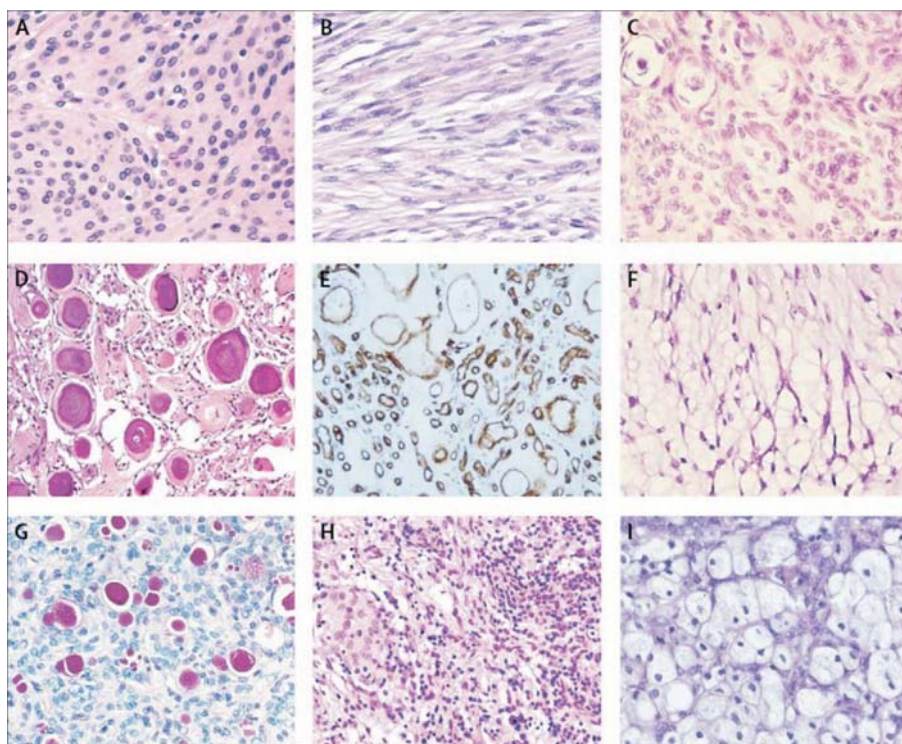
2.1 PENDAHULUAN

Meningioma adalah jenis tumor otak primer ekstraaksial yang paling umum, mewakili sepertiga dari semua neoplasma sistem saraf pusat (SSP) primer (Whittle IR *et al.*, 2004). Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa tingkat dan pola pertumbuhan dapat bervariasi pada beberapa pasien, bahkan ketika semuanya merupakan meningioma WHO *grade I* dan bersifat jinak (Louis DN, *et al.*, 2007). Perkembangan penyakit atau presentasi gejala pada akhirnya mungkin memerlukan intervensi pada banyak pasien dengan meningioma WHO *grade I*. Morbiditas yang signifikan dapat terjadi karena efek massa atau infiltrasi otak dan saraf kranial yang berdekatan. Meskipun *gross total resection* (GTR) telah lama menjadi pengobatan utama untuk meningioma, namun tidak selalu atau mungkin terkait dengan morbiditas yang cukup besar.

Meningioma pertama kali dijelaskan oleh Cushing sebagai sekelompok tumor yang timbul dari lapisan dural SSP, dan dapat muncul di mana saja dura ditemukan (Cushing, 1962). Prevalensi meningioma yang dikonfirmasi secara patologis diperkirakan sekitar 97,5/100.000 di Amerika Serikat, dengan

170.000 pasien yang saat ini didiagnosis (Wiemels *et al.*, 2010). Sekitar 75-90% dari tumor ini adalah lesi WHO *grade I* yang biasanya berkembang perlahan.

Data di Indonesia masih terbatas, dilaporkan meningioma merupakan penyakit terbanyak 568 dari 1.540 pasien (36,9%) tumor sistem saraf pusat (Wahyuhadi, *et al.*, 2021). Sekitar 75-90% dari tumor ini adalah lesi WHO *grade I* yang biasanya berkembang perlahan. Mohon melaporkan bahwa prevalensi meningioma pada perempuan lebih tinggi daripada laki laki (1.98:1) dengan prevalensi tumor jinak (59%) dilaporkan lebih tinggi daripada tumor ganas (16,6%) dan tumor yang tidak spesifik (24,4%) (Mohan *et al.*, 2021).



Gambar 2.1 Varian histologi meningioma WHO *grade I*: meningothelial (A), fibrous (B), transisional (C), psammomatous (D), angiomatous (E), mikrosistik (F), sekretorik (G), lymphoplasmacyte-rich (H), dan metaplastik (I) (Riemenschneider *et al.*, 2006).

Radioterapi telah digunakan sebagai terapi tambahan setelah reseksi subtotal (STR) untuk mencegah kekambuhan. Radioterapi berperan dalam pengobatan utama meningioma terutama pada lokasi yang tidak dapat diakses melalui pembedahan. Selain itu radioterapi dapat dipilih untuk pasien yang secara medis tidak dapat dioperasi atau tidak ingin menjalani operasi.

Radioterapi merupakan hal yang penting dalam pengobatan berbagai jenis meningioma WHO *grade I*. Radioterapi merupakan salah satu terapi pilihan untuk meningioma yang *unresectable* atau rekuren baik pada meningioma atipikal atau anaplastik (Aprianto *et al.*, 2021).

Beberapa teknik radioterapi yaitu *stereotactic radiosurgery* (SRS), *fractionated external-beam radiation therapy*, dan *particle-beam radiation therapy* menggunakan proton telah berhasil digunakan untuk pengobatan tumor ini. Penggunaan radiasi untuk pengobatan meningioma WHO *grade I* akan dibahas pada bab ini.

2.2 METODE, HASIL KAJIAN, DAN DISKUSI

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur dengan rumus *searching Radiotherapy OR Radiosurgery OR Stereotactic Radiosurgery AND Meningioma OR Meningioma WHO Grade I OR Benign Meningioma*. Adapun hasil riset yang ditemukan untuk dikaji dan ditelaah adalah sebagai berikut.

Tabel 2.1 Studi Literatur Modalitas Terapi Berbasis Radiasi pada Meningioma WHO *grade I*.

No	Peneliti	Penelitian
1	Stafford <i>et al.</i> , 2001	Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. <i>Neurosurgery</i> 2001;49:1029-37; discussion 37-8.
2	Mirimaanoff <i>et al.</i> , 1985	Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. <i>J Neurosurg</i> 1985;62:18-24.

No	Peneliti	Penelitian
3	Wara <i>et al.</i> , 1975	Radiation therapy of meningiomas. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1975;123:453-8.
4	Flickinger <i>et al.</i> , 2003	Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:801-6
5	Kreil <i>et al.</i> , 2005	Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1425-30.
6	Henzel <i>et al.</i> , 2006	Significant Tumor volume Reduction of Meningiomas after stereotactic radiotherapy: Results of A Prospective Multicenter Study. Neurosurgery 2006;59:1188-94.
7	Kollova <i>et al.</i> , 2007	Gamma Knife surgery for benign meningioma. J Neurosurg 2007;107:325-36.
8	Hamm <i>et al.</i> , 2008	Radiosurgery/ stereotactic radiotherapy in the therapeutical concept for skull base meningiomas. Zentralbl Neurochir 2008;69:14-21.
9	Kondziolka <i>et al.</i> , 2008	Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas. Neurosurgery 2008;62:53-8; discussion 8-60.
10	Santacrose <i>et al.</i> , 2012	Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. Neurosurgery 2012;70:32-9; discussion 9.
11	Pollock <i>et al.</i> , 2012	Single-fraction radiosurgery for presumed intracranial meningiomas: efficacy and complications from a 22-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:1414-8.
12	Starke <i>et al.</i> , 2012	Gamma knife surgery for skull base meningiomas. J Neurosurg 2012;116:588-97.

No	Peneliti	Penelitian
13	Unger <i>et al.</i> , 2012	Risk factors for posttreatment edema in patients treated with stereotactic radiosurgery for meningiomas. <i>Neurosurgery</i> 2012;70:639-45.
14	Soldà <i>et al.</i> , 2013	Long-term efficacy of fractionated radiotherapy for benign meningiomas. <i>Radiother Oncol</i> 2013;109:330-4
15	Sheehan <i>et al.</i> , 2014	Gamma knife radiosurgery for sellar and parasellar meningiomas: a multicenter study. <i>J Neurosurg</i> 2014;120:1268-77.
16	Jang <i>et al.</i> , 2015	Long-Term Results of Gamma Knife Radiosurgery for Intracranial Meningioma. <i>Brain Tumor Res Treat</i> 2015;3:103-7.
17	Sheehan <i>et al.</i> , 2015	Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: a multicenter study. <i>J Neurosurg</i> 2015;122:1479-89.
18	Cohen-Inbar <i>et al.</i> , 2017	Stereotactic radiosurgery in the treatment of parasellar meningiomas: long-term volumetric evaluation. <i>J Neurosurg</i> 2017:1-11.

Terapi radiasi sebagai terapi tambahan pada pasien meningioma WHO Grade I setelah *Subtotal Resection* (STR)

Tabel 2.2 Hasil Luaran Modalitas Terapi Berbasis Radiasi sebagai Terapi Tambahan pada Meningioma WHO *grade I* setelah STR

No	Peneliti	Sampel	Jenis Radioterapi	Luaran
1.	Wara WM <i>et al.</i> , 1975	213	Radioterapi	Angka kekambuhan 29% (eksisi dan radioterapi)
2.	Condra KS <i>et al.</i> , 1997	262	Radioterapi	Kontrol lokal 76% (eksisi total), 87% (subtotal reseksi + RT)
3.	Ohba S <i>et al.</i> , 2011	281	Radioterapi	10-year PFS dan OS rates adalah 66.4% dan 97.4%

Gross total resection (GTR) tetap menjadi landasan manajemen definitif meningioma WHO *grade I*. Sejak tahun 1950-an, luasnya reseksi meningioma umumnya telah dijelaskan dengan skala penilaian Simpson (Simpson, 1957). Penilaian Simpson tergantung pada pengamatan intraoperatif dan mengelompokkan berdasarkan kualitas reseksi sepanjang skala dari 1-5. Reseksi Simpson 1 eksisi tumor secara total, perlekatan dural terkait dan tulang yang terlibat, sedangkan reseksi Simpson 5 hanya dekompresi sederhana. Dalam kebanyakan penelitian reseksi Simpson *Grade I-3* dianggap sebagai GTR (Simpson, 1957; Gallagher *et al.*, 2016). Keberhasilan mencapai GTR telah menjadi faktor prognostik penting pada pasien dengan semua derajat meningioma (Gallagher *et al.*, 2016), dengan STR mengakibatkan peningkatan risiko kekambuhan (Mirimanoff *et al.*, 1985; Black, 2016). Pada sekitar 30% kasus, GTR tidak mungkin karena lokasi tumor atau kedekatan dengan struktur neurologis atau vaskular (Mirimanoff *et al.*, 1985; Levine, 1999). Hal ini terutama berlaku untuk meningioma yang melibatkan punggungan sphenoid, fossa posterior, regio parasellar, dan selubung saraf optik (Levine, 1999; Mathiesen *et al.*, 1996).

Beberapa penelitian *single-center* menunjukkan bahwa tingkat progresivitas lokal 5 tahun setelah STR saja dapat berkisar antara 37-62%, dan perkembangan lokal 10 tahun mungkin setinggi 52-100% (Tabel 2.1) (Mirimanoff *et al.*, 1985; Wara *et al.*, 1975). Masih terdapat beberapa kontroversi mengenai apakah pasien dengan meningioma setelah STR harus menjalani pengawasan aktif atau terapi radiasi. Beberapa penelitian telah menyarankan bahwa tumor yang berukuran kecil dapat dilakukan observasi dan hasil manajemen tersebut menunjukkan tingkat PFS yang tinggi. Sughrue melaporkan tingkat PFS 5 tahun 81% setelah reseksi Simpson 4, serta pada pasien dengan usia lanjut atau komorbiditas multipel dan tumor residual kecil mungkin tidak akan terjadi kekambuhan, atau mungkin tidak menunjukkan pertumbuhan yang signifikan yang menimbulkan gejala.

Penelitian lain berpendapat bahwa pada pasien muda dengan lokasi tumor yang cenderung akan menyebabkan gejala, terapi radiasi adjuvan

diindikasikan. Beberapa penelitian observasional telah menunjukkan manfaat *external beam radiation therapy* (EBRT) yang difraksinasi dalam pengaturan adjuvan setelah STR pada meningioma WHO *grade I*. Sebanyak 74-96% pasien menunjukkan PFS yang baik pada tindak lanjut jangka panjang (umumnya 10 tahun) setelah GTR saja. Setelah STR tanpa pengobatan adjuvan, rentang PFS turun menjadi 18-52%. Radiasi adjuvan mencegah kegagalan *local tumor control* (LC) setelah STR dengan hasil antara 68–100% pasien bebas dari perkembangan pada tindak lanjut yang diperpanjang.

Beberapa penelitian lain menyebutkan bahwa mungkin ada manfaat kelangsungan hidup untuk terapi radiasi adjuvan setelah STR. Condra menyimpulkan bahwa STR secara signifikan memengaruhi *cause specific survival* (CSS) pada pasien dengan meningioma WHO *grade I*. Mereka melaporkan bahwa CSS 15 tahun turun dari 88% menjadi 51% ketika membandingkan GTR dengan STR pada pasien dengan lesi *Grade I* yang direseksi. Mereka mencatat bahwa penambahan terapi radiasi setelah STR membalikkan penurunan kelangsungan hidup ini, dengan kembalinya ke CSS 15 tahun sebesar 86% pada pasien yang diobati dengan EBRT setelah STR. (Condra *et al.*, 1997) Penelitian lain menyebutkan bahwa pada analisis patologi tunggal modern dari 236 lesi derajat I yang menggunakan klasifikasi WHO 2007, STR ditemukan menjadi faktor signifikan dalam penurunan PFS (HR 4.18, P=0.007), dan kelangsungan hidup keseluruhan (OS) (HR 2.69, P=0,009). Usia rata-rata dalam seri ini adalah 56 tahun dan median tindak lanjut adalah 75 bulan (Ohba *et al.*, 2011). Ohba mendefinisikan GTR sebagai reseksi Simpson 1 atau 2, dan menganggap reseksi Simpson 3 sebagai STR.

Sebagian besar pada awalnya menggunakan terapi radiasi sinar eksternal standar dengan ekstensi batas radiasi, pada metode terapi yang lebih baru telah menggunakan kemampuan pencitraan dan penargetan yang ditingkatkan dengan lokalisasi stereotaktik untuk berhasil mengobati tumor dasar tengkorak dengan presisi yang lebih tinggi. Studi-studi ini menunjukkan LC yang sangat baik dengan penggunaan *fractionated stereotactic radiotherapy* (FSRT) atau

SRS setelah STR (Tabel 2.3). Meskipun tindak lanjut jangka panjang akan diperlukan mengingat risiko kekambuhan yang terlambat, hasil awal pada lebih dari 1.100 pasien di beberapa laporan dengan tindak lanjut 3, 5 dan 10 tahun menunjukkan LC lebih dari 92-100% pada lima tahun, dan 88-95% pada sepuluh tahun. Pasien dalam studi ini umumnya diobati menggunakan fraksi 1,8-2 Gy dengan dosis total 50,4-54 Gy untuk FSRT dan 13-16 Gy dalam fraksi tunggal untuk SRS. Ada bukti jangka panjang yang diperoleh bahwa FSRT dan SRS adalah alat yang menarik untuk manajemen pasien setelah STR atau dengan presentasi pembedahan yang sulit.

Terapi radiasi sebagai pengobatan utama pada pasien meningioma WHO Grade I

Tabel 2.3 Hasil Luaran Modalitas Terapi Berbasis Radiasi sebagai Terapi Utama pada Meningioma WHO Grade I.

No	Author	Sampel	Jenis Radioterapi	Luaran
1.	Turbin RE <i>et al.</i> , 2002	64	RT	Komplikasi radiasi 33,3 % (radiasi), pembedahan 66,7%, pembedahan dengan radiasi 62,5%
2.	Andrews DW <i>et al.</i> , 2002	30	FSRT	42% pasien mengalami perbaikan penglihatan, 13% <i>post treatment morbidities</i>
3.	Arvold ND <i>et al.</i> , 2009	27	FSRT Foton, kombinasi foton dan proton	95% perbaikan, tidak mengalami perbaikan radiografis
4.	Dufour H <i>et al.</i> , 2001	31	RT	KPS menurun pada 7% pasien, meningkat pada 93% pasien
5.	Santacrocce A <i>et al.</i> , 2012	15	Gamma Knife RT	Kontrol rate 92,5%

No	Author	Sampel	Jenis Radioterapi	Luaran
6.	Cohen-Inbar O <i>et al.</i> , 2017	189	SRS	Kontrol lokal 91.5%, Rekurensi 8,5%
7.	Pollock BE <i>et al.</i> , 2012	251	Single-fraction radiosurgery	Lokal kontrol 99,4%; 72,1% tumor didapatkan mengecil
8.	Unger KR <i>et al.</i> , 2012	173	SRS	Tumor kontrol 94%
9.	Marchetti M <i>et al.</i> , 2016	143	mRS (multi-sesion radiosurgery)	PFS 3 tahun 100%, 5 tahun 93%, 8 tahun 90%
10.	Conti A <i>et al.</i> , 2016	229	SRS	Ditemukan edema pasca radioterapi sebanyak 8,3%
11.	Jalali R <i>et al.</i> , 2002	41	SCRT	Tumor control pada tahun pertama hingga ke-3 sebesar 100%. OS 3 tahun sebesar 91%
12.	Fokas E <i>et al.</i> , 2014	318	SRS	Lokal kontrol 92,9% dan OS 88,7%

Radioterapi telah menjadi pilihan pada pasien dengan *unresectable tumor* atau pada pasien yang memilih radioterapi daripada intervensi bedah. Radioterapi pada awalnya digunakan pada tumor yang tidak dapat diakses melalui pembedahan. Reseksi yang awalnya dilakukan untuk meningioma selubung saraf optik, tingkat kebutaan yang tinggi dikaitkan dengan infark saraf optik selama operasi, radioterapi dengan sinar eksternal fraksinasi standar hingga 50-54 Gy digunakan (Turbin *et al.*, 2002; Andrews *et al.*, 2002). Data yang dipublikasikan menunjukkan bahwa tumor yang diterapi mengalami regresi atau tetap stabil pada lebih dari 90% kasus setelah radioterapi primer saja, dan penglihatan dapat dipertahankan setelah penyinaran (Andrews *et al.*, 2002; Arvold *et al.*, 2009). Reseksi bedah meningioma sinus kavernosa sering dikaitkan dengan neuropati kranial. Radioterapi beberapa seri dapat

memberikan hasil yang baik setelah terapi radiasi saja, baik terapi radiasi sinar eksternal fraksinasi standar atau SRS (Metellus *et al.*, 2010; Dufour *et al.*, 2001). Sehingga dengan hal ini, pengobatan meningioma melalui radioterapi juga dapat memberikan keberhasilan pada tumor di lokasi lain serta dapat menjadi pilihan untuk pasien yang menolak reseksi bedah.

Peningkatan penggunaan SRS juga telah dipengaruhi oleh peningkatan jumlah yang terdeteksi secara radiografi di era pencitraan medis yang meluas (Simpson, 1957; Vernooij *et al.*, 2007). Banyak dari lesi asimtomatik ini cukup kecil untuk pengawasan aktif atau pengobatan dengan SRS. Secara statistik sebagian besar lesi insidental ini adalah meningioma WHO *grade I*, dan keberhasilan dalam mengobati meningioma yang ditentukan oleh pencitraan menunjukkan bahwa radioterapi mungkin efektif pada sebagian besar kasus. Mengingat pertumbuhan yang lambat dari tumor ini dan kemungkinan kekambuhan yang terlambat, tindak lanjut jangka panjang diperlukan, tetapi bukti yang mendukung penggunaan radioterapi primer dalam pencitraan meningioma yang didefinisikan semakin bertambah. Sejumlah pasien yang melaporkan seri yang diobati dengan FSRT saja atau *gamma knife radiosurgery* (GKRS) saja menunjukkan tingkat LC yang sangat baik, mulai dari 89-99% pada 5 tahun dan 79-97% pada 10 tahun (Tabel 2.3). Salah satu studi terbesar yang diterbitkan adalah analisis retrospektif lebih dari 4.500 pasien dengan median tindak lanjut 63 bulan. Ini termasuk sekitar 3.000 meningioma yang ditentukan oleh pencitraan yang diobati dengan *radiosurgery* saja dan kontrol tumor, yang didefinisikan sebagai pengurangan volume atau ukuran yang stabil, adalah 92,5%. (Santacrose *et al.*, 2012).

Penelitian awal menggunakan terapi radiasi termasuk terapi radiasi sinar eksternal standar, dalam upaya untuk meminimalkan toksisitas termasuk efek jangka panjang. Saat ini banyak dokter dan peneliti mulai menggunakan pendekatan yang lebih tepat sasaran. Ini difasilitasi oleh kemajuan dalam pencitraan termasuk penggunaan yang lebih umum dari pencitraan resonansi magnetik (MRI) dan dalam pengiriman stereotaktik termasuk mesin kobalt-60, akselerator linier, akselerator linier robot, dan terapi proton. Sepanjang

tahun 1990-an, laporan tentang terapi radiasi sinar eksternal standar untuk meningioma diterbitkan, sebaliknya pada tahun 2000-an sebagian besar laporan berada di FSRT dan SRS.

Biasanya SRS disediakan untuk tumor yang kurang dari 3 cm atau sekitar 10 cm³ volume. Beberapa penelitian telah menyarankan bahwa kemanjuran didasarkan pada ukuran tumor. DiBiase melaporkan 5 tahun penyakit kelangsungan hidup bebas dari 91,9% untuk pasien dengan meningioma kurang dari 10 cm³ sebagai lawan 68% untuk tumor yang lebih besar (Cohen-Inbar O *et al.*, 2017). Selain itu, toksisitas sangat tergantung pada ukuran. Pollack dan rekan melaporkan pada pengalaman 22 tahun dengan SRS untuk meningioma diduga, dengan tingkat komplikasi dari 4,8% untuk pasien yang tumornya kurang dari 3,2 cm³ dan 22,6% untuk pasien yang tumornya lebih besar dari 9,6 cm³. (Pollock BE *et al.*, 2012) Komplikasi ini termasuk defisit saraf kranial, sakit kepala, hemiparesis, kejang baru/memburuk, pembentukan kista, dan stroke.

Untuk tumor yang lebih besar atau yang mendekati struktur normal yang membatasi dosis seperti saraf optik dan kiasma optikum, terapi radiasi fraksinasi paling banyak digunakan. Adapun laporan terapi radiasi stereotaktik multisesi yang menggunakan banyak platform yang sama yang digunakan untuk SRS (Unger *et al.*, 2012; Marchetti *et al.*, 2016). Studi-studi ini menunjukkan kontrol lokal yang sebanding dibandingkan dengan pengobatan fraksi tunggal dan para pendukungnya berpendapat bahwa efek sampingnya mungkin lebih sedikit.

Unger melaporkan pada 173 pasien dengan meningioma di mana 56% menjalani GKRS dan sisanya menerima terapi radiasi multisesi pada umumnya 2 sampai 5 fraksi dengan *CyberKnife*TM. Dosis rata-rata untuk SRS adalah 15 Gy dan rejimen biasa adalah 25 Gy dalam 5 fraksi untuk terapi radiasi stereotaktik multisesi. Risiko aktuarial dua tahun dari gejala edema adalah 3,2% untuk terapi radiasi stereotaktik multisesi, dan 12,5% untuk SRS. Tumor ukuran lebih besar dari 4,9 cm³ juga merupakan prediktor signifikan dari edema gejala (Unger *et al.*, 2012). Conti melaporkan pada

229 pasien yang diobati dengan bedah radio tunggal atau multisesi dengan Cyberknife dan menemukan bahwa volume tumor, antarmuka otak/tumor yang ketat, lokasi tumor nonbasal dan histologi atipikal dikaitkan dengan edema pasca perawatan. Modalitas pengobatan (*single versus multisession*) tidak berhubungan secara signifikan dengan edema pasca pengobatan (Conti A *et al.*, 2016).

Penelitian tentang tindak lanjut radioterapi dan data tentang efektivitas jangka panjang dari *radiosurgery* multisesi, terus dikembangkan (Jalali *et al.*, 2002; Fokas *et al.*, 2014). Hal ini termasuk pemanfaatan bingkai stereotaktik dan/atau topeng, fidusia berbasis tengkorak untuk lokalisasi dan baru-baru ini, pencitraan *onboard* dengan *CT scan*.

Terapi partikel dalam bentuk terapi proton juga telah dilaporkan untuk pengobatan pasien dengan meningioma jinak. Sifat unik dari puncak Bragg yang mencegah dosis keluar mengurangi dosis radiasi integral ke otak normal, lobus temporal, hipokampus, koklea, batang otak, dan hipofisis. Karena pengurangan dosis ini, proton diprediksi dapat menurunkan risiko penurunan neurokognitif dan risiko kelebihan tumor kedua (1,3 vs 2,8 per 10.000 pasien per tahun; $P < 0,002$) (Arvold *et al.*, 2012). Berdasarkan beberapa rangkaian terapi proton dari meningioma jinak yang direseksi tidak lengkap atau berulang, LC lima atau sepuluh tahun adalah 88-100% dengan toksisitas yang dapat diterima (Arvold *et al.*, 2009; Noel *et al.*, 2005).

Stereotactic Radio Surgery pada Pasien Meningioma WHO Grade I Setelah Subtotal Resection

Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan OS pada pasien yang mendapatkan radioterapi. Manfaat kelangsungan hidup yang lebih besar terlihat pada pasien yang telah menjalani STR dan radioterapi ($p = 0,0002$) dibandingkan dengan GTR dan radioterapi ($p = 0,2748$). Meskipun hanya didapatkan tren perbaikan menggunakan radioterapi pada pasien yang menerima GTR, manfaat radioterapi pada populasi yang menerima GTR lebih kecil. Penelitian yang dilakukan Dohm *et al.*, tentang OS radioterapi adjuvan

sesuai dengan penelitian terbaru lainnya yaitu didapatkan peningkatan OS ($p = 0,006$) (Dohm *et al.*, 2017).

PFS pada 1, 2, dan 5 tahun untuk semua pasien adalah 65%, 30%, dan 18%, masing-masing. PFS 1,2,dan5 tahun untuk pasien yang menjalani pembedahan tanpa radioterapi ajuvan dini adalah 64%, 49%, dan 27% berbanding 81%, 73%, dan 59%, untuk pasien yang menjalani reseksi Sx + radioterapi ajuvan dini (log-rank p-value = 0,0026), I PFS pada 1, 2, 5 tahun untuk pasien yang menjalani STR tanpa radioterapi adjuvan dini adalah 65%, 30%, dan 18% dan 88%, 88%, dan 73% untuk STR + radioterapi ajuvan awal adalah ($p=0,009$); namun, tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik untuk pasien yang menjalani GTR + radioterapi ajuvan dini (nilai p peringkat log = 0,1990) (Dohm *et al.*, 2017).

Hasil penelitian Dohm *et al.*, juga menunjukkan radioterapi menjadi prediktor independen dari peningkatan PFS. Manfaat yang jauh lebih baik terlihat pada pasien yang telah menjalani STR ($p=0,0009$) dibandingkan dengan GTR ($p=0,1990$) dengan kecenderungan peningkatan PFS pada kelompok GTR. Sebuah tinjauan retrospektif baru-baru ini menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kontrol lokal untuk pasien yang menerima radioterapi ajuvan awal, terlepas dari EOR. Penelitian lain menemukan waktu untuk kegagalan lokal menjadi 180 bulan setelah operasi dan radioterapi, dibandingkan dengan 46 bulan untuk operasi saja ($p=0,002$) (Dohm *et al.*, 2017).

Late Effect pada Pasien Meningioma WHO Grade I Pasca Radioterapi

Sebagian besar pasien dengan meningioma jinak akan mencapai kontrol tumor jangka panjang. Efek toksisitas dan efek akhir yang terkait dengan pengobatan penting untuk dipertimbangkan. Banyak yang mempertanyakan apakah radiasi menyebabkan meningioma jinak berubah ke tingkat yang lebih tinggi. Transformasi ganas belum secara definitif terkait dengan terapi radiasi. Sulit untuk menentukan tingkat transformasi keganasan dengan dan tanpa terapi radiasi karena untuk subkelompok meningioma rekuren atau

progresif, riwayat alaminya berubah ke derajat yang lebih tinggi (Niranjan *et al.*, 2009; Jääskeläinen, 1989). Transformasi setelah pengobatan untuk meningioma jinak relatif langka. Pollock melaporkan bahwa 2,2% pasien dengan meningioma dengan tindak lanjut pencitraan minimal 5 tahun (median tindak lanjut 9,2 tahun) mengalami transformasi ke tingkat yang lebih tinggi setelah *radiosurgery* (Pollock *et al.*, 2017).

Terapi radiasi juga dikaitkan dengan tumor sekunder. Hasil yang paling baik dapat diilustrasikan oleh tindak lanjut jangka panjang dari pasien yang diobati dengan terapi radiasi sinar eksternal untuk adenoma hipofisis. Minniti melaporkan pada 426 pasien dengan adenoma hipofisis yang diobati dengan pembedahan dan terapi radiasi sinar eksternal dengan 5.749 orang per tahun. Mereka menemukan risiko tumor otak kedua pada 20 tahun sebesar 2,4%. Dari 11 tumor kedua, 5 adalah meningioma (Minniti *et al.*, 2005). Breen dan rekan melaporkan 120 pasien dengan median tindak lanjut 9 tahun, dan menemukan 2,7% mengembangkan neoplasma yang diinduksi radiasi pada 10 dan 30 tahun (Breen *et al.*, 1998). Angka ini kemungkinan akan lebih rendah dengan teknik modern dengan medan radiasi yang lebih kecil dan/atau dengan *radiosurgery*. Pollock dan rekan tahun 2017, meninjau 1.837 pasien dengan 11.264 pasien 5-tahun masa tindak lanjut setelah SRS untuk tumor jinak dan menemukan bahwa risiko 15 tahun progresivitas tumor yang diinduksi radiasi adalah 0,0% (95% CI 0,0-2,8%). Ada sangat sedikit kasus yang dilaporkan dari tumor yang diinduksi radiasi setelah SRS.

Pasien yang menerima terapi radiasi ke otak berisiko mengalami efek lanjut lainnya termasuk penurunan neurokognitif dan hipopituitarisme. Dampak terapi radiasi pada fungsi neurokognitif jangka panjang tidak dijelaskan dengan baik untuk pasien dengan meningioma. Telah ditunjukkan bahwa fungsi neurokognitif pada pasien dengan tumor jinak atau tumor derajat rendah berhubungan dengan dosis radiasi pada hipokampus bilateral (Gondi *et al.*, 2013) Area lain pada otak juga mungkin terlibat dengan neurokognisi. Risiko hipopituitarisme juga terkait dengan dosis yang diterima (Darzy, 2013) Upaya berkelanjutan untuk meminimalkan dosis radiasi dan perluasan ke otak normal dan hipofisis cenderung meningkatkan risiko efek akhir tetapi

tidak sepenuhnya menghilangkannya. *Clinical trial* yang sedang berlangsung seperti MEKAR/EORTC-1308 untuk radiasi versus observasi setelah reseksi bedah meningioma atipikal dapat membantu untuk mengarakterisasi hasil neurokognitif untuk pasien meningioma kami di masa depan (Jenkinson *et al.*, 2015).

2.3 KESIMPULAN

Terapi radiasi untuk meningioma jinak dikaitkan dengan tingkat kontrol lokal yang sangat baik dengan toksisitas minimal. Efek terlambat dari terapi radiasi tampak jarang tetapi mungkin, dan studi lebih lanjut tentang prevalensi sebenarnya akan membantu untuk menentukan risiko dan manfaat pengobatan. Kemajuan di masa depan akan berkonsentrasi pada pencitraan canggih dan pengujian molekuler patologi yang dapat membantu membedakan lebih lanjut risiko kekambuhan. Informasi ini dapat membantu kami menentukan tidak hanya pasien mana yang dapat diamati, tetapi juga pasien mana yang mungkin memerlukan dosis atau tingkat terapi radiasi yang lebih tinggi.

2.4 TINDAK LANJUT

Radioterapi pada meningioma sampai saat ini masih terus dilakukan penelitian dengan berbagai macam teknik. Berbagai jenis hasil trial menunjukkan beragam hasil yang baik walaupun beberapa studi tidak menunjukkan beragam hasil yang baik secara statistik.

REFERENSI

- Adegbite AB, Khan MI, Paine KW, *et al.* (1983) 'The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment'. *J Neurosurg* 1983; 58:51-6.
- Adler JR, Jr., Gibbs IC, Puataweepong P, *et al.* (2006) 'Visual field preservation after multisession cyberknife radiosurgery for perioptic lesions' *Neurosurgery*; 59:244-54; discussion -54.

- Andrews DW, Faroozan R, Yang BP, *et al.* (2002) 'Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of optic nerve sheath meningiomas: preliminary observations of 33 optic nerves in 30 patients with historical comparison to observation with or without prior surgery.' *Neurosurgery*; 51:890-902; discussion 3-4.
- Aprianto D R, Susilo R I, Wahyuhadi J and Immadoel Haq I B. (2021) 'Hydroxyurea for the Treatment of Recurrence and Unresectable Meningiomas: A Systematic Review', *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, vol. 9, no. F, pp. 25–30. doi: 10.3889/oamjms.2021.5596.
- Arvold ND, Lessell S, Bussiere M, *et al.* (2009) 'Visual outcome and tumor control after conformal radiotherapy for patients with optic nerve sheath meningioma.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 75:1166-72.
- Arvold ND, Niemierko A, Broussard GP, *et al.* (2012) 'Projected second tumor risk and dose to neurocognitive structures after proton versus photon radiotherapy for benign meningioma.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 83:e495-500.
- Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, *et al.* (1987) 'Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas.' *Neurosurgery*;20:525-8.
- Becker G, Jeremic B, Pitz S, *et al.* (2002) 'Stereotactic fractionated radiotherapy in patients with optic nerve sheath meningioma.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 54:1422-9.
- Black PM, Pollock BE, Stafford SL, Link MJ. (2000) 'Gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas.' *Neurosurg Clin N Am*; 11:659-66.
- Breen P, Flickinger JC, Kondziolka D, *et al.* (1998) 'Radiotherapy for nonfunctional pituitary adenoma: analysis of long-term tumor control.' *J Neurosurg*; 89:933-8.
- Cohen-Inbar O, Tata A, Moosa S, *et al.* (2017) 'Stereotactic Chinese Clinical Oncology. All rights reserved. radiosurgery in the treatment of parasellar meningiomas: long-term volumetric evaluation. *J Neurosurg* 2017:1-11. 59.
- Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, *et al.* (1997) 'Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 39:427-36.
- Conti A, Pontoriero A, Siddi F, *et al.* (2016) Post-Treatment Edema after Meningioma Radiosurgery is a Predictable Complication. *Cureus*;8:e605.
- Cushing H. (1962) 'Meningiomas: their classification, regional behaviour, life history, and surgical end results.' New York,; *Hafner Pub. Co.*;

- Darzy KH. (2013) 'Radiation-induced hypopituitarism.' *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 20:342-53.
- Davidson L, Fishback D, Russin JJ, *et al.* (2007) 'Postoperative Gamma Knife surgery for benign meningiomas of the cranial base.' *Neurosurg Focus*; 23:E6.
- DiBiase SJ, Kwok Y, Yovino S, *et al.* (2004) 'Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 60:1515-9.
- Dos Santos MA, de Salcedo JB, Gutierrez Diaz JA, *et al.* (2011) 'Long-term outcomes of stereotactic radiosurgery for treatment of cavernous sinus meningiomas.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 81:1436-41.
- Dufour H, Muracciole X, Metellus P, *et al.* (2001) 'Long-term tumor control and functional outcome in patients with cavernous sinus meningiomas treated by radiotherapy with or without previous surgery: is there an alternative to aggressive tumor removal?' *Neurosurgery*; 48:285-94; discussion 94-6.
- Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, *et al.* (2003) 'Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 56:801-6.
- Fokas E, Henzel M, Surber G, *et al.* (2014) 'Stereotactic radiation therapy for benign meningioma: long-term outcome in 318 patients.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 89:569-75.
- Gallagher MJ, Jenkinson MD, Brodbelt AR, *et al.* (2016) 'WHO Grade I meningioma recurrence: Are location and Simpson grade still relevant?' *Clin Neurol Neurosurg*; 141:117-21.
- Girvigian MR, Chen JC, Rahimian J, *et al.* (2008) 'Comparison of early complications for patients with convexity and parasagittal meningiomas treated with either stereotactic radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy.' *Neurosurgery*; 62:A19-27; discussion A-8.
- Glaholm J, Bloom HJ, Crow JH. (1990) 'The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: the Royal Marsden Hospital experience with 186 patients.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 18:755-61.
- Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, *et al.* (2013) 'Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 85:348-54.

- Hamm K, Henzel M, Gross MW, *et al.* (2008) 'Radiosurgery/ stereotactic radiotherapy in the therapeutical concept for skull base meningiomas.' *Zentralbl Neurochir*; 69:14-21.
- Hasegawa T, Kida Y, Yoshimoto M, *et al.* (2007) 'Long-term outcomes of Gamma Knife surgery for cavernous sinus meningioma.' *J Neurosurg*; 107:745-51.
- Henzel M, Gross MW, Hamm K, *et al.* (2006) 'Significant Tumorvolume Reduction Of Meningiomas Afterstereotactic Radiotherapy: Results Of A Prospective Multicenter Study.' *Neurosurgery*; 59:1188-94.
- Jääskeläinen J. (1986) 'Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis.' *Surg Neurol*; 26:461-9.
- Jalali R, Loughrey C, Baumert B, *et al.* (2002) 'High precision focused irradiation in the form of fractionated stereotactic conformal radiotherapy (SCRT) for benign meningiomas predominantly in the skull base location.' *Clin Oncol (R Coll Radiol)*; 14:103-9.
- Jang CK, Jung HH, Chang JH, *et al.* (2015) 'Long-Term Results of Gamma Knife Radiosurgery for Intracranial Meningioma.' *Brain Tumor Res Treat*; 3:103-7.
- Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ, *et al.* (2015) 'The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: study protocol for a randomised controlled trial.' *Trials*; 16:519.
- Jensen R, Lee J. (2012) 'Predicting outcomes of patients with intracranial meningiomas using molecular markers of hypoxia, vascularity, and proliferation.' *Neurosurgery*; 71:146-56.
- Kollová A, Liscak R, Novotny J, Jr., *et al.* (2007) Gamma Knife surgery for benign meningioma. *J Neurosurg*; 107:325-36.
- Kondziolka D, Mathieu D, Lunsford LD, *et al.* (2008) 'Radiosurgery as definitive management of intracranial © Chinese Clinical Oncology. All rights reserved. meningiomas. *Neurosurgery*; 62:53-8; discussion 8-60. 33.
- Kreil W, Luggin J, Fuchs I, *et al.* (2005) 'Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas.' *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 76:1425-30.

- Lee JY, Niranjan A, McInerney J, *et al.* (2002) ‘Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas.’ *J Neurosurg*; 97:65-72.
- Levine ZT, Buchanan RI, Sekhar LN, *et al.* (1999) ‘Proposed grading system to predict the extent of resection and outcomes for cranial base meningiomas.’ *Neurosurgery*; 45:221-30.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, *et al.* (2007) ‘The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system.’ *Acta Neuropathol*; 114:97-109.
- Marchetti M, Bianchi S, Pinzi V, *et al.* (2016) ‘Multisession Radiosurgery for Sellar and Parasellar Benign Meningiomas: Long-term Tumor Growth Control and Visual Outcome.’ *Neurosurgery*; 78:638-46.
- Mathiesen T, Lindquist C, Kihlstrom L, *et al.* (1996) ‘Recurrence of cranial base meningiomas. *Neurosurgery*; 39:2-7; discussion 8-9.
- Metellus P, Batra S, Karkar S, *et al.* (2010) ‘Fractionated conformal radiotherapy in the management of cavernous sinus meningiomas: long-term functional outcome and tumor control at a single institution.’ *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 78:836-43.
- Milker-Zabel S, Huber P, Schlegel W, *et al.* (2009) ‘Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of primary optic nerve sheath meningiomas.’ *J Neurooncol*; 94:419-24.
- Minniti G, Traish D, Ashley S, *et al.* (2005) ‘Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years.’ *J Clin Endocrinol Metab*; 90:800-4.
- Miralbell R, Linggood RM, de la Monte S, *et al.* (1992) ‘The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas.’ *J Neurooncol*; 13:157-64.
- Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, *et al.* (1985) ‘Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg*; 62:18-24.
- Mohan R Y R, Wahyuhadi J and Tirthaningsih N W, (2021) ‘The Profile of Brain Tumor Cases in RSUD Dr Soetomo, Surabaya’, *Health Notions*, vol. 5, no. 2, pp. 49–54. doi: 10.33846/hn50203.

- Nicolato A, Foroni R, Alessandrini F, *et al.* (2002) 'The role of Gamma Knife radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 53:992-1000.
- Niranjan A, Kondziolka D, Lunsford LD. (2009) 'Neoplastic transformation after radiosurgery or radiotherapy: risk and realities.' *Otolaryngol Clin North Am*; 42:717-29.
- Noël G, Bollet MA, Calugaru V, *et al.* (2005) 'Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 62:1412-22.
- Ohba S, Kobayashi M, Horiguchi T, *et al.* (2011) 'Long-term surgical outcome and biological prognostic factors in patients with skull base meningiomas.' *J Neurosurg*; 114:1278-87.
- Peele KA, Kennerdell JS, Maroon JC, *et al.* (1996) 'The role of postoperative irradiation in the management of sphenoid wing meningiomas.' *A preliminary report. Ophthalmology*; 103:1761-6; discussion 6-7.
- Pollock BE, Link MJ, Stafford SL, *et al.* (2017) 'The Risk of Radiation-Induced Tumors or Malignant Transformation After Single-Fraction Intracranial Radiosurgery: Results Based on a 25-Year Experience.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 97:919-23.
- Pollock BE, Stafford SL, Link MJ, *et al.* (2012) 'Single-fraction radiosurgery for presumed intracranial meningiomas: efficacy and complications from a 22-year experience.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 83:1414-8.
- Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. (2006) Histological classification and molecular genetic meningiomas. *Lancet Neurol*; 5: 1045-54.
- Santacrose A, Walier M, Regis J, *et al.* (2012) 'Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients.' *Neurosurgery*; 70:32-9; discussion 9.
- Selch MT, Ahn E, Laskari A, *et al.* (2004) 'Stereotactic radiotherapy for treatment of cavernous sinus meningiomas.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 59:101-11.
- Sheehan JP, Starke RM, Kano H, *et al.* (2015) 'Gamma Knife radiosurgery for posterior fossa meningiomas: a multicenter study.' *J Neurosurg*; 122:1479-89.
- Sheehan JP, Starke RM, Kano H, *et al.* (2014) 'Gamma Knife radiosurgery for sellar and parasellar meningiomas: a multicenter study.' *J Neurosurg*; 120:1268-77.

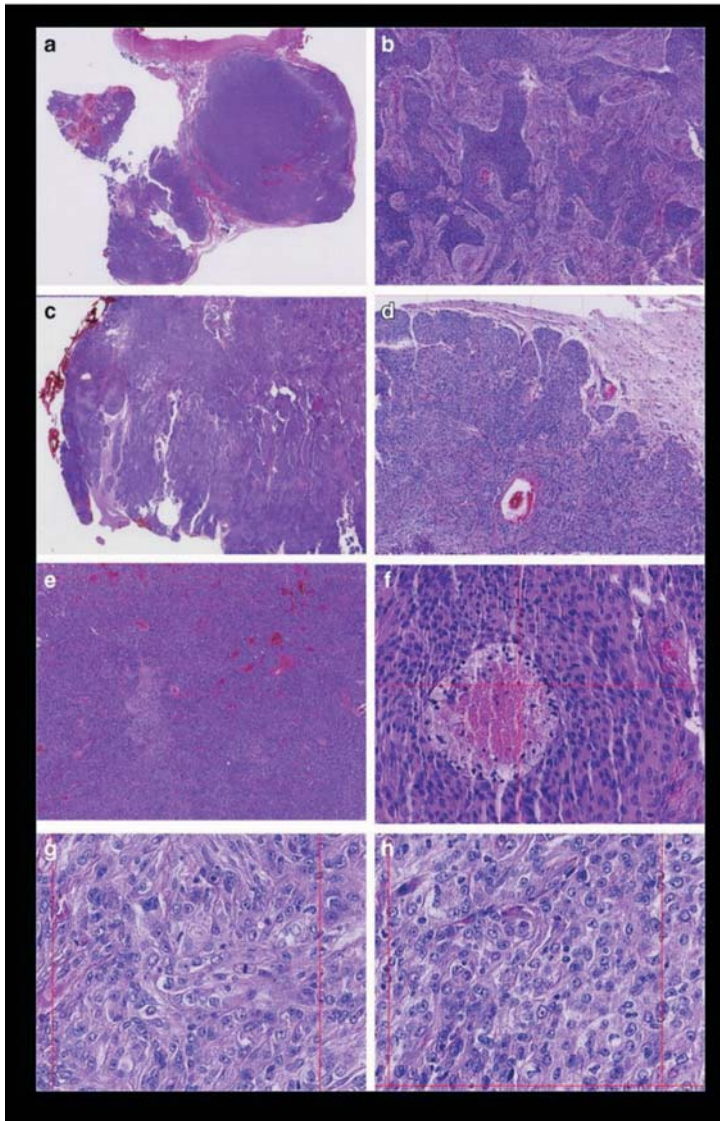
- Simpson D. (1957) 'The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment.' *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 20:22-39.
- Skeie BS, Enger PO, Skeie GO, *et al.* (2010) 'Gamma knife surgery of meningiomas involving the cavernous sinus: long-term follow-up of 100 patients.' *Neurosurgery*; 66:661-8; discussion 8-9.
- Slater JD, Loredó LN, Chung A, *et al.* (2012) 'Fractionated proton radiotherapy for benign cavernous sinus meningiomas.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 83:e633-7.
- Soldà F, Wharram B, De Ieso PB, *et al.* (2013) 'Long-term efficacy of fractionated radiotherapy for benign meningiomas.' *Radiother Oncol*; 109:330-4.
- Soyuer S, Chang EL, Selek U, *et al.* (2004) 'Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma.' *Radiother Oncol*; 71:85-90.
- Stafford SL, Perry A, Suman VJ, *et al.* (1998) 'Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988.' *Mayo Clin Proc*; 73:936-42.
- Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, *et al.* (2001) 'Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients.' *Neurosurgery*; 49:1029-37; discussion 37-8.
- Starke RM, Williams BJ, Hiles C, *et al.* (2012) 'Gamma knife surgery for skull base meningiomas.' *J Neurosurg*; 116:588-97.
- Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D, *et al.* (2010) 'Treatment decision making based on the published natural history and growth rate of small meningiomas.' *J Neurosurg*; 113:1036-42.
- Tanzler E, Morris CG, Kirwan JM, *et al.* (2011) 'Outcomes of WHO Grade I meningiomas receiving definitive or postoperative radiotherapy.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:508-13.
- Taylor BW, Jr., Marcus RB, Jr., Friedman WA, *et al.* (1998) 'The meningioma controversy: postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 15:299-304.
- Turbin RE, Thompson CR, Kennerdell JS, *et al.* (2002) 'A long-term visual outcome comparison in patients with optic nerve sheath meningioma managed with observation, surgery, radiotherapy, or surgery and radiotherapy. *Ophthalmology*; 109:890-9; discussion 9-900.

- Unger KR, Lominska CE, Chanyasulkit J, *et al.* (2012) 'Risk factors for posttreatment edema in patients treated with stereotactic radiosurgery for meningiomas.' *Neurosurgery*; 70:639-45.
- Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, *et al.* (2007) 'Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med*; 357:1821-8.
- Wahyuhadi J, Pratama MFR, Wathoni RTZ, Basuki H. (2021) 'The Indonesian Central Nervous System Tumors Registry (Ina-CTR): 7 years result from single institution of primary brain tumor epidemiology.' *Indonesian Journal of Neurosurgery (IJN)*; 1: 25-35.
- Wara WM, Sheline GE, Newman H, *et al.* (1975) 'Radiation therapy of meningiomas.' *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*; 123:453-8.
- Wenkel E, Thornton AF, Finkelstein D, *et al.* Benign meningioma: partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy.' *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 48:1363-70.
- Whittle IR, Smith C, Navoo P, *et al.* (2004) 'Meningiomas.' *Lancet*;363:1535-43.
- Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. (2010) 'Epidemiology and etiology of meningioma.' *J Neurooncol* 010 Sep; 99(3):307-14.

MODALITAS TERAPI BERBASIS RADIASI PADA MENINGIOMA WHO GRADE II

3.1 PENDAHULUAN

Radioterapi telah digunakan untuk meningioma WHO *grade II* pasca subtotal reseksi, yang umum digunakan untuk meningioma WHO *grade II* adalah radioterapi (RT), termasuk bedah radio-stereotaktik sesi tunggal (SRS), radioterapi stereotaktik hipofraksinasi (FSRT), dan radioterapi sinar eksternal (EBRT) yang difraksinasi secara konvensional (Graffeo *et al.*, 2017). Semakin banyak laporan kasus serial yang mengevaluasi penggunaan SRS atau EBRT sebagai terapi adjuvan pasca pembedahan STR, untuk pengobatan meningioma WHO *grade II*, atau sebagai alternatif untuk pembedahan (Aman *et al.*, 2016; Zhao *et al.*, 2020). Peningkatan OS yang signifikan terkait dengan RT *adjuvan* untuk meningioma WHO *grade II* pasca STR pada 288 sampel (Wang *et al.*, 2017). Hal ini juga sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Zhu yang menyatakan bahwa radioterapi adjuvan pasca reseksi subtotal (STR) pada meningioma *grade II* dan *III* memberikan manfaat pada *progression-free survival/survival* bebas progresi tumor (PFS) dan *overall survival* (OS) (Zhu *et al.*, 2019).



Gambar 3.1 Gambaran mikroskopis tentang meningioma WHO *grade II*: a. Meningioma WHO *grade II* dengan gambaran perlekatan duramater; b. *small cells* dengan gambaran *ratio nucleus/cytoplasm* tinggi; c,d *brain invasion*, gambaran sel tumor infiltrasi ke parenkim otak; e. gambaran tanpa kelihatan lobulus; f. gambaran nekrosis spontan pada daerah tumor; g. gambaran mitosis sel tumor; h. makronuklei (Ammendola *et al.*, 2021).

Meningioma WHO *grade II* memiliki angka rekurensi yang tinggi, terutama bila tindakan reseksi tidak berhasil mengangkat tumor secara total. Temuan histologis meningioma WHO *grade II* adalah 4–19 angka mitosis/10 HPF atau, *brain invasion* atau tiga dari gambaran histologis sebagai berikut: peningkatan seluleritas, sel kecil yang memiliki rasio nukleus terhadap sitoplasma yang tinggi, nukleolus berukuran besar, hilangnya arsitektur lobular, dan area histologis dengan nekrosis. Sekitar 15 hingga 20 persen meningioma WHO *grade II* adalah atipikal. Meningioma atipikal bersifat tidak ganas (kanker) atau jinak, tetapi dapat menjadi ganas di beberapa titik. Meningioma WHO *grade II* juga cenderung mengalami rekurensi dan tumbuh lebih cepat (Rogers *et al.*, 2015). Meningioma dapat menginvasi jaringan di sekitarnya, termasuk jaringan tulang di dekatnya. Meningioma lebih sering terjadi pada wanita, tetapi pada meningioma WHO *grade II* lebih sering terjadi pada wanita, terutama pada orang kulit hitam, diikuti oleh orang kulit putih, dan kemudian orang Asia-Pasifik. Meningioma WHO *grade II* cenderung terjadi pada orang berusia sekitar 60 tahun, dengan risiko meningkat seiring bertambahnya usia (Pratama dkk., 2020; Zhao *et al.*, 2020).

Meningioma WHO *grade II* adalah subtype meningioma yang relatif jarang. Meningioma WHO *grade II* dalam sebuah studi lebih banyak menyerang wanita dengan rasio 2,2 : 1 (Wahyuhadi, 2021). Tingkat rekurensi untuk meningioma WHO *grade II* telah dilaporkan sebesar 29–52%. Meskipun telah dilakukan penatalaksanaan maksimal, meningioma WHO *grade II* memiliki kecenderungan kuat untuk kambuh (Kaley *et al.*, 2015). Tumor yang mengalami rekurensi cenderung berperilaku lebih agresif dan sering menjadi refrakter atau tidak lagi dapat dilakukan pembedahan reseksi lebih lanjut atau radiasi. Untuk mendiagnosis meningioma WHO *grade II*, pasien biasanya akan menjalani pemeriksaan neurologis pendahuluan untuk mengidentifikasi area otak mana yang mungkin terkena tumor (Rogers *et al.*, 2015). Pemeriksaan ini biasanya diikuti dengan pemeriksaan radiologis, seperti *computed tomography scan* (CT) dan *magnetic resonance imaging* (MRI) untuk menentukan lokasi, ukuran tumor, dan hubungan tumor dengan jaringan

lain di sekitarnya, seperti saraf kranial dan pembuluh darah intrakranial. Meningioma WHO *grade II* didefinisikan dengan adanya 4–19 mitosis per 10 bidang perbesaran tinggi (HPF) atau tiga dari lima karakteristik berikut: peningkatan seluleritas, rasio nukleus terhadap sitoplasma yang tinggi, nukleolus yang menonjol, hilangnya pola arsitektural jaringan, dan nekrosis spontan bukan karena embolisasi (Mair *et al.*, 2011; Kaur *et al.*, 2014).

Meningioma WHO *grade II* diidentifikasi hanya sekitar 5% kasus dengan kriteria WHO 2000 dan 2007, sekarang terjadi peningkatan insidensi menjadi 15–20% dari meningioma yang baru didiagnosis. Mengingat besarnya perubahan dalam identifikasi mereka, penyelidikan diperlukan untuk mendefinisikan kembali ekspektasi riwayat alami untuk tumor ini dan untuk lebih menentukan hasil pengobatan. Penilaian diperlukan untuk menentukan seberapa seragam kriteria diagnostik WHO yang baru (Wang *et al.*, 2017). Sebagian besar meningioma tumbuh lambat dan jinak, namun meningioma WHO *grade II* berperilaku agresif dengan kecenderungan untuk kambuh. Standar penatalaksanaan meliputi reseksi bedah diikuti dengan radiasi adjuvan dan reseksi parsial. Peran radiasi adjuvan untuk meningioma WHO *grade II* yang direseksi subtotal masih diperdebatkan (Weber *et al.*, 2018).

Marker proliferasi memberikan informasi mengenai kemungkinan rekurensi dari tumor. Sebagai contoh adalah MIB-1 dan Ki 67, yang ditemukan pada tumor dengan derajat lebih tinggi dan cenderung akan mengalami rekurensi. Diperlukan sebuah penelitian lanjutan mengenai marker proliferasi tersebut. Angka reseptor progesteron yang tinggi telah dilaporkan berhubungan dengan angka frekuensi rekurensi yang lebih rendah dan prognosis yang lebih baik. Sejumlah 70% dari meningioma mengekspresikan reseptor somatostatin yang dapat digunakan dengan *imaging* radiologi, terutama bila mencari rekurensi lokal (Graffeo *et al.*, 2017).

Ahli bedah saraf menggunakan strategi reseksi serial untuk menangani rekurensi meningioma dan menjadikan radioterapi sebagai terapi adjuvant. Penggunaan radioterapi pada meningioma dikaitkan dengan *outcome* yang

lebih baik (Paix *et al.*, 2017). Radioterapi adjuvant memberikan manfaat dalam aspek *recurrence-free survival/survival* bebas rekurensi dan kualitas hidup (QoL) (Park *et al.*, 2019).

3.2 METODE, HASIL KAJIAN, DAN DISKUSI

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur dengan rumus *searching Radiotherapy OR Diagnostic OR Meningioma AND Meningioma WHO Grade II OR Atypical Meningioma*. Adapun hasil riset yang ditemukan untuk dikaji dan ditelaah adalah sebagai berikut.

Tabel 3.1 Hasil Riset Studi Literatur Modalitas Terapi Berbasis Radiasi pada Meningioma WHO Grade II.

No.	Peneliti	Penelitian
1	Graffeo, C., 2017	Revisiting Adjuvant Radiotherapy following Gross total Resection of WHO Grade II Meningioma.
2	Kaur et al., 2014	Adjuvant radiotherapy for atypical and malignant meningiomas: A systematic review
3	Jenkinson, M. D, 2016	Early adjuvant radiotherapy in the treatment of atypical meningioma. <i>Journal of Clinical Neuroscience</i> .
4	Mair, R., 2011	Radiotherapy for atypical meningiomas: Clinical article. <i>Journal of Neurosurgery</i> .
5	Park, S, 2019	Risk group-adapted adjuvant radiotherapy for WHO grade I and II skull base meningioma.
6	Reddy, A, 2019	Determining the role of adjuvant radiotherapy in the management of meningioma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. <i>Determining the Role of Adjuvant Radiotherapy in the Management of Meningioma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis</i> .

No.	Peneliti	Penelitian
7	Rogers, L, 2015	Meningiomas: Knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. <i>Journal of Neurosurgery</i> .
8	Wang, C., 2017	Overall survival benefit associated with adjuvant radiotherapy in WHO grade II meningioma. <i>Neuro-Oncology</i> .
9	Weber, D. C, 2018	Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: A phase-II parallel non-randomized and observation study.
10	Zhao, L, 2020	An Overview of Managements in Meningiomas. <i>Frontiers in Oncology</i> .
11	Zhu, H., 2019	Efficacy of adjuvant radiotherapy for atypical and anaplastic meningioma.

GTR pada umumnya direkomendasikan untuk hampir seluruh jenis tumor otak yang operabel. Tumor otak yang terletak jauh di dalam, dapat diterapi dengan tindakan bedah kecuali apabila tindakan bedah tidak memungkinkan (keadaan umum buruk, toleransi operasi rendah). Telah dikonfirmasi bahwa, untuk meningioma WHO *grade II* misalnya, pasien reseksi Simpson 1 memiliki kelangsungan hidup yang lebih lama secara keseluruhan dan bebas perkembangan (Buerki *et al.*, 2018).

Radioterapi memiliki banyak peranan pada berbagai jenis tumor otak. Radioterapi diberikan pada pasien dengan keadaan inoperabel, sebagai adjuvan pasca operasi, atau pada kasus rekuren yang sebelumnya telah dilakukan tindakan operasi. Pada dasarnya teknik radioterapi yang dipakai adalah *3D conformal radiotherapy*, namun teknik lain dapat juga digunakan untuk pasien tertentu seperti *stereotactic radiosurgery/radiotherapy* (McCarthy *et al.*, 1998; Park *et al.*, 2019).

Terapi radiasi setelah *Subtotal Resection (STR)* pada meningioma WHO grade II

Ahli bedah saraf telah menggunakan strategi reseksi serial untuk menangani rekurensi meningioma WHO grade II dan menjadikan radioterapi sebagai terapi *adjuvant* (Paix *et al.*, 2017). Strategi reseksi serial ini bukan tanpa kekurangan, hal ini dikarenakan reseksi subtotal pada meningioma memiliki risiko tinggi terjadinya rekurensi (hingga 30–40% rekurensi dalam 5 tahun pada meningioma atipikal, 50–80% rekurensi dalam 5 tahun pada meningioma anaplastik) (Jenkinson *et al.*, 2016; Zhao *et al.*, 2020), dan dikatakan penggunaan radioterapi pada meningioma dikaitkan dengan *outcome* yang lebih baik. Hal ini juga sesuai seperti pada studi yang dilakukan oleh Rogers pada tahun 2015 yang juga menyatakan bahwa penggunaan modalitas radioterapi seperti SRS dan EBRT memberikan hasil yang sangat memuaskan dalam aspek mengurangi angka rekurensi atau pada meningioma derajat tinggi pasca dilakukan STR (Rogers *et al.*, 2015). Studi yang dilakukan oleh Sangjoon, menyebutkan bahwa radioterapi adjuvan memberikan manfaat dalam aspek *recurrence-free survival/survival* bebas rekurensi dan kualitas hidup (QoL) (Park *et al.*, 2019). Sebuah penelitian didapatkan *radiosurgery* stereotaktik dihubungkan dengan kontrol tumor yang lebih baik (mencapai 10%) dan komplikasi yang lebih kecil. *Stereotactic radiosurgery* (SRS) dalam meningioma termasuk berhasil, dapat digunakan sebagai terapi primer, terutama pada meningioma dengan akses sulit untuk dilakukan reseksi, seperti pada meningioma saraf optikus (Zhu *et al.*, 2019).

Sebuah studi yang dilakukan Combs, melalui *follow-up* jangka panjang terhadap pasien meningioma *skull base* pasca pemberian FSRT berpresisi tinggi dan IMRT dimana 50% dari total sampelnya merupakan meningioma *high grade*, didapatkan bahwa dengan dosis median 57,6 Gy diperoleh kontrol lokal yang mencapai 95% dalam kurun waktu 5 tahun dan 88% dalam waktu 10 tahun (Park *et al.*, 2019). Hasil ini membuktikan kebenaran studi sebelumnya yang menyatakan bahwa EBRT, FSRT, dan SRS memberikan kontrol lokal yang tahan lama pada meningioma WHO grade II ketika

radioterapi diberikan sebagai terapi adjuvan (Park *et al.*, 2019; Zhao *et al.*, 2020).

Hemmati menganalisis 99 pasien dengan meningioma WHO *grade II* dengan proporsi sebanyak 19 pasien menerima *intensity-modulated radiotherapy* (IMRT) pasca reseksi tumor dan sebanyak 80 pasien sisanya hanya menjalani pembedahan. Setelah dilakukan *follow-up* selama 37 bulan, didapatkan angka median *progression-free survival* dari pasien yang menerima IMRT diketahui lebih panjang secara signifikan dibandingkan kelompok pasien yang hanya menjalani pembedahan saja (Zhao *et al.*, 2020). *Stereotactic Radiosurgery* (SRS) diketahui dua kali lebih tinggi dibandingkan FSRT dalam mengurangi volume tumor, dengan angka rekurensi atau progresivitas sebesar 3–5.8%, namun secara statistik tidak signifikan antara kedua metode tersebut. Sebuah studi juga menyatakan bahwa angka kontrol tumor pasca radioterapi adjuvan dengan SRS untuk meningioma WHO *grade II* adalah sebesar 50%, di mana studi tersebut juga melaporkan bahwa angka *progression-free survival* dalam 3 dan 7 tahun untuk meningioma WHO *grade II* yang dilakukan radioterapi *adjuvant* dengan SRS pascareseksi STR diketahui lebih baik daripada kelompok yang menjalani reseksi saja. Hingga saat ini, belum ada data yang menunjukkan apakah radioterapi pada waktu tertentu yang tepat dapat memengaruhi *survival* pasien dalam jangka panjang. Studi ini juga mengungkap belum jelas manakah yang terbaik sebagai tata laksana untuk meningioma atipikal, apakah reseksi subtotal saja (SRT) atau dengan *stereotactic radiosurgery* (SRS) (Zhao *et al.*, 2020).

Sejumlah hal menarik juga dilaporkan pada studi yang dilakukan oleh Rogers, di mana pada studi tersebut dilaporkan bahwa waktu pemberian SRS sebagai radioterapi *adjuvan* sangat memengaruhi prognosis pasien, di mana pada studi tersebut awalnya SRS dini didefinisikan sebagai SRS yang diberikan dalam waktu 6 bulan pascaoperasi atau setelah kraniotomi namun belum ditemukan bukti progresi pada evaluasi radiologis, SRS terlambat didefinisikan sebagai SRS yang baru diberikan pasca diketahui adanya progresi pada pemeriksaan evaluasi radiologis pascatindakan pembedahan,

dan Rogers melaporkan bahwa waktu median untuk terjadinya progresi yang menyebabkan defisit neurologis yaitu 15 bulan pada pasien yang mendapat SRS adjuvan terlambat dan 61 bulan pada pasien yang mendapat SRS adjuvan dini. SRS multisesi juga diberikan pada meningioma WHO *grade II*, terutama untuk meningioma yang terletak pada lokasi kritis seperti melibatkan *apparatus optic*, atau melibatkan sinus sagittalis superior dan lebih menyebabkan edema dibandingkan dengan SRS fraksi tunggal. Pada studi tersebut juga disampaikan bahwa kontrol lokal pada SRS multisesi juga sama baiknya dengan SRS fraksi tunggal. Rogers juga melaporkan bahwa dengan diberikannya sebagai multisesi, maka SRS dapat menatalaksana tumor hingga berukuran besar, yaitu hingga 63 cm², namun data mengenai studi ini masih terbatas (Rogers *et al.*, 2015).

Studi yang dilakukan oleh Kaur pada tahun 2014 menyatakan bahwa radioterapi *adjuvant* memiliki angka keberhasilan lebih tinggi pada meningioma WHO grade II yang didiagnosis baru daripada meningioma WHO *grade II* yang sudah mengalami rekurensi. Hal ini dikarenakan meningioma WHO *grade II* yang sudah mengalami rekurensi berisiko mengalami juga transformasi menjadi meningioma anaplastik seperti pada 25% pasien meningioma WHO *grade II* yang dilakukan pembedahan saja, tingginya risiko re-operasi/operasi ulang, dan peningkatan risiko rekurensi kedua dan atau mortalitas (Kaur *et al.*, 2014).

Studi oleh Sangjoon juga membuktikan bahwa tanpa mempedulikan faktor risiko rekurensi meningioma WHO grade II (yaitu STR, ukuran tumor yang besar), ternyata diketahui radioterapi adjuvan pada meningioma WHO *grade II skull base* memberikan manfaat berupa tidak terjadinya rekurensi meskipun secara statistik tidak signifikan karena studi hanya dilakukan dengan jumlah sampel sebanyak 13 pasien (Park *et al.*, 2019). Studi yang dilakukan oleh Sangjoon hingga saat ini adalah satu-satunya studi yang mengevaluasi manfaat radioterapi adjuvan dengan pendekatan berdasarkan kelompok risiko. Namun studi ini juga bukan tanpa keterbatasan, di mana keterbatasan studi tersebut adalah jumlah sampel yang sedikit sehingga

signifikansinya secara statistik sulit dibuktikan, serta modalitas radioterapinya yang heterogen (*Gamma-Knife Surgery* & FSRT) sehingga berisiko tinggi terjadinya *selection bias* pada studi tersebut.

Terapi radiasi setelah *Gross Total Resection* (GTR) pada meningioma WHO grade II

Radioterapi *adjuvan* pasca-GTR untuk meningioma WHO *grade II* masih bersifat kontroversial (Graffeo *et al.*, 2017; Zhu *et al.*, 2019), di mana beberapa studi merekomendasikan RT, tetapi juga tidak sedikit studi lain yang lain merekomendasikan observasi (Peyre *et al.*, 2015; Yamanaka, Hayano and Kanayama, 2017). Basis data program *The Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) telah menunjukkan bahwa *Gross Total Resection* (GTR) dikaitkan dengan manfaat kelangsungan *Overall Survival* (OS) yang signifikan secara statistik pada meningioma WHO *grade II* (Wang *et al.*, 2017). Studi yang tidak setuju mengenai pemberian radioterapi pasca GTR terhadap meningioma WHO *grade II* berpendapat bahwa reseksi yang mencapai target Simpson *grade I & II* tanpa diberikan radioterapi adjuvan diketahui sudah memberikan kontrol lokal yang baik dan *survival* yang lama (Zhu *et al.*, 2019). Studi yang dilakukan oleh Zhu juga menunjukkan bahwa radioterapi *adjuvan* tidak memperbaiki *progression-free survival* atau *overall survival* pasca-GTR terhadap meningioma WHO *grade II* yang baru saja didiagnosis (Zhu *et al.*, 2019), namun beberapa studi lain justru menunjukkan sebaliknya, di mana sebagai perbandingan, penelitian oleh Kaur dkk., pada tahun 2014, pada 91 sampel meningioma WHO *grade II* yang dianalisis menggunakan *propensity score model*, dilaporkan korelasi positif antara terapi radioterapi *adjuvan* dengan kontrol lokal, menganjurkan pemberiannya pada pasien setelah GTR (Kaur *et al.*, 2014). Hal ini diduga disebabkan oleh pemberian dosis yang bervariasi antara 44–62 Gy pada studi yang dilakukan oleh Zhu dkk (Zhu *et al.*, 2019).

Studi yang dilakukan oleh Jenkinson, di mana GTR (yaitu Simpson Grade I-III) terhadap 115 pasien menunjukkan perbaikan *progression-free survival* (PFS) namun tidak dengan *overall survival* (OS). Studi tersebut

melaporkan bahwa radioterapi *adjuvan* dini pasca GTR tidak memengaruhi GTR/OS (Jenkinson *et al.*, 2016). Pada studi tersebut juga dilaporkan bahwa pada pasien dengan meningioma WHO *grade II* yang diberikan radioterapi dengan yang tidak diberikan radioterapi diketahui tidak didapatkan perbedaan signifikan dalam defisit neurokognitif. Jenkinson juga menyebutkan bahwa studi yang dilakukan di Perancis terhadap 166 pasien dengan meningioma WHO *grade II* yang mendapatkan radioterapi adjuvan diketahui terjadi peningkatan PFS namun tidak dengan OS (Jenkinson *et al.*, 2016).

Studi lain melaporkan bahwa radioterapi dengan dosis >50 Gy meningkatkan *overall survival* pada meningioma WHO *grade II*, sedangkan studi lainnya melaporkan bahwa kontrol lokal yang baik dalam kurun waktu 5–8 tahun didapatkan pada radioterapi dosis >60 Gy dibandingkan pada radioterapi dosis 60 Gy (Zhu *et al.*, 2019). Radioterapi *adjuvan* pertama kali pada meningioma anaplastik primer baru dilaporkan menurunkan angka rekurensi dan menghasilkan kontrol lokal yang baik, namun tidak pada meningioma yang sudah mengalami rekurensi, meskipun juga diketahui bahwa radioterapi *adjuvan* pada meningioma rekurens tetap lebih baik daripada meningioma rekurens yang hanya dilakukan pembedahan saja tanpa radioterapi adjuvan (Zhu *et al.*, 2019).

Hasil studi pemberian radioterapi *adjuvan* dengan dosis 50 Gy dan 60 Gy pada pasien dengan meningioma WHO *grade II* yang dilakukan GTR menunjukkan bahwa kelompok pasien yang mendapatkan dosis 50 Gy hanya mencapai angka 45% *disease-free survival* dalam 3 tahun, sedangkan kelompok pasien yang mendapatkan dosis 60 Gy dapat mencapai angka 90% *disease-free survival* dalam 3 tahun, dan analisis terhadap studi retrospektif lain juga menyatakan bahwa eskalasi dosis radioterapi adjuvan dapat bermakna dalam mencapai kontrol lokal tumor yang lebih baik, sehingga Weber menyimpulkan bahwa eskalasi dosis pada radioterapi *adjuvan* memberikan manfaat pada kasus meningioma non-benigna. Weber juga menyampaikan bahwa pemberian radioterapi adjuvan pada pasien dengan meningioma WHO *grade II* juga membawa risiko lebih, yaitu gangguan kognitif, disfungsi pituitary, dan tumor otak rekuren. Selain itu, radioterapi adjuvan juga berisiko

menimbulkan komplikasi lain seperti retinitis dan neuritis nervus optikus (Weber *et al.*, 2018).

Penelitian Sangjoon tahun 2019, di antara 13 pasien yang didiagnosis dengan meningioma WHO *grade II*, 9 pasien menerima radioterapi adjuvan. Empat pasien yang tidak menerima adjuvan RT memiliki risiko kekambuhan lebih rendah untuk dibandingkan dengan sembilan pasien lainnya. Namun demikian, di antara empat pasien, satu mengalami kekambuhan 6 bulan setelah operasi, bahkan dengan rendahnya faktor risiko untuk kekambuhan. Di sisi lain, tidak ada pengulangan terpantau di sembilan pasien yang menjalani adjuvan RT (Park *et al.*, 2019).

Di Jerman, 84% pusat pelayanan (47 dari 56) merekomendasikan pembedahan saja untuk meningioma WHO *grade II* yang direseksi total pada awalnya, 133 mirip dengan Inggris di mana 80% membuat rekomendasi yang sama. Sejumlah laporan lain menyarankan bahwa GTR saja sudah cukup untuk pasien ini. Dilaporkan 38% terjadi kekambuhan 5 tahun setelah GTR, dan tidak menemukan bahwa RT *adjuvan* berguna. Seri RT tunggal lainnya melaporkan tingkat kontrol 10 tahun sebesar 17% setelah STR meningioma WHO *grade II* tetapi tidak dapat mendokumentasikan manfaat signifikan yang terkait dengan penggunaan pascaoperasi dari terapi radiasi (Rogers *et al.*, 2015).

Menurut studi yang dilakukan oleh Graffeo (2017), observasi saja pasca GTR tidak hanya sudah “setara” dengan pendekatan terapeutik terhadap kontrol tumor dan mortalitas pasien sebagai tujuan primer, namun yang lebih penting juga yaitu dengan hanya observasi saja pasca-GTR, maka pasien terhindar dari risiko toksisitas potensial akibat paparan radiasi radioterapi untuk pasien dengan prognosis yang baik. Pentingnya tidak memberikan radioterapi dini pasca-GTR terhadap pasien dengan meningioma WHO *grade II* juga ditunjukkan dengan waktu median untuk terjadinya progresi dalam 83 bulan pada pasien yang diobservasi dan didapatkan bahwa dalam kurun waktu tersebut terdapat potensi risiko keganasan sekunder dan defisit kognitif akibat radioterapi. Graffeo juga menjabarkan keunikan dari studi

mereka, yaitu menggunakan kriteria GTR berdasarkan radiologis, bukan berdasarkan penilaian subjektif ahli bedah saraf seperti pada sebagian besar studi lainnya, serta melakukan pemeriksaan histologis pada pasien sesuai dengan *guideline* WHO tahun 2016 tentang tumor sistem saraf pusat. Graffeo juga menyatakan bahwa sebuah studi tinjauan sistematis yang dilakukan oleh Komotar menjelaskan bahwa kelompok pasien dengan meningioma WHO *grade II* pasca-GTR yang tidak mendapat radioterapi adjuvan memiliki angka rekurensi sebesar 41%, dibandingkan angka rekurensi sebesar 8% pada kelompok pasien yang mendapatkan radioterapi adjuvan, meskipun demikian *overall survival*-nya tidak berbeda signifikan, yaitu 87% pada kelompok observasi dan 92% pada kelompok radioterapi adjuvan. Adanya perbedaan tersebut antara perbaikan *progression-free survival* (PFS) dengan OS yang relatif sama juga dibuktikan pada studi lainnya, di mana menurut Graffeo, dengan mempertimbangkan aspek kualitas hidup dan fungsi kognitif, maka tanpa adanya manfaat dalam OS dengan adanya risiko komplikasi nyata, maka radioterapi adjuvan ini bukan menjadi jaminan akan tercapainya kontrol yang baik. Studi Graffeo lebih lanjut menjelaskan berdasarkan studi literatur mereka terhadap studi yang dilakukan oleh Jo dimana menyebutkan bahwa radioterapi *adjuvan* direkomendasikan untuk Simpson *grade II-IV* karena terdapat perbaikan yang signifikan dalam aspek rekurensi dan *survival*, sehingga radioterapi *adjuvan* lebih bermanfaat pasca STR daripada GTR. Graffeo juga menjelaskan bahwa analisis genetik seperti indeks Ki67 sebagai penanda aktivitas mitosis, dan juga diperolehnya kromosom 1q juga berhubungan dengan penurunan PFS pada sebuah studi kecil dengan sampel sebanyak 47 tumor (Graffeo *et al.*, 2017).

Saat ini tengah dilakukan dua uji klinis radioterapi pada meningioma WHO *grade II* pasca-GTR dan STR yaitu yang pertama uji klinis EORTC 22042-26042), di mana uji klinis ini mengklasifikasi pasien yang mendapat radioterapi dengan dosis 60 Gy untuk reseksi Simpson *grade I-III* (GTR) dan radioterapi dosis 60 Gy + 10 Gy untuk reseksi Simpson *grade IV-V* (STR), dan uji klinis RTOG 0539, di mana kedua uji klinis ini bertujuan untuk

menjawab pertanyaan apakah radioterapi lebih baik daripada observasi saja pasca-GTR untuk meningioma WHO *grade II* (Jenkinson *et al.*, 2016).

Toksisitas Pascaradioterapi Adjuvan pada Meningioma WHO *grade II*

Sebuah studi tinjauan sistematis yang dilakukan oleh Kaur pada tahun 2014 melaporkan bahwa toksisitas radioterapi *adjuvan* untuk meningioma WHO *grade II* berkisar antara 3,4% hingga 16,7%. Nekrosis serebral terjadi dengan insidensi sebesar 0,1% hingga 23,1% pasien. Kebutaan karena toksisitas radiasi terhadap *apparatus optic* terjadi pada sekitar 5% pasien yang menerima radioterapi dengan dosis 50 Gy dan 50% pasien yang menerima dosis 65 Gy. Hipopituitarisme dilaporkan terjadi pada 50% pasien dalam waktu 1–11 tahun, meskipun pada radioterapi dosis rendah. Hipogonadisme dan defisit kognitif dilaporkan terjadi pada 1,7% hingga 5,9% pasien. Kejang dan alopecia dilaporkan terjadi pada 4,2% hingga 8,3% secara berurutan (Kaur *et al.*, 2014). Oleh karena itu, penting untuk menggunakan dosis radioterapi yang memaksimalkan efikasi namun meminimalkan toksisitas. Dosis yang disarankan adekuat sebagai radioterapi adjuvan untuk meningioma WHO *grade II* yaitu 60 Gy dan tidak disarankan di bawah 50 Gy karena tidak adekuat (Kaur *et al.*, 2014).

3.3 KESIMPULAN

Secara keseluruhan radioterapi adjuvan pada meningioma WHO *grade II* pasca-STR akan meningkatkan *progression-free survival* (PFS) dan *overall survival* (OS), namun tidak didapatkan perbedaan signifikan pada OS pada meningioma WHO *grade II* yang mendapatkan radioterapi adjuvan pasca-GTR, dan observasi memberi benefit yang sama dibandingkan pemberian radioterapi adjuvant pasca-GTR terkait dengan risiko malignansi sekunder dan defisit kognitif pascaradiasi. Studi lebih lanjut masih diperlukan untuk menentukan penggunaan dosis radioterapi yang tepat pada pasien dengan meningioma WHO *grade II* pasca-STR untuk mencapai efikasi optimal dan efek samping radiasi minimal.

3.4 TINDAK LANJUT

Melaksanakan penelitian lebih lanjut penggunaan dosis radioterapi yang tepat pada pasien dengan meningioma WHO *grade II* pasca-STR untuk mencapai efikasi optimal dan efek samping radiasi minimal.

REFERENSI

- Aman, R. A. et al. (2016) 'Brain Tumor Management Guideline', *National Cancer Combat Committee*, pp. 1–79.
- Ammendola et al., (2020) 'The histological diagnosis of atypical meningioma: glass slide vs shole slide imaging,' *Comparative study: Virchows Arch.* 2021 Apr 478 (4).
- Buerki, R. A. et al. (2018) 'An overview of meningiomas', *Future Oncology*, 14(21), pp. 2161–2177. doi: 10.2217/fon-2018-0006.
- Graffeo, C. S. et al. (2017) 'Revisiting Adjuvant Radiotherapy After Gross Total Resection of World Health Organization Grade II Meningioma', *World Neurosurgery*, 103, pp. 655–663. doi: 10.1016/j.wneu.2017.04.095.
- Hakyemez, B. et al. (2006) 'The contribution of diffusion-weighted MR imaging to distinguishing typical from atypical meningiomas', *Neuroradiology*, 48(8), pp. 513–520. doi: 10.1007/s00234-006-0094-z.
- Jenkinson, M. D. et al. (2016) 'Early adjuvant radiotherapy in the treatment of atypical meningioma', *Journal of Clinical Neuroscience*, 28, pp. 87–92. doi: 10.1016/j.jocn.2015.09.021.
- Kaley, T. J. et al. (2015) 'Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma', *Neuro-Oncology*, 17(1), pp. 116–121. doi: 10.1093/neuonc/nou148.
- Kaur, G. et al. (2014) 'Adjuvant radiotherapy for atypical and malignant meningiomas: A systematic review', *Neuro-Oncology*, 16(5), pp. 628–636. doi: 10.1093/neuonc/nou025.
- Mair, R. et al. (2011) 'Radiotherapy for atypical meningiomas: Clinical article', *Journal of Neurosurgery*, 115(4), pp. 811–819. doi: 10.3171/2011.5.JNS11112.
- McCarthy, B. J. et al. (1998) 'Factors associated with survival in patients with meningioma', *Journal of Neurosurgery*, 88(5), pp. 831–839. doi: 10.3171/jns.1998.88.5.0831.
- Paix, A. et al. (2017) 'Meningiome de grade 2 de l'OMS métastatique viscérale et osseux : cas clinique et revue de la littérature', *Cancer/Radiotherapie*, 21(1), pp. 55–59. doi: 10.1016/j.canrad.2016.09.012.

- Park, S. et al. (2019) 'Risk group-adapted adjuvant radiotherapy for WHO grade I and II skull base meningioma', *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 145(5), pp. 1351–1360. doi: 10.1007/s00432-019-02891-6.
- Peyre, M. et al. (2015) 'Patterns of relapse and growth kinetics of surgery- and radiation- refractory meningiomas', *Journal of Neuro-Oncology*, 123(1), pp. 151–160. doi: 10.1007/s11060-015-1778-1.
- Pratama, M. F. R., Wahyuhadi, J., Natobroto, H. B., Bajamal, A., Turchan, A. and Parenrengi, M. A. (2020) *Profil Tumor Otak yang Dilakukan Pembedahan di RSUD Dr. Soetomo Periode 2012-2018*. Universitas Airlangga.
- Riemenschneider, M. J., Perry, A. and Reifenberger, G. (2006) 'Histological classification and molecular genetics of meningiomas', *The Lancet Neurology*, 5(12), pp. 1045–1054. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70625-1.
- Rogers, L. et al. (2015) 'Meningiomas: Knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review', *Journal of Neurosurgery*, 122(1), pp. 4–23. doi: 10.3171/2014.7.JNS131644.
- Wahyuhadi dkk., 2021. The Indonesian Central Nervous System Tumors Registry (Ina-CTR): 7 years result from single institution of primary brain tumor epidemiology. *Indonesian Journal of Neurosurgery (IJN)* 2021, Volume 4, Number 1: 25-35 P-ISSN.2089-1180, E-ISSN.2302-2914
- Wang, C. et al. (2017) 'Overall survival benefit associated with adjuvant radiotherapy in WHO grade II meningioma', *Neuro-Oncology*, 19(9), pp. 1263–1270. doi: 10.1093/neuonc/nox007.
- Weber, D. C. et al. (2018) 'Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: A phase-II parallel non-randomized and observation study (EORTC 22042-26042)', *Radiotherapy and Oncology*, 128(2), pp. 260–265. doi: 10.1016/j.radonc.2018.06.018.
- Yamanaka, R., Hayano, A. and Kanayama, T. (2017) 'Radiation-Induced Meningiomas: An Exhaustive Review of the Literature', *World Neurosurgery*, 97, pp. 635-644.e8. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.094.
- Zhao, L. et al. (2020) 'An Overview of Managements in Meningiomas', *Frontiers in Oncology*, 10(August), pp. 1–12. doi: 10.3389/fonc.2020.01523.
- Zhu, H. et al. (2019) 'Efficacy of adjuvant radiotherapy for atypical and anaplastic meningioma', *Cancer Medicine*, 8(1), pp. 13–20. doi: 10.1002/cam4.1531.

PERKEMBANGAN TERAPI BERBASIS RADIASI PADA MENINGIOMA WHO *GRADE III*

4.1 PENDAHULUAN

Terapi radiasi merupakan hal yang penting dalam pengobatan berbagai presentasi meningioma WHO *grade III*. Beberapa teknik radiasi termasuk *stereotactic radiosurgery* (SRS), terapi radiasi sinar eksternal fraksinasi, dan terapi partikel menggunakan proton telah berhasil digunakan untuk pengobatan tumor ini. Penggunaan radiasi untuk pengobatan meningioma WHO *grade III* akan dibahas pada bab ini.

Terapi radiasi memainkan peran penting dalam manajemen meningioma yang tidak dapat diatasi dengan reseksi komplis (DeMonte, McDermott and Al-Mefti, 2011). Terapi radiasi dilakukan tergantung dari luasnya reseksi dan karakteristik patologis tumor. Pasien dengan meningioma WHO *grade II* atau *III* memiliki tingkat kekambuhan yang lebih tinggi, bervariasi antara 29–52% dan 50–94% (Walcott *et al.*, 2013). Hal ini dapat disebabkan oleh invasi parenkim atau agresivitas dari sel tumor residual. Tingkat kekambuhan yang lebih tinggi berkorelasi dengan penurunan *overall survival* (OS). Studi observasional awal telah menunjukkan bahwa radiasi menurunkan tingkat

kekambuhan dan meningkatkan *overall survival*. Oleh karena itu, untuk lesi *grade II* dan *grade III*, radiasi seringkali merupakan bagian integral dari setiap rejimen pengobatan (Walcott *et al.*, 2013). Secara umum, terapi radiasi yang diberikan 5 hari seminggu selama 6 minggu dapat menghasilkan probabilitas tinggi untuk mencegah pertumbuhan tumor lebih lanjut dengan risiko komplikasi yang relatif rendah (DeMonte, McDermott and Al-Mefti, 2011). Terapi adjuvan dapat mengobati pasien dengan kekambuhan atau meningioma yang tidak dapat direseksi, namun penggunaan terapi hormon, imunoterapi, atau kemoterapi memiliki banyak hasil yang bervariasi dan tidak efektif. Hidroksiurea adalah salah satu jenis kemoterapi yang mulai dikembangkan dalam terapi meningioma. Hidroksiurea diperkirakan memiliki hasil yang menjanjikan pada pasien dengan meningioma (Aprianto *et al.*, 2021).

Meningioma adalah tumor ekstra-aksial yang paling umum terjadi pada orang dewasa, yang terdiri atas sekitar 20–30% tumor pada sistem saraf pusat. Angka prevalensi meningioma pada perempuan dilaporkan lebih tinggi (264,8 per 100.000) daripada laki-laki (158,7 per 100.000). Angka prevalensi rata-rata untuk tumor ganas (42,5 per 100.000) dilaporkan lebih rendah daripada tumor jinak (166,5 per 100.000). Sebuah studi yang dilakukan di Surabaya, Indonesia melaporkan bahwa prevalensi meningioma pada perempuan lebih tinggi daripada laki-laki (1,98:1) dengan prevalensi tumor jinak (59%) dilaporkan lebih tinggi daripada tumor ganas (16,6%) dan tumor yang tidak spesifik (24,4%) (Mohan, Wahyuhadi and Tirthaningsih, 2021).

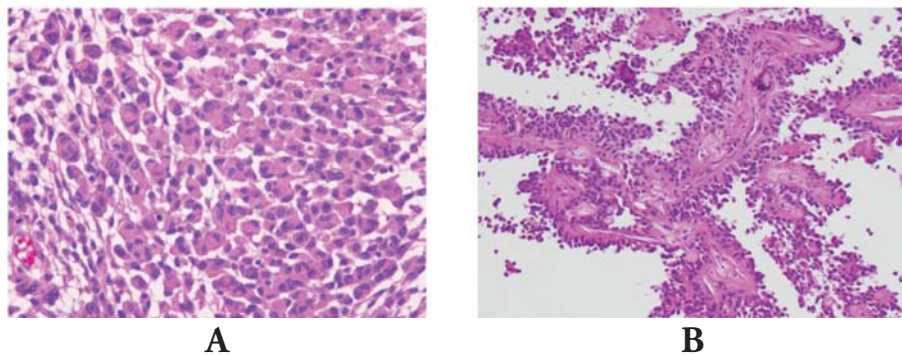
Pada sebagian besar kasus, meningioma cenderung tumbuh lambat dengan manifestasi klinis yang minimal. Pada kasus yang lebih jarang, meningioma dapat memiliki manifestasi kegawatdaruratan neurologis seperti penurunan kesadaran, peningkatan tekanan intrakranial (TIK) sekunder akibat ukuran tumor yang besar, edema otak peritumoral luas, hidrosefalus, dan perdarahan intratumoral (Haq *et al.*, 2021).

Meningioma anaplastik terjadi 1–3% dari semua kasus meningioma. Tumor ini memiliki karakteristik klinis yang mirip dengan neoplasma ganas lainnya, yang dapat meluas menginfiltrasi jaringan sekitar dan membentuk

deposit metastasis (Riemenschneider *et al*, 2006). Meningioma anaplastik memiliki tingkat kekambuhan hingga 50–80% setelah reseksi bedah dan kelangsungan hidup rata-rata kurang dari 2 tahun. Secara histologis, meningioma anaplastik memiliki gambaran keganasan dengan indeks mitosis 20 atau lebih. Meningioma anaplastik umumnya memiliki zona nekrosis yang besar (Riemenschneider *et al*, 2006).

Meningioma papiler, yang biasanya terjadi pada anak-anak, menunjukkan invasi otak dan struktur lokal lainnya pada 75% pasien, kekambuhan dapat terjadi pada 55% kasus, dan metastasis pada 20% kasus. Histologis meningioma ditentukan oleh pertumbuhan *discohesive*, dengan hasil pola pseudopapiler perivaskular dan struktur seperti pseudorosette yang mirip dengan ependimoma (Riemenschneider *et al*, 2006).

Meningioma rhabdoid adalah varian anaplastik yang jarang dan agresif. Insidensi meningioma rhabdoid 0,004% dari semua meningioma. Tumor ini memiliki kecenderungan yang tinggi untuk kekambuhan, metastasis, dan penyebaran CSF (Reddy *et al* 2015). Secara histologis meningioma rhabdoid berisi sel-sel rhabdoid dengan sitoplasma yang kaya eosinofilik, eksentrik pada inti, dan memiliki inklusi paranuklear yang ultrastruktural sesuai dengan bundel *whorled* (Riemenschneider *et al*, 2006).



Gambar 4.1 Histologi meningioma WHO grade III; (A) Papillary meningioma (HE: original magnification, $\times 20$). (B) Rhabdoid meningioma (HE: original magnification, $\times 20$). HE: hematoxylin and eosin (Shibuya, 2014).

Radioterapi sinar dosis tinggi dan perencanaan menggunakan pencitraan *cross-sectional* (CT atau MRI) dikaitkan dengan peningkatan hasil klinis dalam pengobatan meningioma derajat tinggi (Hwang *et al.*, 2017). Dosis total lebih besar dari 53 Gy dikaitkan dengan PFS 5 tahun sebesar 63% dibandingkan dengan 17% untuk dosis yang lebih rendah (Goldsmith *et al.*, 1994). Dosis radiasi minimal 50 Gy secara independen terkait dengan kelangsungan hidup spesifik penyakit yang lebih baik (Milosevic *et al.*, 1996). Studi Meta-analisis lain melaporkan bahwa dosis di bawah 50 Gy dikaitkan dengan PFS 5 tahun yang secara signifikan lebih rendah (Kaur *et al.*, 2014). Studi lain menunjukkan bahwa dosis radiasi yang lebih tinggi, lebih besar dari 60 Gy, menggunakan gabungan iradiasi proton dan foton lebih meningkatkan kontrol lokal dan kemungkinan kelangsungan hidup dibandingkan dengan dosis yang lebih rendah dan iradiasi foton saja (Boskos *et al.*, 2009). Beberapa bentuk radioterapi alternatif yang dapat digunakan untuk pengobatan meningioma derajat tinggi adalah *stereotactic radiosurgery* (SRS). SRS telah menjadi pilihan yang nyaman dan efektif untuk meningioma yang volumenya kurang dari 10 cc dengan diameter maksimum kurang dari 3–4 cm dan jarak yang cukup dari struktur elequen (Hwang *et al.*, 2017).

Reseksi bedah merupakan pengobatan utama pada meningioma, namun terdapat berbagai keadaan di mana tindakan pembedahan saja bukan pengobatan yang memadai pada meningioma, yaitu (DeMonte, McDermott and Al-Mefti, 2011):

- Meningioma yang tidak dapat dilakukan reseksi kuratif
- Meningioma rekuren berulang atau menjadi *multiple* setelah operasi, yang berisiko tinggi untuk mengalami kekambuhan lebih lanjut dengan interval yang lebih pendek
- Meningioma ganas, dan mungkin juga meningioma atipikal, yang memiliki risiko tinggi kekambuhan bahkan setelah reseksi total

Reseksi subtotal yang dikombinasikan dengan radioterapi pascaoperasi lebih disukai daripada reseksi total, misalnya dalam kondisi meningioma

yang berisiko tinggi apabila dilakukan reseksi total (misalnya, *optic nerve sheath* meningioma, meningioma sinus kavernosus).

Pada kondisi tertentu, pembedahan tidak diindikasikan untuk dilakukan pada meningioma jinak dengan kriteria sebagai berikut.

- meningioma jinak yang *non-operable* atau pada pasien usia lanjut
- meningioma jinak pada pasien dengan gejala asimptomatik atau gejala minimal, di mana tindakan debulking tumor tidak bermanfaat untuk menghilangkan gejala, reseksi bedah kuratif tidak mungkin untuk dilakukan atau pada kondisi di mana risiko operasi lebih besar daripada manfaatnya.

Radiosurgery atau terapi radiasi dapat diindikasikan pada kondisi tersebut, baik sebagai alternatif untuk reseksi bedah, pascaoperasi, atau pada saat perkembangan atau kekambuhan setelah operasi (DeMonte, McDermott and Al-Mefti, 2011).

4.2 METODE, HASIL KAJIAN, DAN DISKUSI

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur dengan rumus *searching Radiotherapy OR Radiosurgery OR Stereotactic Radiosurgery AND Meningioma OR Meningioma WHO Grade III OR Anaplastic Meningioma*. Adapun hasil riset yang ditemukan untuk dikaji dan ditelaah adalah sebagai berikut.

Tabel 4.1 Studi Literatur Terapi Berbasis Radiasi pada Meningioma WHO Grade III.

No	Peneliti	Penelitian
1	Zhou et al., 2019	Survival Benefit of Adjuvant Radiotherapy in Elderly Patients with WHO Grade III Meningioma.
2	Durand et al., 2019	WHO grade II and III meningiomas: a study of prognostic factors.
3	Rosenberg et al., 2009	Long-Term Experience With World Health Organization Grade III (Malignant) Meningiomas at a Single Institution.

No	Peneliti	Penelitian
4	Adenberg et al., 2012	Long-Term Outcome After Radiotherapy in Patients With Atypical and Malignant Meningiomas—Clinical Results in 85 Patients Treated in a Single Institution Leading to Optimized Guidelines for Early Radiation Therapy
5	Zhao et al., 2015	Prognostic factors for patients with atypical or malignant meningiomas treated at a single center

Beberapa studi awal telah dilakukan untuk menilai luaran dari berbagai modalitas terapi meningioma. Pada Tabel 4.2, modalitas pembedahan *Gross Total Resction* (GTR) (Simpson *grade I, II, III*) menghasilkan kemungkinan *Progression Free Survival* (PFS) yang lebih lama. Pasien dengan GTR dilaporkan mengalami *Progression Free Survival* (PFS) 5 tahun sebesar 96% hingga 98% dan 75 hingga 80% pada 10 tahun (DeMonte, McDermott and Al-Mefti, 2011). Reseksi subtotal (Simpson *grade IV*) pada meningioma dilaporkan menghasilkan kemungkinan *Progression Free Survival* (PFS) sebesar 40% hingga 52% dan *Progression Free Survival* (PFS) 38% hingga 62% pada 5 hingga 10 tahun (DeMonte, McDermott and Al-Mefti, 2011). Penambahan radioterapi pascaoperasi untuk reseksi subtotal meningkatkan *Progression Free Survival* (PFS) menjadi 78 hingga 91% pada 5 hingga 10 tahun, angka ini sebanding dengan angka *Progression Free Survival* (PFS) pada reseksi GTR (DeMonte, McDermott and Al-Mefti, 2011). (Mirimanoff *et al.*, 1985; Barbaro *et al.*, 1987; Miralbell *et al.*, 1992; Mahmood, Qureshi and Malik, 1994; Peele *et al.*, 1996; Condra *et al.*, 1997; Stafford *et al.*, 1998; Soyuer *et al.*, 2004).

Tabel 4.2 Literatur review PFS pada modalitas terapi meningioma

Penulis	Tahun	n	Mean Follow-Up (tahun)	Progression-Free Survival Probability (Jumlah Pasien)			Time Point
				GTR	STR	Radiotherapy ± STR	
Mirimanoff	1985	225	~6	80% (145)	45% (80)	NA	10 years
Barbaro	1987	135	6.5	96% (51)	40% (30)	68% (54)	Crude
Miralbel	1992	115	6.0	–	48% (79)	78–88% (36)	8 years
Mahmood	1994	246	5.2	98% (181)	62% (65)	–	5 years
Peele	1996	86	~4	–	52% (44)	100% (42)	Crude
Condra	1997	246	8.2	80% (174)	40% (55)	87% (17)	10 years
Stafford	1998	581	9	75% (463)	39% (115)	–	10 years
Soyuer	2004	92	7.7	77% (48)	38% (32)	91% (12)	5 years

Radioterapi umumnya berhasil mencegah pertumbuhan lebih lanjut dari meningioma jinak, namun radioterapi cenderung menghasilkan sedikit hingga tidak ada penyusutan tumor dari waktu ke waktu karena prinsip-prinsip radiobiologi yang mendasarinya (DeMonte, McDermott and Al-Mefti, 2011). Cara utama kematian sel setelah terpapar radiasi pengion adalah melalui pemutusan untai ganda pada DNA, dan untuk sebagian besar jenis sel tumor, kematian sel terjadi setelah satu atau lebih proses pembelahan sel, dan akibat kesalahan DNA yang terakumulasi. Sel-sel yang membelah dengan cepat cenderung mati dengan cepat setelah radioterapi, mengakibatkan penyusutan tumor yang nyata atau bahkan hilangnya tumor ganas secara total selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan. Sebaliknya, sel yang membelah sangat lambat dapat bertahan selama bertahun-tahun setelah radioterapi, menghasilkan sedikit atau tidak ada penyusutan tumor (DeMonte, McDermott and Al-Mefti, 2011).

Tumor jinak yang berukuran besar dapat menyebabkan gejala signifikan dari efek massa umumnya memerlukan tindakan *debulking* bedah. Terapi radiasi tidak dapat diandalkan untuk mengurangi efek massa tumor yang

signifikan secara tepat waktu. Selama bertahun-tahun setelah radioterapi, 20 hingga 30% meningioma dapat menyusut setidaknya dengan diameter 2 mm atau 25% volume. Dalam satu seri studi, 14% meningioma memiliki respons parsial (50% penyusutan) setelah radioterapi, namun respon hilangnya jaringan tumor secara total jarang terjadi. Kasus penyusutan tumor yang cepat dan ditandai dengan tidak adanya verifikasi histologis harus meningkatkan kecurigaan diagnosis metastasis dural, hemangiopericytoma, atau leiomyosarcoma, yang biasanya menyusut secara dramatis setelah *radiosurgery* atau radioterapi (DeMonte, McDermott and Al-Mefti, 2011).

Tabel 4.3 Literatur *review* luaran pasien meningioma *grade III* dengan radioterapi.

Penulis	Tahun	n	Median Usia	Mean Follow up (bulan)	Luaran
Zhou <i>et al</i>	2019	254	71	34	53,9% 3 yrs OS 35,7% 5 yrs OS
Durand <i>et al</i>	2009	33	57	65	8% 5 yrs PFS
Rosenberg <i>et al</i>	2009	13	65	58	9% 3 yrs PFS 47% 5 yrs OS
Adanberg <i>et al</i>	2012	23	55	73	15% 5 yrs PFS 53% 5 yrs OS
Zhao <i>et al</i>	2015	37	62	62	12% 5 yrs PFS

Meningioma WHO *grade III* adalah subtype yang paling jarang, sering muncul secara agresif dengan hasil yang buruk. Karena prognosis yang buruk dari lesi WHO *grade III*, penggunaan radioterapi adjuvan (RT) setelah operasi telah semakin diadopsi ke dalam praktik klinis. Hal ini didasarkan pada penelitian retrospektif yang telah menunjukkan hasil yang lebih baik untuk RT adjuvan dibandingkan dengan pembedahan saja (Zhou *et al.*, 2019). Berdasarkan studi literatur dari 5 penelitian luaran meningioma *grade III* yang diberikan radiasi didapatkan hasil yang bervariasi. Penelitian yang dilakukan

oleh Zhou pada tahun 2019 pada 254 pasien meningioma WHO grade III yang diberikan radioterapi serta radioterapi dan pembedahan. Pada penelitian tersebut didapatkan luaran 53,9% pada *overall survival* 3 tahun, dan 35,7% *overall survival* 5 tahun. Pada penelitian ini populasi didominasi oleh orang tua, dengan rata-rata usia 71 tahun. Penelitian ini juga melaporkan bahwa radioterapi adjuvant mungkin tidak memberikan manfaat kelangsungan hidup untuk pasien lanjut usia yang menjalani GTR (Zhou *et al.*, 2019).

Studi lain dilakukan oleh Durand pada tahun 2009. Studi ini berfokus untuk mencari faktor prognostik pada meningioma grade II dan III. Studi tersebut memiliki rata-rata usia pasien yang relatif lebih muda, yaitu berusia 57 tahun. Pada penelitian tersebut didapatkan luaran 8% pada 5 tahun *progresion free survival* (PFS). Pada meningioma derajat III, usia di bawah 60 tahun dan RT merupakan faktor prognostik yang baik. Studi prospektif lebih lanjut pada meningioma *grade III* WHO diperlukan untuk menyelidiki sepenuhnya dampak RT adjuvan pada lansia setelah reseksi bedah (Durand *et al.*, 2009).

Rosenberg dalam studinya pada tahun 2009 memberikan luaran 9% 3 tahun PFS dan 47% 5 tahun *overall survival* (OS). Studi ini merupakan studi observasional terhadap meningioma *grade III* dengan berbagai modalitas terapi di satu senter kesehatan. Kelangsungan hidup pasien meningioma maligna termasuk rendah. Dalam studi ini, pengobatan agresif, termasuk reseksi bedah diikuti oleh RT dan terapi penyelamatan, dapat menyebabkan kelangsungan hidup yang lebih panjang (Rosenberg *et al.*, 2009).

Adaberg pada tahun 2012 melaporkan luaran jangka panjang terhadap 85 pasien meningioma grade III yang diberikan radioterapi. Studi ini memiliki rata-rata waktu follow up terpanjang yaitu 73 bulan. Studi ini memberikan luaran sebesar 15% pada 5 tahun PFS dan 53% pada 5 tahun OS. Meningioma anaplastik berhubungan dengan pertumbuhan agresif dan tingkat kekambuhan lokal yang tinggi. Penatalaksanaan harus meliputi reseksi bedah saraf selengkap mungkin, diikuti dengan RT adjuvan. Teknik RT modern menawarkan kemungkinan peningkatan dosis mengingat hubungan

dosis-respons yang jelas pada meningioma derajat tinggi sementara jaringan normal menghindari gejala sisa neurokognitif terkait RT (Adeberg *et al.*, 2012).

Studi terkait faktor prognostik pada meningioma atipikal dan anaplastik/malignan telah dilakukan oleh Zhao pada tahun 2015. Studi ini memberikan luaran 12% pada 5 tahun PFS. Meningioma atipikal dan maligna umumnya sulit untuk diobati. Hal ini ditunjukkan oleh tingkat kekambuhan dan kematian yang tinggi. Pasien dengan meningioma ganas harus menerima radioterapi segera setelah operasi terlepas dari luasnya reseksi. Studi prospektif lebih lanjut harus dilakukan untuk menganalisis pengaruh radioterapi paska operasi untuk meningioma atipikal dan ganas (Zhao *et al.*, 2015).

Stereotactic Radio Surgery pada Pasien Meningioma WHO Grade III setelah Subtotal Resection

Meningioma WHO *grade III* adalah tumor agresif yang akan memerlukan terapi komprehensif. Pada beberapa penelitian, SRS berguna sebagai adjuvan (Williams *et al.*, 2013).

Beberapa pilihan pengobatan untuk meningioma WHO *grade III*, khususnya yang mengalami rekurensi terus dikembangkan, termasuk reseksi berulang dengan atau tanpa *brachytherapy*, dan *radiosurgery stereotactic* (SRS). Penambahan radioterapi fokal menggunakan *brachytherapy* atau SRS tidak menghasilkan keuntungan kelangsungan hidup yang signifikan setelah kekambuhan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien yang diobati dengan reseksi hampir total (NTR) dan RT dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan GTR dan RT mengalami OS yang lebih lama secara signifikan (107 vs. 50 bulan, $P=0,035$). Mereka mendefinisikan NTR sebagai pengangkatan >90% tumor dengan sisa tumor yang terbatas pada area yang berhubungan dengan morbiditas bedah yang tinggi. Status kinerja pada pasien dengan GTR menurun secara substansial setelah operasi dibandingkan dengan kelompok NTR, menunjukkan bahwa perbedaan dalam kelangsungan hidup ini mungkin dikaitkan dengan peningkatan morbiditas neurologis dari GTR. Namun, sebagian besar penelitian lain telah mendokumentasikan bahwa

reseksi lengkap meningkatkan hasil pasien. Bahkan ketika GTR tercapai, tingkat kekambuhan sangat tinggi dan oleh karena itu terapi radiasi adjuvant umumnya dianggap sebagai praktik standar kecuali kontraindikasi (Williams *et al.*,2013)

Penggunaan SRS lebih banyak digunakan daripada EBRT karena penurunan dosis radiasi secara keseluruhan dan mencapai bagian yang tepat tanpa mengorbankan jaringan sekitarnya. Peran SRS terbukti berguna sebagai terapi adjuvan setelah dilakukan STR atau GTR, namun untuk meningkatkan kontrol tumor masih belum jelas meskipun berbagai laporan menjelaskan penggunaannya. (Williams *et al.*,2013).

Tingkat kekambuhan untuk meningioma derajat III WHO tetap tinggi, berkisar antara 9% dan 50% setelah reseksi total (GTR), dan 36% hingga 83% setelah reseksi subtotal (STR). Penelitian lainnya melaporkan tingkat kekambuhan 5 tahun sebesar 35,5% setelah GTR. Peran SRS baru-baru ini terus diteliti kegunaannya pada meningioma WHO *grade III* yang telah dilakukan terapi pembedahan. (Williams *et al.*,2013)

4.3 KESIMPULAN

Meningioma anaplastik (klasifikasi WHO grade III) memiliki pertumbuhan yang agresif dan tingkat kekambuhan lokal yang tinggi. Penatalaksanaan meningioma atipikal meliputi reseksi bedah seluas mungkin, diikuti dengan pemberian radioterapi. Studi terkait luaran dari pemberian radioterapi pada meningioma melaporkan rendahnya angka survival pasien meningioma anaplastik. Studi prospektif lebih lanjut pada meningioma grade III diperlukan untuk menyelidiki efektivitas dan luaran radioterapi pada pasien meningioma.

4.4 TINDAK LANJUT

Menelaah studi literatur terkait peran radioterapi pada meningioma *grade III* dengan melibatkan penulis, tim, maupun tim riset lain.

REFERENSI

- Adeberg S, Hartmann C, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, von Deimling A, et al., 2012. 'Long-Term Outcome After Radiotherapy in Patients With Atypical and Malignant Meningiomas—Clinical Results in 85 Patients Treated in a Single Institution Leading to Optimized Guidelines for Early Radiation Therapy', *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 83, no. 3, pp. 859–864. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.010.
- Aprianto D R, Susilo R I, Wahyuhadi J and Immadoel Haq I B, 2021. 'Hydroxyurea for the Treatment of Recurrence and Unresectable Meningiomas: A Systematic Review', *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, vol. 9, no. F, pp. 25–30. doi: 10.3889/oamjms.2021.5596.
- Barbaro N M, Gutin P H, Wilson C B, Sheline G E, Boldrey E B and Wara W M, 1987. 'Radiation Therapy in the Treatment of Partially Resected Meningiomas', *Neurosurgery*, vol. 20, no. 4, pp. 525–528. doi: 10.1227/00006123-198704000-00003.
- Boskos C, Feuvret L, Noel G, Habrand J-L, Pommier P, Alapetite C, et al., 2009. 'Combined Proton and Photon Conformal Radiotherapy for Intracranial Atypical and Malignant Meningioma', *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 75, no. 2, pp. 399–406. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.053.
- Condra K S, Buatti J M, Mendenhall W M, Friedman W A, Marcus R B and Rhoton A L, 1997. 'Benign meningiomas: Primary treatment selection affects survival', *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, vol. 39, no. 2, pp. 427–436. doi: 10.1016/S0360-3016(97)00317-9.
- DeMonte F, McDermott M W and Al-Mefti O, 2011. *Al-Mefti's Meningiomas*. Available at: <https://www.thieme.com/books-main/neurology/product/1793-al-mefty-s-meningiomas>.
- Durand A, Labrousse F, Jouvet A, Bauchet L, Kalamaridès M, Menei P, et al., 2009. 'WHO grade II and III meningiomas: a study of prognostic factors', *Journal of Neuro-Oncology*, vol. 95, no. 3, pp. 367–375. doi: 10.1007/s11060-009-9934-0.
- Goldsmith B J, Wara W M, Wilson C B and Larson D A, 1994. 'Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas', *Journal of Neurosurgery*, vol. 80, no. 2, pp. 195–201. doi: 10.3171/jns.1994.80.2.0195.

- Haq I I, Niantiarno F, Arifianto M, Nagm A, Susilo R, Wahyuhadi J, et al., 2021. 'Lifesaving decompressive craniectomy for high intracranial pressure attributed to deep-seated meningioma: Emergency management', *Asian Journal of Neurosurgery*, vol. 16, no. 1, p. 119. doi: 10.4103/ajns.AJNS_179_20.
- Hwang K L, Hwang W L, Bussière M R and Shih H A, 2017. 'The role of radiotherapy in the management of high-grade meningiomas', *Chinese Clinical Oncology*, vol. 6, no. S1, pp. S5–S5. doi: 10.21037/cco.2017.06.09.
- Kaur G, Sayegh E T, Larson A, Bloch O, Madden M, Sun M Z, et al., 2014. 'Adjuvant radiotherapy for atypical and malignant meningiomas: a systematic review', *Neuro-Oncology*, vol. 16, no. 5, pp. 628–636. doi: 10.1093/neuonc/nou025.
- Mahmood A, Qureshi N H and Malik G M, 1994. 'Intracranial meningiomas: Analysis of recurrence after surgical treatment', *Acta Neurochirurgica*, vol. 126, no. 2–4, pp. 53–58. doi: 10.1007/BF01476410.
- Milosevic M F, Frost P J, Laperriere N J, Wong C S and Simpson W J, 1996. 'Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma', *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*, vol. 34, no. 4, pp. 817–822. doi: 10.1016/0360-3016(95)02166-3.
- Miralbell R, Linggood R M, de la Monte S, Convery K, Munzenrider J E and Mirimanoff R O, 1992. 'The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas', *Journal of Neuro-Oncology*, vol. 13, no. 2, pp. 157–164. doi: 10.1007/BF00172765.
- Mirimanoff R O, Dosoretz D E, Linggood R M, Ojemann R G and Martuza R L, 1985. 'Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection', *Journal of Neurosurgery*, vol. 62, no. 1, pp. 18–24. doi: 10.3171/jns.1985.62.1.0018.
- Mohan R Y R, Wahyuhadi J and Tirthaningsih N W, 2021. 'The Profile of Brain Tumor Cases in RSUD Dr Soetomo, Surabaya', *Health Notions*, vol. 5, no. 2, pp. 49–54. doi: 10.33846/hn50203.
- Peele K A, Kennerdell J S, Maroon J C, Kalnicki S, Kazim M, Gardner T, et al., 1996. 'The Role of Postoperative Irradiation in the Management of Sphenoid Wing Meningiomas', *Ophthalmology*, vol. 103, no. 11, pp. 1761–1767. doi: 10.1016/S0161-6420(96)30430-2.

- Reddy ChK, Rao AD, Ballal CK, Chakraborti S. Rhabdoid meningioma: report of two cases. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(2):PD05-PD6. doi:10.7860/JCDR/2015/11163.5571
- Riemenschneider M J, Perry A and Reifenberger G, 2006. 'Histological classification and molecular genetics of meningiomas', *The Lancet Neurology*, vol. 5, no. 12, pp. 1045–1054. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70625-1.
- Rosenberg L A, Prayson R A, Lee J, Reddy C, Chao S T, Barnett G H, et al., 2009. 'Long-Term Experience With World Health Organization Grade III (Malignant) Meningiomas at a Single Institution', *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, vol. 74, no. 2, pp. 427–432. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.018.
- Shibuya M. Pathology and molecular genetics of meningioma: recent advances. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(1):14-27. doi:10.2176/nmc.ra.2014-0233
- Soyuer S, Chang E L, Selek U, Shi W, Maor M H and DeMonte F, 2004. 'Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma', *Radiotherapy and Oncology*, vol. 71, no. 1, pp. 85–90. doi: 10.1016/j.radonc.2004.01.006.
- Stafford S L, Perry A, Suman V J, Meyer F B, Scheithauer B W, Lohse C M, et al., 1998. 'Primarily Resected Meningiomas: Outcome and Prognostic Factors in 581 Mayo Clinic Patients, 1978 Through 1988', *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 73, no. 10, pp. 936–942. doi: 10.4065/73.10.936.
- Walcott B P, Nahed B V., Brastianos P K and Loeffler J S, 2013. 'Radiation Treatment for WHO Grade II and III Meningiomas', *Frontiers in Oncology*, vol. 3, doi: 10.3389/fonc.2013.00227.
- Zhao P, Hu M, Zhao M, Ren X and Jiang Z, 2015. 'Prognostic factors for patients with atypical or malignant meningiomas treated at a single center', *Neurosurgical Review*, vol. 38, no. 1, pp. 101–107. doi: 10.1007/s10143-014-0558-2.
- Zhou H, Bai H X, Chan L, Zhang P J, Karakousis G, Huang R, et al., 2019. 'Survival Benefit of Adjuvant Radiotherapy in Elderly Patients with WHO Grade III Meningioma', *World Neurosurgery*, vol. 131, pp. e303–e311. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.140.

MODALITAS TERAPI GAMMA KNIFE SEBAGAI TERAPI PRIMER PADA MENINGIOMA

5.1 PENDAHULUAN

Radiosurgery Gamma Knife (GKS) telah menjadi pilihan terapi untuk meningioma intrakranial sejak pertama kalinya digunakan pada tahun 1976 di Swedia, baik sebagai terapi di awal maupun terapi kombinasi dengan reseksi subtotal, atau sebagai terapi adjuvan. GKS awalnya digunakan pada pasien dengan kondisi yang tidak optimal jika dilakukan prosedur pembedahan atau digunakan sebagai terapi meningioma yang berisiko tinggi serta lokasi yang berdekatan dengan struktur neurovaskular, namun dengan adanya beberapa hasil studi jangka panjang, terapi GK mampu terbukti dalam penanganan meningioma dan telah menjadi salah satu pilihan terapi pada pasien usia muda yang ingin menghindari risiko dari prosedur pembedahan (Flannery and Poots, 2019). *Radiosurgery Gamma Knife* (GKS) saat ini semakin banyak digunakan untuk pengobatan meningioma intrakranial karena kemampuan untuk menemukan posisi lesi intrakranial yang presisi. Kraniotomi sendiri saat ini masih menjadi pilihan utama untuk terapi meningioma. Hasil

optimal yang diharapkan adalah reseksi maksimal tumor tanpa defisit fungsi neurologis. Terdapat beberapa faktor yang dapat mempersulit ahli bedah saraf untuk mencapai reseksi total, bisa dikarenakan ukuran tumor yang besar, lokasi tumor yang dalam, dan lokasi yang berdekatan dengan struktur vital. Tingkat reseksi total meningioma secara keseluruhan pada studi sebelumnya dalam literatur bervariasi dari 40% hingga 96% (Brokinkel *et al.*, 2017; Karsy *et al.*, 2017; Itamura *et al.*, 2019). Selain itu kraniotomi terkadang disertai dengan komplikasi pasca operasi seperti, defisit neurologis, kekambuhan tumor, dan kematian (Castlen *et al.*, 2017). Tujuan dari penulisan ini adalah untuk mengetahui lebih dalam tentang penggunaan dari *gamma knife* sebagai modalitas terapi pada meningioma.

Meningioma sendiri merupakan salah satu jenis tumor jinak primer pada sistem saraf pusat yang paling banyak ditemukan pada orang dewasa (Park *et al.*, 2015). Rata-rata usia pasien yang menderita meningioma adalah 65 tahun (Ostrom *et al.*, 2013). Insiden meningioma meningkat dengan usia di kedua jenis kelamin (10 per 100.000 wanita dan 4,4 per 100.000 pria) (Kshetry *et al.*, 2015). Salah satu studi yang dilakukan di Surabaya melaporkan bahwa prevalensi meningioma pada perempuan lebih tinggi daripada laki laki (1.98:1) dengan prevalensi tumor jinak (59%) dilaporkan lebih tinggi daripada tumor ganas (16,6%) dan tumor yang tidak spesifik (24,4%) (Mohan, Wahyuhadi and Tirthaningsih, 2021). Peningkatan insiden pada wanita menunjukkan hubungan antara pengaruh hormonal dan risiko mengembangkan meningioma. Wanita pasca *menopause* yang menerima terapi hormonal memiliki peningkatan risiko yang signifikan untuk menderita meningioma (Andersen *et al.*, 2013).

Reseksi diindikasikan untuk tumor berukuran besar, pasien yang bergejala, atau tumor yang tumbuh cepat dengan efek massa (Bi and Dunn, 2017). Meningioma dapat memiliki manifestasi kegawat daruratan neurologis seperti penurunan kesadaran, peningkatan tekanan intrakranial (TIK) sekunder akibat ukuran tumor yang besar, edema otak peritumoral luas, hidrosefalus, dan perdarahan intratumoral (Haq *et al.*, 2021). Luasnya reseksi

bedah saraf tergantung pada lokasi dan ukuran tumor, yang didasarkan pada penilaian intraoperatif ahli bedah (Day and Halasz, 2017). Intervensi operatif bertujuan untuk menghilangkan seluruh bagian tumor, termasuk dura yang terkait dan tulang di bawahnya (Simpson grade I), sambil mempertahankan fungsi neurologis (Bi and Dunn, 2017). Namun, ini mungkin tidak selalu dapat dilakukan karena infiltrasi sinus vena, perlekatan pada pembuluh darah dan saraf kranial atau lokasi di dasar dura yang tidak dapat dihilangkan dengan mudah. Derajat reseksi juga dilaporkan berkaitan dengan risiko kekambuhan pasca operasi (Aprianto *et al.*, 2021). Pasien yang baru saja terdiagnosis dengan meningioma, pendekatan *wait and see* dapat dipertimbangkan ketika kondisi klinis baik, dengan pengobatan dan radiografi berkala. Reseksi tumor masih dianggap sebagai terapi pilihan utama terlepas dari derajat klasifikasi WHO (Goldbrunner *et al.*, 2016).

GKS sendiri adalah salah satu jenis terapi radiasi yang digunakan untuk mengobati tumor, malformasi vascular, dan beberapa kelainan lain di otak. Seperti terapi dari *stereotactic radiosurgery* (SRS) lainnya, GKS bukanlah suatu tindakan pembedahan dalam pengertian secara harfiah, karena pada GKS tidak dilakukan sayatan pada tubuh pasien. GKS menggunakan peralatan khusus untuk memfokuskan sekitar 200 sinar radiasi kecil pada tumor atau target lainnya dengan akurasi submilimeter. Setiap sinar memiliki efek yang sangat kecil pada jaringan otak yang dilaluinya. Dosis radiasi yang dikirimkan ke tempat di mana semua sinar bertemu pada lokasi yang dituju mampu menimbulkan efek destruktif yang diinginkan. Efek radiasi yang minimal pada jaringan sehat di sekitar target sangat ditentukan oleh ketepatan penempatan lokasi GKS pada otak. GKS merupakan terapi yang diselesaikan dalam satu hari. Dalam beberapa kasus, GKS mungkin memiliki risiko efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan jenis terapi radiasi lainnya dan semuanya dapat dilakukan dalam satu hari dibandingkan dengan terapi radiasi konvensional. GKS tidak melibatkan sayatan bedah, sehingga memiliki risiko minimal jika dibandingkan dengan prosedur pembedahan pada umumnya. GKS merupakan pisau bedah dengan

mekanisme yang memanfaatkan sinar gamma untuk memotong atau merusak jaringan. Sinar gamma yang dihasilkan dapat berinteraksi dengan jaringan dan mengakibatkan rusaknya DNA kemudian disusul oleh kematian sel (Flannery and Poots, 2019).

Pasien dengan meningioma derajat I WHO yang tidak menjalani pembedahan, dapat mendapat manfaat dari GKS primer. Pada pasien dengan reseksi inkomplit meningioma WHO *grade I*, adjuvan GKS mampu memberikan *progression-free survival* (PFS) yang lebih lama, tetapi pendekatan *wait and see* lebih disukai pada tumor yang memiliki tingkat pertumbuhan tumor yang lambat (Wang *et al.*, 2016; Bi and Dunn, 2017; Day and Halasz, 2017). Dalam kasus anaplastik meningioma (WHO *grade III*), fraksinasi adjuvant RT umumnya lebih direkomendasikan, terlepas dari luasnya reseksi bedah (Goldbrunner *et al.*, 2016). Hal ini telah dibuktikan dengan meningkatnya kontrol tumor lokal dan menurunnya tingkat kekambuhan (Wang *et al.*, 2016; Cho *et al.*, 2017). Untuk meningioma atipikal (WHO *grade II*), tujuan utama adalah untuk mencapai ekstirpasi tumor dengan cara pembedahan radikal (Goldbrunner *et al.*, 2016). Meskipun tingkat kekambuhan meningkat, manajemen pasca operasi yang optimal untuk meningioma atipikal belum didefinisikan dengan jelas. Secara khusus, peran adjuvan fraksinasi RT tetap menjadi terapi kontroversial. Tergantung pada sejauh mana reseksi pembedahan dilakukan, berbagai penelitian retrospektif menunjukkan tingkat kekambuhan yang lebih rendah dan meningkatnya *overall survival* (OS) untuk iradiasi adjuvant pada meningioma WHO *grade II* (Aghi *et al.*, 2009; Komotar *et al.*, 2012; Park *et al.*, 2013).

Penggunaan fraksi tunggal SRS untuk intrakranial meningioma sebaiknya mempertimbangkan beberapa hal seperti, ukuran tumor (idealnya <3 cm atau 10 cm³ volume), edema di sekitar parenkim otak (dapat diperburuk oleh SRS), dan lokasi di dekat struktur yang sensitif iradiasi seperti, jalur optik, batang otak, dan koklea. Meskipun meningioma simptomatik yang berukuran besar biasanya memerlukan reseksi bedah mikro, beberapa pilihan manajemen terapi dapat diberikan untuk meningioma ukuran kecil atau meningioma

yang terdeteksi secara kebetulan seperti, pengawasan, pembedahan, dan SRS (Mohammad *et al.*, 2017). *Radiosurgery* dapat digunakan sebagai terapi primer untuk tumor berukuran kecil hingga sedang yang menunjukkan pertumbuhan pada pencitraan serial, atau sebagai pendekatan multimodal sebagai terapi kombinasi dengan reseksi subtotal yang direncanakan untuk tumor di lokasi vital (Gatterbauer *et al.*, 2017). Studi banding yang dilakukan oleh Mathiesen *et al.* (Mathiesen *et al.*, 2014) mengamati bahwa pasien yang dilakukan operasi non-radikal (Simpson *grade IV*) memiliki tingkat kekambuhan tumor sebesar 72%, sedangkan terapi kombinasi GK yang direncanakan setelah reseksi pada kasus serupa memiliki tingkat kekambuhan yang rendah yaitu sebesar 10% pada tumor dengan indeks proliferasi rendah. *Radiosurgery* bertahap telah dilaporkan dapat digunakan untuk tumor yang lebih besar dengan ukuran hingga 20-30 cm³ (Haselsberger *et al.*, 2009).

Praktek radiosurgery saat ini, untuk margin tumor pada dosis *isodose* 50% yang digunakan adalah 12–16 Gy. Beberapa penyesuaian dari pengobatan isodose dapat dilakukan untuk memastikan pemberian terapi yang optimal. Namun, tumor yang terletak disekitar struktur vital radiosensitif seperti aparatus optik dan koklea dapat diberikan dosis yang lebih rendah, dengan tujuan untuk memenuhi ambang toleransi radiasi untuk struktur ini. Parameter ini termasuk dosis saraf optik maksimum <8 Gy, dosis rata-rata koklea <4 Gy, dan dosis batang otak maksimum <15 Gy (dosis 12-Gy untuk volume tumor <10 mm³). Jumlah *isocentres* yang diperlukan untuk mencapai pengobatan yang sangat konformal tergantung pada kontur tumor, yang seringkali bisa sangat tidak teratur untuk meningioma, terutama pada *dural tail*. Efektifitas GK untuk mengatasi meningioma dilihat dari hilangnya kemampuan replikasi sel tumor dan hialinisasi vaskular yang mengakibatkan fibrosis dan nekrosis. Ketika menilai spesimen patologis pasien dengan meningioma WHO derajat I pasca GK, biopsi jaringan di area yang hiperdense berkorelasi dengan peradangan, demielinasi, dan perubahan bentuk menjadi kistik (Kondziolka *et al.*, 2015).

5.2 METODE, HASIL KAJIAN, DAN DISKUSI

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur dengan rumus *searching Gamma Knife OR Radiosurgery OR Stereotactic Radiosurgery OR GKS AND Meningioma*. Adapun hasil riset yang ditemukan untuk dikaji dan ditelaah adalah sebagai berikut.

Tabel 5.1 Studi Literatur Modalitas Terapi Gamma Knife sebagai Terapi Primer pada Meningioma

No.	Peneliti	Penelitian
1	Yeolin, GE, 2019	Gamma Knife Radiosurgery For Intracranial Benign Meningiomas: Follow-Up Outcome In 130 Patients
2	Saman, MH, 2019	Adjuvant Radiotherapy Improves Progression-Free Survival In Intracranial Atypical Meningioma
3	Flannery, Tom, 2019	Gamma Knife Radiosurgery for Meningioma
4	Kondziolka, 2008	Radiosurgery As Definitive Management Of Intracranial Meningiomas
5	Valery CA, 2016	Grade II Meningiomas And Gamma Knife Radiosurgery: Analysis Of Success And Failure To Improve Treatment Paradigm
6	Gatterbauer B, 2017	Multimodal Treatment Of Parasagittal Meningiomas: A Single-Center Experience

Modalitas Terapi *Gamma Knife* Sebagai Terapi Primer pada Meningioma Who Grade I

Berdasarkan hasil penelitian Kondziolka *et al.* mengidentifikasi 32 meningioma WHO *grade I*. Usia rata-rata dan median pasien dalam subkelompok ini adalah 59 dan 62 tahun, masing-masing (kisaran 19–83 tahun). Volume tumor rata-rata dan median dalam subkelompok ini masing-masing adalah 8,5 dan 7,0 ml (kisaran 1,0-27,9 ml). Kondziolka *et al* menemukan bahwa 13 tumor telah mengalami regresi, 18 tidak berubah, dan 1 membesar, untuk tingkat pengendalian tumor 97% pada kontrol 31 bulan pascatindakan.

Sembilan puluh empat persen pasien membaik secara klinis (2 pasien) atau tidak berubah (28 pasien). Pasien dengan gejala baru berupa 1 orang dengan sakit kepala dan 1 orang dengan defisit motorik baru. Satu orang mengalami sakit kepala, kelemahan, dan kejang (semua gejala hilang dalam 3 bulan). Satu orang menjalani reseksi berulang, dan 1 mendapatkan adjuvant *radiosurgery*. Empat pasien kemudian meninggal, termasuk 1 yang terus mengalami pertumbuhan tumor (Kondziolka *et al.*, 2009).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Youlin *et al.*, pada tahun 2019, dari 130 orang yang dilakukan GKS primer, didapatkan 37 orang mengalami penurunan volume tumor (28,5%), 86 orang (66,2%) tidak mengalami perubahan volume tumor, dan 7 orang (5,4%) mengalami penambahan volume tumor.

Tabel 5.2 *Gamma Knife Radiosurgery* sebagai terapi primer pada meningioma jinak.

No	Referensi	Jml Pasien	WHO Dreaajat I	Terapi Primer	Margin Dose	Partial Regression	Progressive Disease	Stable Disease
1.	Kondziolka <i>et al.</i> , 2009	125	34	70	14,2 Gy	13 (40,6%)	1 (3,1%)	18 (56,2%)
2.	Flannery <i>et al.</i> , 2010	168	163	97	13 Gy	47 (49%)	5 (5%)	45 (46%)
3.	Youlin <i>et al.</i> , 2019	130	130	77	12 Gy	37 (28,5%)	7 (5,4%)	86 (66,2%)

Modalitas Terapi *Gamma Knife* sebagai Terapi Primer pada Meningioma WHO Grade 2

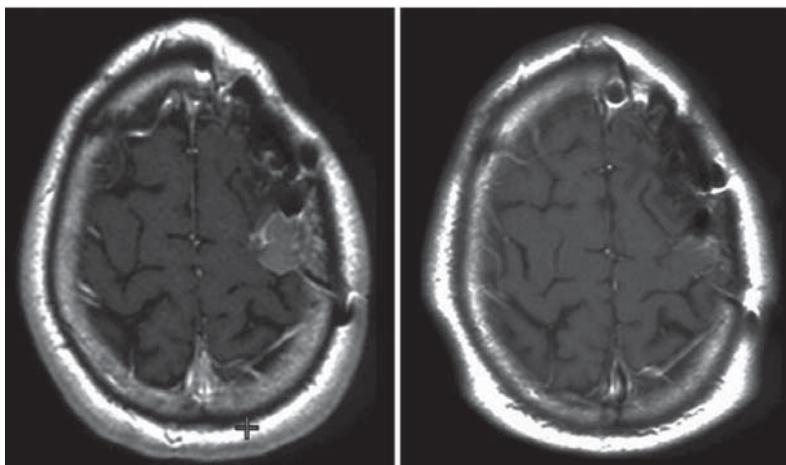
Pada penelitian Kondziolka *et al.*, didapatkan usia rata-rata dan median pasien dengan tumor WHO *grade II* masing-masing adalah 53 dan 51 tahun (kisaran 32–81 tahun). Volume tumor rata-rata dan median masing-masing adalah 6,7 dan 5,4 ml. Tiga tumor mengalami regresi, 4 tidak berubah, dan 7 membesar, untuk tingkat kontrol tumor 50% selama masa tindak lanjut yang diperpanjang hingga 41 bulan. Selama masa tindak lanjut, 79% dari pasien

ini stabil secara klinis. Gejala baru termasuk sakit kepala (1 orang), defisit motorik (1 orang), dan kejang (2 orang). Pada 1 pasien, kejang teratasi dalam 2 bulan. Reseksi selanjutnya dilakukan pada 5 pasien, terapi radiasi sinar eksternal pada 6 pasien, dan *radiosurgery* tambahan pada 6 pasien. Tiga pasien meninggal, termasuk 2 karena perkembangan penyakit lokal (Kondziolka *et al.*, 2009).

Pada penelitian yang dilakukan Hemmati *et al.*, pada tahun 2019 yang dilakukan terhadap 99 pasien meningioma atipikal (WHO derajat 2) didapatkan 19 orang yang dilakukan adjuvant terapi memiliki PFS yang lebih lama dengan $p = 0.009$, HR = 0.204, 95% CI = 0.062–0.668) pada 37 bulan paska adjuvant terapi diberikan (Hemmati *et al.*, 2019).

Modalitas Terapi *Gamma Knife* sebagai Terapi Primer pada Meningioma WHO Grade 3

Kondziolka *et al.*, mendapati dari enam pasien dengan tumor WHO *Grade III* (usia rata-rata pasien 67 tahun). Volume tumor rata-rata dan median adalah 20 dan 9,6 ml, masing-masing (berkisar 0,4–56,5 ml). Akhirnya, semua tumor membesar, dan semua pasien memburuk. Pada *follow up* yang diperpanjang hingga 47 bulan, 5 pasien meninggal, 4 karena perkembangan tumor.



Gambar 5.1 *Gamma Knife* pada Meningioma Berdasar Lokasi

Tinjauan sistematis dan meta-analisis *radiosurgery* untuk meningioma intrakranial memperkirakan tingkat pengendalian penyakit 87–100% pada 5 tahun dan 67–100% pada 10 tahun (Pinzi *et al.*, 2017). Tingkat PFS berkisar antara 78–98,9 dan 53,1–97,2% masing-masing pada 5 dan 10 tahun. Kontrol gejala keseluruhan adalah 92,3% dan toksisitas keseluruhan adalah 8,1%. Untuk meningioma jinak, tingkat kontrol jangka panjang setelah GK melebihi 90% di sebagian besar penelitian.

Meningioma Konveksitas

Meningioma konveksitas merupakan kasus meningioma yang paling sering terjadi (sekitar 30%) dan saat ini reseksi pembedahan simpson derajat I merupakan pilihan yang banyak dipakai ahli bedah saraf. Namun beberapa faktor menjadi pertimbangan seperti, status komorbid yang mengakibatkan tindakan operasi tidak dapat dilakukan. Kondziolka *et al.*, melaporkan 115 pasien dengan meningioma *convexity* jinak diradiasi dengan margin dosis rata-rata 14,2 Gy dengan tingkat kontrol aktuarial pada 3 dan 5 tahun adalah masing-masing 95 dan 86%. Tingkat morbiditas keseluruhan 10%, dengan edema peritumoral simtomatik atau efek samping radiasi pada pencitraan 5% kasus (Kondziolka *et al.*, 2009).

Meningioma Parasagital atau Meningioma Parafalcine

Parasagital dan parafalcine merupakan lokasi tersering terjadinya meningioma intrakranial. Keterlibatan sinus sagitalis superior atau sinus vena lainnya dapat membatasi reseksi tumor secara total. Oleh karena itu, SRS digunakan sebagai terapi primer atau sebagai terapi adjuvant. Sebuah studi kelompok dari Virginia, dari 65 pasien dengan WHO derajat I parasagittal (59%) dan parafalcine (41%) meningioma yang diobati dengan dosis rata-rata 15 Gy menunjukkan tingkat pengendalian tumor 85% pada 3 tahun dan 70% pada 5 tahun. Edema peritumoral simtomatik diamati pada 4 pasien (8,2%); kelompok ini terdiri atas 3 pasien (6,1%) dengan gejala sementara dan 1 pasien (2%) dengan gejala sisa klinis permanen. Dua pasien (4,1%) meninggal karena perkembangan tumor (Flannery and Poots, 2019).

Meningioma Skull Base

Peningkatan jumlah penelitian jangka panjang telah membuktikan adanya ketahanan respon, stabilitas/perbaikan gejala, dan toksisitas yang rendah pada GK sebagai terapi meningioma pada dasar tengkorak. Kreil *et al.*, melaporkan pengalaman mereka dalam menangani 200 pasien dengan meningioma dasar tengkorak (volume 6,5cm³ diterapi dengan dosis 12Gy) dan di *follow up* selama kurang lebih 5 tahun. Tingkat pengelolaan risiko PFS pada 5 tahun sebesar 98,5% dan pada 10 tahun sebesar 92,2%. Edema yang timbul akibat radiasi transien terjadi pada 2 pasien (1%). Status neurologis meningkat pada 83 pasien (41,5%), tanpa perubahan pada 108 pasien (54%), dan memburuk pada 9 pasien (4,5%). Perburukan kondisi sementara terjadi pada 7 pasien (3,5%) dan tidak berhubungan dengan tumor atau terapi pada 1 pasien (0,5%). Bedah mikrosurgical berulang terjadi pada 5 pasien yang diikuti GKS (Flannery and Poots, 2019).

Meningoma Parasellar/Cavernous Sinus/Regio Petroclival

Meningioma parasellar cenderung menginvasi sinus cavernous dan petroclival melalui vaskular di sekitar regio tersebut. Potensi morbiditas pada total reseksi, GK dapat digunakan sebagai manajemen alternatif atau digunakan sebagai terapi adjuvan. Dari 189 pasien dengan meningioma parasellar (dengan volume rata-rata 5,6 cm³) yang diterapi dengan GK (dosis rata-rata 14 Gy) baik sebagai terapi primer (44%) atau terapi adjuvan menunjukkan kontrol volume tumor dicapai pada 91,5% (n = 173) (Cohen-Inbar *et al.*, 2018). Defisit neurologis baru atau perburukan gejala diamati pada 54 kasus, 19 di antaranya melibatkan disfungsi saraf trigeminal dan 18 kasus terkait dengan disfungsi saraf optik. Dari jumlah tersebut, 90,7% (n = 49) disebabkan oleh perkembangan tumor dan hanya 9,3% (n = 5) yang disebabkan oleh SRS (yaitu, 2,64%, n = 5/189). Pasien yang diobati dengan dosis margin > 16 Gy memiliki tingkat PFS lebih baik hingga 15 tahun. Pengukuran volumetrik (3 tahun pascaterapi GK) memprediksi perubahan volume jangka panjang dan kontrol volume tumor (pada tindak lanjut 10 tahun, p = 0,029).

Komplikasi GKS

Edema peri-tumoral lebih sering dilaporkan pada meningioma parasagital dan parafalcine dan dapat dikategorikan sebagai efek sementara atau permanen (Sheehan *et al.*, 2015). Edema sementara dapat berlangsung beberapa bulan dan mungkin memerlukan kortikosteroid untuk membantu mengatasi edema. Edema permanen lebih sulit untuk ditangani karena profil efek samping jangka panjang dari pemberian steroid yang berkepanjangan, yang pada akhirnya dapat mendorong klinisi untuk menjalani reseksi bedah pada tumor penyebab. Komplikasi vaskular setelah *radiosurgery* untuk meningioma jarang terjadi setelah perawatan *radiosurgery* meningioma, tetapi dapat dikategorikan sebagai perdarahan atau oklusi pembuluh darah yang menyebabkan iskemia (Barami *et al.*, 2007). Insiden oklusi vaskular adalah 1–2% dan tampaknya terjadi secara tertunda, biasanya 14–60 bulan setelah perawatan. Laporan kasus dan studi eksperimental menunjukkan bahwa oklusi arteri serebral setelah *radiosurgery* berkembang sebagai akibat dari penyempitan luminal yang terkait dengan kerusakan endotel – sebuah fenomena yang tampaknya bergantung pada dosis. Dosis radiasi arteri melebihi 25 Gy telah dikaitkan dengan oklusi vaskular, meskipun mekanisme yang mendasari perdarahan lebih sulit untuk dipastikan tetapi mungkin melibatkan kombinasi trombosis pembuluh darah, edema, dan ruptur. Pasien mungkin perlu diberi konseling tentang risiko ini, terutama di dekat struktur vaskular yang sensitif seperti untuk tumor *skull base*. Risiko komplikasi vaskular dari radiosurgical cukup baik dibandingkan dengan risiko bedah di lokasi tersebut. Dilaporkan terdapat beberapa laporan kasus tentang glioblastoma atau kondrosarkoma yang diinduksi radiasi, beberapa penelitian lanjutan jangka panjang yang besar tidak ditemukan tumor yang diinduksi radiasi, menunjukkan risiko pembentukan tumor baru menjadi sangat rendah (Kondziolka *et al.*, 2015). *Radiosurgery* umumnya dianggap cukup aman, insiden neoplasma yang diinduksi radiasi tidak diketahui. Beberapa kasus yang dirinci dalam literatur menekankan perlunya tinjauan tindak lanjut bedah saraf jangka panjang pada pasien setelah menjalani *radiosurgical*.

5.3 KESIMPULAN

GKS telah mengubah cara banyak ahli bedah saraf dan ahli onkologi radiasi dalam menangani pasien dengan meningioma. Studi hasil *follow up* pasien paska mendapatkan tindakan *radiosurgery* primer, pasien memiliki daya tahan kontrol tumor yang lebih lama. Terdapat beberapa laporan terbatas tentang tumor yang diinduksi radiasi setelah GKS sehingga penting untuk terus memantau pasien ini bahkan dengan adanya kontrol tumor yang baik.

5.4 TINDAK LANJUT

Terapi *gamma knife* pada meningioma sampai saat ini masih terus dilakukan penelitian dengan berbagai macam teknik. Berbagai jenis hasil *trial* menunjukkan beragam hasil yang baik walaupun beberapa studi tidak menunjukkan hasil yang signifikan secara statistik.

REFERENSI

- Aghi, M. K. et al. (2009) 'Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation', *Neurosurgery*, 64(1). doi: 10.1227/01.NEU.0000330399.55586.63.
- Andersen, L. et al. (2013) 'Hormone replacement therapy increases the risk of cranial meningioma', *European Journal of Cancer*, 49(15). doi: 10.1016/j.ejca.2013.05.026.
- Aprianto D R, Susilo R I, Wahyuhadi J and Immadoel Haq I B, 2021. 'Hydroxyurea for the Treatment of Recurrence and Unresectable Meningiomas: A Systematic Review', *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, vol. 9, no. F, pp. 25–30. doi: 10.3889/oamjms.2021.5596.
- Asthagiri, A. R. et al. (2009) 'Neurofibromatosis type 2', *The Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60259-2.
- Backer-Grøndahl, T., Moen, B. H. and Torp, S. H. (2012) 'The histopathological spectrum of human meningiomas', *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 5(3).
- Barami, K. et al. (2007) 'Vascular complications after radiosurgery for meningiomas.', *Neurosurgical focus*. doi: 10.3171/foc.2007.22.3.10.

- Bi, W. L. and Dunn, I. F. (2017) 'Current and emerging principles in surgery for meningioma', *Chinese Clinical Oncology*, 6. doi: 10.21037/cco.2017.06.10.
- Brokinkel, B. et al. (2017) 'Surgery for meningioma in the elderly and long-term survival: Comparison with an age- and sex-matched general population and with younger patients', *Journal of Neurosurgery*, 126(4). doi: 10.3171/2016.2.JNS152611.
- Castlen, J. P. et al. (2017) 'The extended, transnasal, transsphenoidal approach for anterior skull base meningioma: considerations in patient selection', *Pituitary*, 20(5). doi: 10.1007/s11102-017-0818-6.
- Cho, M. et al. (2017) 'The role of adjuvant treatment in patients with high-grade meningioma', *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 60(5). doi: 10.3340/jkns.2016.1111.009.
- Cohen-Inbar, O. et al. (2018) 'Stereotactic radiosurgery in the treatment of parasellar meningiomas: Long-term volumetric evaluation', *Journal of Neurosurgery*, 128(2). doi: 10.3171/2016.11.JNS161402.
- Day, S. E. and Halasz, L. M. (2017) 'Radiation therapy for WHO grade I meningioma', *Chinese Clinical Oncology*. doi: 10.21037/cco.2017.06.01.
- Flannery, T. and Poots, J. (2019) 'Gamma Knife radiosurgery for meningioma', *Progress in Neurological Surgery*, 34, pp. 91–99. doi: 10.1159/000493054.
- Gatterbauer, B. et al. (2017) 'Multimodal treatment of parasagittal meningiomas: A single-center experience', in *Journal of Neurosurgery*. doi: 10.3171/2016.9.JNS161859.
- Goldbrunner, R. et al. (2016) 'EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas', *The Lancet Oncology*. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30321-7.
- Gupta, A. and Dwivedi, T. (2017) 'A simplified overview of World Health Organization classification update of central nervous system tumors 2016', *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_168_17.
- Gürsoy, S. and Erçal, D. (2018) 'Genetic Evaluation of Common Neurocutaneous Syndromes', *Pediatric Neurology*. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.08.006.
- Hansson, C. M. et al. (2007) 'Comprehensive genetic and epigenetic analysis of sporadic meningioma for macro-mutations on 22q and micro-mutations within the NF2 locus', *BMC Genomics*, 8. doi: 10.1186/1471-2164-8-16.
- Haselsberger, K. et al. (2009) 'Staged gamma knife radiosurgery for large critically located benign meningiomas: Evaluation of a series comprising 20 patients',

- Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 80(10). doi: 10.1136/jnnp.2008.156745.
- Hemmati, S. M. et al. (2019) 'Adjuvant radiotherapy improves progression-free survival in intracranial atypical meningioma', *Radiation Oncology*, 14(1). doi: 10.1186/s13014-019-1368-z.
- Haq I I, Niantiarno F, Arifianto M, Nagm A, Susilo R, Wahyuhadi J, et al., 2021. 'Lifesaving decompressive craniectomy for high intracranial pressure attributed to deep-seated meningioma: Emergency management', *Asian Journal of Neurosurgery*, vol. 16, no. 1, p. 119. doi: 10.4103/ajns.AJNS_179_20.
- Itamura, K. et al. (2019) 'Prospective clinical validation of a meningioma consistency grading scheme: Association with surgical outcomes and extent of tumor resection', *Journal of Neurosurgery*, 131(5). doi: 10.3171/2018.7.JNS1838.
- Karsy, M. et al. (2017) 'Clinical Outcomes with Transcranial Resection of the Tuberculum Sellae Meningioma', *World Neurosurgery*, 108. doi: 10.1016/j.wneu.2017.09.090.
- Komotar, R. J. et al. (2012) 'The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas', *Journal of Neurosurgery*, 117(4). doi: 10.3171/2012.7.JNS112113.
- Kondziolka, D. et al. (2008) 'Radiosurgery as definitive management of intracranial meningiomas', *Neurosurgery*, 62(1). doi: 10.1227/01.NEU.0000311061.72626.0D.
- Kondziolka, D. et al. (2009) 'Stereotactic radiosurgery for convexity meningiomas: Clinical article', *Journal of Neurosurgery*, 111(3), pp. 458–463. doi: 10.3171/2008.8.JNS17650.
- Kondziolka, D. et al. (2015) 'The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors', *Neuro-Oncology*, 17(1). doi: 10.1093/neuonc/nou284.
- Kshetry, V. R. et al. (2015) 'Descriptive epidemiology of World Health Organization grades II and III intracranial meningiomas in the United States', *Neuro-Oncology*, 17(8). doi: 10.1093/neuonc/nov069.
- Louis, D. N. et al. (2007) 'The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system', *Acta Neuropathologica*. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4.
- Mathiesen, T. et al. (2014) 'Meningiomas engaging major venous sinuses', *World Neurosurgery*. doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.095.

- Mohammad, M. H. et al. (2017) 'A national survey of the management of patients with incidental meningioma in the United Kingdom', *British Journal of Neurosurgery*, 31(4). doi: 10.1080/02688697.2017.1297765.
- Mohan R Y R, Wahyuhadi J and Tirthaningsih N W, 2021. 'The Profile of Brain Tumor Cases in RSUD Dr Soetomo, Surabaya', *Health Notions*, vol. 5, no. 2, pp. 49–54. doi: 10.33846/hn50203.
- Ostrom, Q. T. et al. (2013) 'CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010.', *Neuro-oncology*, 15 Suppl 2, pp. ii1--56. doi: 10.1093/neuonc/not151.
- Park, H. J. et al. (2013) 'The role of adjuvant radiotherapy in atypical meningioma', *Journal of Neuro-Oncology*, 115(2). doi: 10.1007/s11060-013-1219-y.
- Park, S. H. et al. (2015) 'Gamma Knife radiosurgery for meningiomas arising from the tentorium: a 22-year experience', *Journal of Neuro-Oncology*, 121(1). doi: 10.1007/s11060-014-1605-0.
- Pinzi, V. et al. (2017) 'Radiosurgery for intracranial meningiomas: A systematic review and meta-analysis', *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.005.
- Sheehan, J. P. et al. (2015) 'Edema following Gamma Knife radiosurgery for parasagittal and parafalcine meningiomas', *Journal of Neurosurgery*, 123(5), pp. 1287–1293. doi: 10.3171/2014.12.JNS142159.
- Shen, Y. et al. (2009) 'Genomic profiling distinguishes familial multiple and sporadic multiple meningiomas', *BMC Medical Genomics*, 2. doi: 10.1186/1755-8794-2-42.
- Simpson D. (1957) 'The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment.', *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 20(1). doi: 10.1136/jnnp.20.1.22.
- Wang, Y. C. et al. (2016) 'Long Term Surgical Outcome and Prognostic Factors of Atypical and Malignant Meningiomas', *Scientific Reports*, 6. doi: 10.1038/srep35743.
- Wiemels, J., Wrensch, M. and Claus, E. B. (2010) 'Epidemiology and etiology of meningioma', *Journal of Neuro-Oncology*. doi: 10.1007/s11060-010-0386-3.

KOMPLIKASI TERAPI BERBASIS RADIASI PADA MENINGIOMA

6.1 PENDAHULUAN

Meningioma merupakan tumor otak yang paling sering ditemukan (Haq *et al.*, 2020). Pada tahun 2012–2018, terdapat 568 kasus meningioma dari 1540 kasus tumor otak primer yang menjalani terapi pembedahan di Rumah Sakit Dr. Soetomo (Wahyuhadi *et al.*, 2021). Beberapa jenis meningioma tidak memungkinkan untuk dilakukan terapi pembedahan diakibatkan lokasinya, sehingga radioterapi saat ini digunakan untuk modalitas terapi pada meningioma yang tidak dapat direseksi baik pada meningioma atipikal maupun anaplastik (Aprianto *et al.*, 2021). Studi radiologis yang sudah dilakukan hingga saat ini menunjukkan banyak harapan untuk meningkatkan kemanjuran dan keamanan radioterapi, baik dalam hal pengobatan yang unggul dan pemilihan pasien yang lebih baik sehingga perlu pendalaman dari studi komplikasi radioterapi dan *radiosurgery* untuk mencapai terapi yang komperhensif (Jones and Symonds, 2019).

Berdasarkan banyak penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, tingkat komplikasi akibat radioterapi terhadap meningioma menunjukkan

nilai yang beragam. Chang et al., dalam studinya menemukan komplikasi paska radioterapi didapatkan pada 35 kasus dari 140 pasien yang menjalani radioterapi terhadap meningioma berdasarkan hasil penilaian dengan menggunakan MRI (Chang et al., 2003). Kim et al., bahkan menemukan tingkat komplikasi sebesar 43% (10 dari 23 kasus) dalam studinya terhadap pasien yang menerima terapi *Gamma Knife Surgery* (Kim et al., 2005).

Radioterapi sebagai salah satu modalitas terapi berpotensi untuk menyebabkan efek merusak, efek ini disebabkan karena penyerapan energi radiasi oleh tubuh manusia. Penyerapan energi tersebut dapat menyebabkan ionisasi (partikel bermuatan), eksitasi seluler dalam tubuh dan atau perubahan kimia yang selanjutnya dapat terjadi pembentukan radikal bebas. Hasil akhirnya adalah terjadinya beberapa bentuk perubahan atau kerusakan biologis. Ukuran energi yang diserap ini adalah nilai dasar atau satuan yang digunakan untuk pengobatan radioterapi dan diberi nama satuan Gray (Gy) (Dunn, 2019).

Konsekuensi dari radiasi dosis tinggi ke otak di antaranya meliputi perubahan dari arsitektur saraf, penekanan dari sistem neurogenesis, induksi terjadinya peradangan saraf, gangguan pembuluh darah, respons autoimun, mielopati radiasi, dan gangguan neurologis, yang pada akhirnya dapat menyebabkan penurunan kapasitas kognitif. Penelitian secara ekstensif telah dilakukan untuk mengeksplorasi respons jaringan otak terhadap sinar X dan sinar gamma dan akhirnya terjadi peningkatan dramatis dalam penerapan modalitas pengobatan menggunakan radiasi. Prosedur *Gamma Knife* dengan presisi stereotaktik, dapat menghasilkan radiasi yang tersebar ke jaringan parenkim dan vaskular normal di luar area target, yang menyebabkan tantangan berkelanjutan bagi ahli onkologi radiasi (Gorbunov and Kiang, 2021).

Pengetahuan dan persepsi dari respons/efek radiobiologis telah dan masih terus berkembang selama abad terakhir ini dan mengalami pembaruan mencakup berbagai bidang seperti biologi molekuler, histopatologi molekuler, teknik iradiasi mikro, genomik fungsional dan sistem biologi dari otak sendiri,

penggunaan radiasi menggunakan model prediksi komputerisasi, penelitian data besar termasuk data klinis tentang radiasi kedokteran klinis hingga militer. Upaya tersebut telah menyebabkan pergeseran paradigma menuju onkologi radiasi yang lebih presisi serta proteksi dari efek radiasi (Gorbunov and Kiang, 2021).

Berbagai studi radiobiologi telah memberikan gambaran serta alasan untuk pemberian radioterapi secara empiris, sedangkan banyak kemajuan dalam radioterapi telah diwujudkan melalui optimalisasi jadwal pemberian pengobatan dan peningkatan teknologi dalam penargetan terapi, dosis, penemuan biologis, terutama yang menyelidiki respons molekuler dan seluler terhadap radiasi, berdasarkan hal tersebut dikembangkan cara untuk menuju metode/protokol pengobatan baru dan lebih efektif (Jones and Symonds, 2019).

6.2 METODE, HASIL KAJIAN, DAN DISKUSI

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur dengan rumus *searching Gamma knife OR Radiotherapy OR Radiosurgery OR Diagnostic OR Stereotactic Radiosurgery AND Meningioma OR Meningioma WHO Grade I OR Meningioma WHO Grade II, Meningioma WHO Grade III OR Meningioma Primer OR Benign Meningioma OR Atypical Meningioma OR Anaplastic Meningioma OR*.

Tabel 6.1 Studi Literatur Komplikasi Radioterapi dan GKS pada Meningioma.

No	Peneliti	Penelitian
1	Chang, J.H. et al. 2003	Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas
2	Chen, J. C. T. et al. 2001	Radiosurgical Management of Benign Cavernous Sinus Tumors: Dose Profiles and Acute Complications

No	Peneliti	Penelitian
3	DiBiase et al. 2004	Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas
4	Duma, C.M. et al.1993	Stereotactic Radiosurgery of Cavernous Sinus Meningiomas as an Addition or Alternative to Microsurgery
5	Forbes, A. R. and Goldberg, I. D.1984	Radiation therapy in the treatment of meningioma: the Joint Center for Radiation Therapy experience 1970 to 1982
6	Ganz, J. C., Schröttner, O. and Pendl, G. 1996	Radiation-Induced Edema after Gamma Knife Treatment for Meningiomas," Stereotactic and Functional Neurosurgery
7	Girkin, C. A et al. 1997	Radiation Optic Neuropathy after Stereotactic Radiosurgery
8	Glaholm, J., Bloom, H. J. G. dan Crow, J.H. 1990	The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: the royal marsden hospital experience with 186 patients
9	Goldsmith, B.J. et al. 1994	Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas
10	Kalapurakal, J. A. et al. 1997	Intracranial meningiomas: factors that influence the development of cerebral edema after stereotactic radiosurgery and radiation therapy
11	Kim, D. G. et al. 2005	Gamma knife surgery of superficially located meningioma
12	Kondziolka, D. et al. 1999	Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives,
13	Kreil, W. 2005	Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas
14	Leber, K. A., Berglöff, J. and Pendl, G. 1998	Dose—response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery

No	Peneliti	Penelitian
15	Lee, G, et al. 2020	Adjuvant Radiation Therapy Versus Surveillance After Surgical Resection of Atypical Meningiomas
16	Lee, J. Y. K. et al. 2002	Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas
17	Lim, Y. L. et al. 1998	Four Years' Experiences in the Treatment of Pituitary Adenomas with Gamma Knife Radiosurgery
18	Loeffler, J. S et al. 2003	Second Tumors after Radiosurgery: Tip of the Iceberg or a Bump in the Road?
19	Lundström, M. And Frisén, L. 2009	Atrophy Of Optic Nerve Fibres In Compression Of The Chiasm
20	Malik, I et al. 2007	The use of stereotactic radiosurgery in the management of meningiomas
21	Milker-Zabel, S et al. 2007	Intensity-Modulated Radiotherapy for Complex-Shaped Meningioma of the Skull Base: Long-Term Experience of a Single Institution
22	Miralbell, R. et al. 1992	The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas
23	Narayan S, et al. 2003	Preliminary visual outcomes after three-dimensional conformal radiation therapy for optic nerve sheath meningioma
24	Noel, G et al. 2005	Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and protons
25	Norén, G. et al. 1993	Gamma Knife Surgery in Acoustic Tumours," in Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery
25	Ove, R. et al. 2000	Preservation of visual fields after peri-sellar gamma-knife radiosurgery
26	Pollock, B. E. et al. 2002	Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization

No	Peneliti	Penelitian
27	Pollock, B. E. dan Stafford, S.L. 2003	Results of stereotactic radiosurgery for patients with imaging defined cavernous sinus meningiomas
28	Sheehan, J. et al. 2006	Gamma Knife surgery–induced meningioma
29	Shin, M. et al. 2001	Analysis of treatment outcome after stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas
30	Shuto, T. et al. 2005	Cyst formation following gamma knife surgery for intracranial meningioma
31	Stafford, S. L. et al. 2003	A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery
32	Tishler, R. B. et al. 1993	Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery
33	Turbin, R. E. et al. 2002	A Long-term Visual Outcome Comparison in Patients with Optic Nerve Sheath Meningioma Managed with Observation, Surgery, Radiotherapy, or Surgery and Radiotherapy
33	Wenkel, E. et al. 2000	Benign meningioma: Partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy
34	Yu, J. S. et al. 2000	Glioblastoma induction after radiosurgery for meningio

Hasil

Toksistas akibat radioterapi dapat terjadi akut maupun lambat. Toksistas akut yang diperkirakan terjadi akibat radioterapi modern meliputi rasa kelelahan, yang mana biasanya akan menghilang/membaik dalam waktu satu atau beberapa bulan setelah tindakan radioterapi, atau berupa kerontokan rambut pada titik masuk pancaran radioterapi. Penatalaksanaan dengan radioterapi terhadap tumor yang dekat dengan mukosa atau kanalis auditorius dapat menyebabkan mukositis maupun otitis sementara (Wenkel *et al.*, 2000). Beberapa pasien juga mengalami nyeri kepala maupun mual ringan selama

radioterapi, yang umumnya berespons dengan pemberian obat-obatan antiemetik maupun steroid. Komplikasi serius dari radioterapi cenderung terjadi akibat toksisitas lambat dan dapat bersifat permanen. Risiko serius dari toksisitas lambat bervariasi, bergantung pada dosis per fraksi dan total dosis yang diterima, di mana pasien dapat mengalami kemungkinan risiko terjadinya kehilangan penglihatan atau kebutaan, defisit hormonal, *stroke*, kehilangan pendengaran, maupun neuropati cranial lainnya, katarak, nekrosis otak maupun batang otak, dan penurunan fungsi neurokognitif (Milker-Zabel *et al.*, 2007). Menurut beberapa studi, peneliti mengkaitkan komplikasi dengan kasus radiasi ulang atau dosis yang jelas melebihi tingkat toleransi yang digunakan saat ini (Milker-Zabel *et al.*, 2007).

Komplikasi lambat yang berkaitan dengan terapi radiasi tergantung pada lokasinya, dosis radiasi yang diberikan, dan teknik terapi radiasi yang digunakan (Glaholm, Bloom and Crow, 1990). Retinopati yang disebabkan oleh radiasi dan neuropati optik dapat terjadi setelah terapi radiasi untuk jenis meningioma selubung saraf optik. Bila telinga yang diberikan radiasi/penyinaran, maka dapat terjadi gangguan pendengaran dan otitis kronis. Komplikasi lainnya meliputi hipopituitarisme, nekrosis radiasi, defisit memori/ingatan, serta defisit fungsi kognitif. Pada dua studi serial terbesar mengenai meningioma, secara kasar angka komplikasi lambat berkisar antara 2 hingga 3,6% (Goldsmith *et al.*, 1994). Dikarenakan jarak yang dekat antara meningioma selubung saraf optik dengan bola mata, nervus optikus, dan jaringan adnexa mata, maka angka komplikasi yang berhubungan dengan terapi radiasi konvensional biasanya lebih tinggi daripada jenis meningioma lain di lokasi lainnya (Kondziolka *et al.*, 1999). Studi yang dilakukan oleh Turbin *et al.*, sebanyak 33% dari pasien yang diberikan terapi radiasi saja mengalami komplikasi lambat permanen (Turbin *et al.*, 2002). Narayan *et al.*, melaporkan dalam pengalaman studi CRT 3D-nya di Universitas Michigan, didapati angka komplikasi radioterapi terhadap meningioma sebanyak 36% yang kesemuanya adalah komplikasi pada mata (termasuk adnexa mata) (Narayan *et al.*, 2003).

Semua prosedur pembedahan, termasuk pembedahan dengan *Gamma Knife* (GKS) sekalipun, memiliki komplikasi. Angka komplikasi keseluruhan dari prosedur GKS untuk meningioma diketahui rendah (5–10%) dan meliputi neuropati kranial (yang menyebabkan sebagian besar morbiditas pada pasien), cedera vaskular (termasuk seperti stenosis arteri carotis) edema paskatindakan, pembentukan kista, dan induksi tumor baru (DiBiase *et al.*, 2004) Neuropati cranial menyebabkan sekitar 75% dari keseluruhan 8,4% angka komplikasi yang dilaporkan pada studi Pollock *et al.*, komplikasi yang dilaporkan meliputi *palsy* nervus trigeminus, abducens, optikus, okulomotorius, facialis, serta *palsy* nervus vestibulokoklearis (Pollock, 2003). Dalam *follow-up* jangka panjang terhadap 200 pasien, Kreil *et al.*, melaporkan hanya terdapat satu kasus penurunan penglihatan, satu kasus *palsy* nervus oculomotorius sementara, dan dua kasus trigeminal neuralgia sementara (Kreil, 2005). Malik *et al.*, melaporkan bahwa angka neuropati kranial yang hampir sama (7%) termasuk keterlibatan nervus okulomotorius, trigeminus, dan fasialis (Malik *et al.*, 2005).

Toleransi nervus kranialis terhadap prosedur radiasi tergantung pada saraf tertentu dan keterlibatan saraf individu oleh proses patologis yang memerlukan pengobatan. Di antara semua nervus kranialis, nervus optikus, dan nervus akustikus merupakan nervus yang paling sensitif terhadap radiasi, dan kerentanan dua saraf ini kemungkinan disebabkan oleh jarak pada sistem saraf pusat mengandung oligodendrosit, membawa informasi yang kompleks, dan ketidakmampuan dua saraf tersebut untuk beregenerasi setelah mengalami suatu cedera. Rekomendasi mengenai batas atas dosis radiasi terhadap apparatus optik bervariasi antara 8 hingga 14 Gy (Stafford *et al.*, 2003). Meskipun neuropati optik dilaporkan terjadi paska pemberian dosis tunggal 8 Gy (Tishler *et al.*, 1993). Lee *et al.*, menemukan angka penurunan fungsi visual sebanyak 2% pada radiasi terhadap meningioma sinus cavernosus. Setelah mengamati komplikasi-komplikasi ini, mereka melakukan kalkulasi ulang terhadap dosis radiasi nervus optikus dan menemukan bahwa dosis rata-rata untuk nervus optikus adalah 12 Gy (Lee *et al.*, 2002). Sebagian

kecil dari apparatus optik yang terpapar dosis 10 Gy atau kurang dapat dianggap diterima/ditoleransi pada sebagian kasus (Lundstorm and Frisen, 2009). Variabilitas pasien ke pasien kemungkinan tergantung pada tingkat kerusakan pada apparatus optik oleh karena kompresi tumor, terjadinya perubahan iskemik, jenis, dan waktu intervensi sebelumnya (misalnya, terapi radiasi terfraksinasi dan pembedahan), usia pasien, serta ada atau tidak adanya penyakit penyerta seperti diabetes (Lundstorm and Frisen, 2009).

Nervus trigeminus dan fasialis dianggap sebagai saraf yang tangguh. Hal ini dikarenakan Kreil *et al.*, melaporkan terdapat dua kasus trigeminal neuralgia (TN) yang disebabkan oleh GKS, namun sifatnya hanya sementara (Kreil, 2005). Toleransi radiasi kedua saraf ini paling baik dapat dimengerti dengan cara membandingkan insidensi neuropati setelah GKS untuk trigeminal neuralgia (diradiasi dengan dosis tinggi) dengan yang terlihat setelah GKS untuk schwannoma vestibular (diradiasi dengan dosis yang relatif rendah). Dalam tatalaksana trigeminal neuralgia, hanya terdapat satu kasus hipoesthesia fasialis ringan yang dilaporkan pasca pemberian 60–80 Gy pada volume sebesar 50–100 mm³ dari *root entry zone* nervus trigeminus (Norén *et al.*, 1993). Pada sembilan pasien trigeminal neuralgia ringan hingga berat yang diterapi menggunakan *Gamma Knife* dengan dosis 50–90 Gy. Pada sebuah kelompok lebih besar dengan schwannoma vestibular yang diterapi menggunakan *Gamma Knife* dengan dosis perifer sebesar 10–25 Gy, insidensi dari hipoesthesia fasialis didapati sebesar 19%. Pada 254 pasien yang sama insidensi paresis fasialis didapatkan sebanyak 17%, meskipun dalam beberapa kasus sifatnya hanya sementara (Norén *et al.*, 1993).

Nervus cranialis di sinus cavernosus cenderung kuat dan tidak begitu rentan terhadap efek radiasi yang merugikan (Kreil, 2005) Neuropati pada saraf-saraf ini belum terlihat pada dosis hingga 40 Gy (Tishler *et al.*, 1993) Pollock dan Stafford melaporkan ada 49 pasien yang diobati dengan GKS untuk meningioma sinus cavernosus dan melaporkan bahwa 5 pasien di antaranya mengalami disfungsi trigeminal baru atau memburuk dan satu pasien mengalami *palsy*/kelumpuhan nervus oculomotorius baru namun tidak

jelas apakah ini karena efek radiasi atau karena progresi dari tumor (Pollock and Stafford, 2005).

Pollock dan Stafford telah mendokumentasikan komplikasi pada carotid sinus meningioma setelah terapi GKS terjadi stenosis atau oklusi ICA pada 1 pasien dengan gejala mulai timbul setelah 39 bulan dari *radiosurgery* dengan gejala yang muncul berupa aphasia ekspresif dan hemiparese (Pollock and Stafford, 2005).

Cedera terkait *Gamma Knife* pada arteri carotis dan arteri lainnya jarang terjadi, namun banyak studi yang merekomendasikan untuk membatasi dosis terhadap arteri carotis bila memungkinkan. Pollock *et al.*, telah merekomendasikan bahwa dosis radiasi harus dibatasi kurang dari 50% dari diameter pembuluh arteri carotis intracavernous (Pollock *et al.*, 2002). Shin *et al.*, merekomendasikan untuk membatasi dosis pada arteri carotis interna menjadi kurang dari 30 Gy (Shin *et al.*, 2001).

Edema perilesi yang simtomatik paska terjadinya GKS dilaporkan paling sedikit terjadi pada 1% pasien (Kreil, 2005) dan paling banyak terjadi pada 25% pasien. Secara umum, terjadinya edema ini terjadi maka pasien akan mengeluh nyeri kepala berat dan keluhan ini dapat diatasi dengan pemberian kortikosteroid oral. Gejala umumnya terjadi dalam 1–6 bulan paska radiasi. Mekanisme terjadinya edema ini masih belum jelas, namun beberapa studi-studi secara konsisten menyimpulkan bahwa terjadinya edema lebih jarang terjadi pada lesi fossa posterior. Edema lebih umum terjadi pada meningioma parasagittal atau meningioma yang terletak superfisial (Chang *et al.*, 2003) Kondziolka *et al.*, melaporkan pada sebuah studi multisenter terhadap meningioma parasagittal, didapatkan risiko 3 dan 5 tahun untuk berkembangnya edema serebral yang bergejala sebesar 16% (Kondziolka, Flickinger and Perez, 1998). Sebuah studi lainnya melaporkan bahwa edema perilesi telah diidentifikasi pada 48% pasien dengan meningioma superfisial (Kim *et al.*, 2005). Distribusi anatomis dari edema paska *Gamma Knife* membuat banyak peneliti menyimpulkan bahwa terjadinya edema mungkin tergantung dari anatomi vaskular dan induksi gangguan vaskular oleh *Gamma*

Knife. Pasien dengan riwayat edema perilesi sebelumnya penatalaksanaan dengan radiasi memiliki peningkatan risiko terjadinya edema cerebral simtomatik banyak studi merekomendasikan membatasi dosis 14 Gy atau 18 Gy dapat mengurangi risiko edema (Kalapurakal *et al.*, 1997).

Pembentukan kista yang simtomatik juga telah dilaporkan terjadi paska prosedur *Gamma Knife* terhadap meningioma pada sekitar 1–3% kasus (Shuto *et al.*, 2005). Shuto *et al.*, juga melaporkan dari sebuah studi kasus serial dari 160 pasien dengan 184 tumor yang dilakukan *follow-up* selama 2 tahun, didapatkan adanya pembentukan kista baru pada 5 tumor (1 tumor *sphenoid ridge*, 2 tumor petroclival, 1 tumor tentorial, dan 1 meningioma parasagittal) (Shuto *et al.*, 2005). Seluruh pasien yang terlibat sudah pernah menjalani pembedahan sebelumnya. Dua pasien memiliki kista pada saat preoperatif dan mengalami eksaserbasi oleh karena GKS, dan tiga pasien memiliki kista *de novo*. Sebanyak tiga dari pasien ini memerlukan pembedahan sekunder terhadap terjadinya kista simtomatik tersebut (Shuto *et al.*, 2005). Patogenesis dari terbentuknya kista pasca radiasi masih belum diketahui dengan baik namun diasumsikan oleh karena multifaktorial dan berkaitan dengan perubahan degeneratif dan sekretorik, nekrosis iskemik karena radiasi, dan perdarahan intratumoral (Shuto *et al.*, 2005).

Pembentukan tumor baru yang diakibatkan oleh radiasi adalah komplikasi dari radioterapi terfraksinasi maupun *radiosurgery*, meskipun lebih besar komplikasinya pada radioterapi terfraksinasi. Dua kasus glioblastoma multiforme dilaporkan terjadi pasca GKS terhadap meningioma. Mengingat jumlah total meningioma yang ditatalaksana dengan GKS, komplikasi ini adalah kejadian yang sangat langka dan seharusnya tidak mengurangi penggunaan GKS dalam kasus GKS yang diindikasikan untuk meningioma. Niemierko dan Chapman telah mengamati dua kasus terjadinya meningioma yang diinduksi oleh radiasi pasca GKS untuk AVM pada total 288 pasien AVM dengan *follow-up* pencitraan selama lebih dari 10 tahun (Sheehan *et al.*, 2006).

6.3 KESIMPULAN

Komplikasi dari terapi berbasis radiasi pada meningioma masih menjadi kekhawatiran dalam pemberian terapi. Beberapa komplikasi yang dapat terjadi ialah antara lain neuropati cranial, edema, pembentukan kista timbulnya tumor baru namun dengan angka kejadian yang tergolong sedikit masih menjadi pilihan untuk tata laksana meningioma yang memang diindikasikan untuk *radiosurgery* dan radioterapi.

6.4 TINDAK LANJUT

Radioterapi memberikan nilai terapeutik yang baik bagi penderita meningioma. Adanya risiko komplikasi mendorong terus dilakukannya penyesuaian dosis dan strategi pemberian terapi yang berkembang. Klinisi diharapkan dapat melakukan pertimbangan yang mendalam terkait opsi radioterapi pada meningioma, agar terapi efektif dan komplikasi yang timbul minimal.

REFERENSI

- Aprianto, D.R. *et al.* (2021) “Hydroxyurea for the Treatment of Recurrence and Unresectable Meningiomas: A Systematic Review,” *Macedonian Journal of Medical Science*, 9, pp. 25–30.
- Chang, J. H. *et al.* (2003) “Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas,” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(2), pp. 226–230. doi: 10.1136/jnnp.74.2.226.
- Chen, J. C. T. *et al.* (2001) “Radiosurgical Management of Benign Cavernous Sinus Tumors: Dose Profiles and Acute Complications,” *Neurosurgery*, 48(5), pp. 1022–1032. doi: 10.1097/00006123-200105000-00011.
- DiBiase, S. J. *et al.* (2004) “Factors predicting local tumor control after gamma knife stereotactic radiosurgery for benign intracranial meningiomas,” *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 60(5), pp. 1515–1519. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.073.
- Duma, C. M. *et al.* (1993) “Stereotactic Radiosurgery of Cavernous Sinus Meningiomas as an Addition or Alternative to Microsurgery,” *Neurosurgery*, 32(5), pp. 699–705. doi: 10.1227/00006123-199305000-00001.

- Forbes, A. R. and Goldberg, I. D. (1984) "Radiation therapy in the treatment of meningioma: the Joint Center for Radiation Therapy experience 1970 to 1982.," *Journal of Clinical Oncology*, 2(10), pp. 1139–1143. doi: 10.1200/JCO.1984.2.10.1139.
- Ganz, J. C., Schröttner, O. and Pendl, G. (1996) "Radiation-Induced Edema after Gamma Knife Treatment for Meningiomas," *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 66(1), pp. 129–133. doi: 10.1159/000099778.
- Girkin, C. A. et al. (1997) "Radiation Optic Neuropathy after Stereotactic Radiosurgery," *Ophthalmology*, 104(10), pp. 1634–1643. doi: 10.1016/S0161-6420(97)30084-0.
- Glaholm, J., Bloom, H. J. G. and Crow, J. H. (1990) "The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: the royal marsden hospital experience with 186 patients," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 18(4), pp. 755–761. doi: 10.1016/0360-3016(90)90394-Y.
- Goldsmith, B. J. et al. (1994) "Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas," *Journal of Neurosurgery*, 80(2), pp. 195–201. doi: 10.3171/jns.1994.80.2.0195.
- Haq, I. I., Niantiarino, F., Arifianto, M., Nagm, A., Susilo, R., Wahyuhadi, J., et al. (2021) 'Lifesaving decompressive craniectomy for high intracranial pressure attributed to deep-seated meningioma: Emergency management', *Asian Journal of Neurosurgery*, 16(1), p. 119. doi: 10.4103/ajns.ajns_179_20.
- Kalapurakal, J. A. et al. (1997) "Intracranial meningiomas: factors that influence the development of cerebral edema after stereotactic radiosurgery and radiation therapy.," *Radiology*, 204(2), pp. 461–465. doi: 10.1148/radiology.204.2.9240536.
- Kim, D. G. et al. (2005) "Gamma knife surgery of superficially located meningioma," *Journal of Neurosurgery*, 102, pp. 255–258. doi: 10.3171/jns.2005.102.s_supplement.0255.
- Kondziolka, D. et al. (1999) "Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives," *Journal of Neurosurgery*, 91(1), pp. 44–50. doi: 10.3171/jns.1999.91.1.0044.
- Kondziolka, D., Flickinger, J. C. and Perez, B. (1998) "Judicious Resection and/or Radiosurgery for Parasagittal Meningiomas: Outcomes from a Multicenter Review," *Neurosurgery*, 43(3), pp. 405–413. doi: 10.1097/00006123-199809000-00001.

- Kreil, W. (2005) "Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas," *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(10), pp. 1425–1430. doi: 10.1136/jnnp.2004.049213.
- Leber, K. A., Berglöff, J. and Pendl, G. (1998) "Dose—response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery," *Journal of Neurosurgery*, 88(1), pp. 43–50. doi: 10.3171/jns.1998.88.1.0043.
- Lee, J. Y. K. et al. (2002) "Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas," *Journal of Neurosurgery*, 97(1), pp. 65–72. doi: 10.3171/jns.2002.97.1.0065.
- Lim, Y. L. et al. (1998) "Four Years' Experiences in the Treatment of Pituitary Adenomas with Gamma Knife Radiosurgery," *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 70(1), pp. 95–109. doi: 10.1159/000056412.
- Loeffler, J. S., Niemierko, A. and Chapman, P. H. (2003) "Second Tumors after Radiosurgery: Tip of the Iceberg or a Bump in the Road?," *Neurosurgery*, 52(6), pp. 1436–1442. doi: 10.1227/01.NEU.0000064809.59806.E8.
- Lundström, M. And Frisén, L. (2009) "Atrophy Of Optic Nerve Fibres In Compression Of The Chiasm," *Acta Ophthalmologica*, 54(5), pp. 623–640. doi: 10.1111/j.1755-3768.1976.tb01291.x.
- Malik, I. et al. (2005) "The use of stereotactic radiosurgery in the management of meningiomas," *British Journal of Neurosurgery*, 19(1), pp. 13–20. doi: 10.1080/02688690500080885.
- Milker-Zabel, S. et al. (2007) "Intensity-Modulated Radiotherapy for Complex-Shaped Meningioma of the Skull Base: Long-Term Experience of a Single Institution," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 68(3), pp. 858–863. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.073.
- Miralbell, R. et al. (1992) "The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas," *Journal of Neuro-Oncology*, 13(2), pp. 157–164. doi: 10.1007/BF00172765.
- Narayan, S. et al. (2003) "Preliminary visual outcomes after three-dimensional conformal radiation therapy for optic nerve sheath meningioma," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 56(2), pp. 537–543. doi: 10.1016/S0360-3016(03)00005-1.
- Noël, G. et al. (2005) "Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with a combination of photons and

- protons,” *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 62(5), pp. 1412–1422. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.048.
- Norén, G. et al. (1993) “Gamma Knife Surgery in Acoustic Tumours,” in *Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery 10*. Vienna: Springer Vienna, pp. 104–107. doi: 10.1007/978-3-7091-9297-9_24.
- Ove, R. et al. (2000) “Preservation of visual fields after peri-sellar gamma-knife radiosurgery,” *International Journal of Cancer*, 90(6), pp. 343–350. doi: 10.1002/1097-0215(20001220)90:6<343::AID-IJC6>3.0.CO;2-H.
- Pollock, B. E. et al. (2002) “Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization,” *Journal of Neurosurgery*, 97(3), pp. 525–530. doi: 10.3171/jns.2002.97.3.0525.
- Pollock, B. E. (2003) “Stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas: indications and results,” *Neurosurgical Focus*, 14(5), pp. 1–7. doi: 10.3171/foc.2003.14.5.5.
- Pollock, B. E. and Stafford, S. L. (2005) “Results of stereotactic radiosurgery for patients with imaging defined cavernous sinus meningiomas,” *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 62(5), pp. 1427–1431. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.12.067.
- Rodríguez, O. et al. (1996) “Postoperative follow-up of pituitary adenomas after trans-sphenoidal resection: MRI and clinical correlation,” *Neuroradiology*, 38(8), pp. 747–754. doi: 10.1007/s002340050341.
- Sheehan, J., Yen, C.P. and Steiner, L. (2006) “Gamma Knife surgery–induced meningioma,” *Journal of Neurosurgery*, 105, pp. 325–329.
- Shin, M. et al. (2001) “Analysis of treatment outcome after stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas.”
- Shuto, T. et al. (2005) “Cyst formation following gamma knife surgery for intracranial meningioma,” *Journal of Neurosurgery*, 102, pp. 134–139. doi: 10.3171/jns.2005.102.s_supplement.0134.
- Soyuer, S. et al. (2004) “Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma,” *Radiotherapy and Oncology*, 71(1), pp. 85–90. doi: 10.1016/j.radonc.2004.01.006.
- Stafford, S. L. et al. (2001) “Meningioma Radiosurgery: Tumor Control, Outcomes, and Complications among 190 Consecutive Patients,” *Neurosurgery*, 49(5), pp. 1029–1038. doi: 10.1097/00006123-200111000-00001.

- Stafford, S. L. et al. (2003) "A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 55(5), pp. 1177–1181. doi: 10.1016/S0360-3016(02)04380-8.
- Tishler, R. B. et al. (1993) "Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 27(2), pp. 215–221. doi: 10.1016/0360-3016(93)90230-S.
- Turbin, R. E. et al. (2002) "A long-term visual outcome comparison in patients with optic nerve sheath meningioma managed with observation, surgery, radiotherapy, or surgery and radiotherapy a No author has any commercial interest in any of the opinions expressed in this article.," *Ophthalmology*, 109(5), pp. 890–899. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01017-5.
- Wahyuhadi, J. et al. (2021) "The Indonesian Central Nervous System Tumors Registry (Ina-CTR): 7 years result from single institution of primary brain tumor epidemiology," *Indonesian Journal Of Neurosurgery*, 4(1), pp. 25–35.
- Wenkel, E. et al. (2000) "Benign meningioma: Partially resected, biopsied, and recurrent intracranial tumors treated with combined proton and photon radiotherapy," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 48(5), pp. 1363–1370. doi: 10.1016/S0360-3016(00)01411-5.
- Yu, J. S. et al. (2000) "Glioblastoma induction after radiosurgery for meningioma," *The Lancet*, 356(9241), pp. 1576–1577. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03134-2.

APLIKASI KLINIS RADIOTERAPI PADA MENINGIOMA DI MASA DEPAN

7.1 PENDAHULUAN

Pengobatan meningioma di masa akan datang dengan adanya kemampuan untuk memprediksi pasien mana yang sering kambuh setelah reseksi, memungkinkan tata laksana adjuvan akan bermanfaat dan dapat menghindari pengobatan yang berlebihan. Selain derajat histopatologi, terdapat perhatian yang signifikan dalam mengidentifikasi risiko tinggi lainnya untuk mengoptimalkan manajemen klinis. Sebagai contoh, sebuah penelitian retrospektif menemukan invasi otak dan/atau keterlibatan tulang dan indeks Ki-67 yang tinggi, yang menandai proliferasi, yang sangat terkait dengan perkembangan dan/atau kekambuhan setelah pengobatan primer meningioma derajat tinggi. Selanjutnya, koefisien difusi yang rendah pada MRI dengan reseksi kurang luas juga telah diidentifikasi sebagai prediktor untuk peningkatan risiko perkembangan dan/atau kekambuhan. Yang penting, pasien dengan tanda klinis risiko tinggi ini mendapat manfaat yang signifikan dari radioterapi adjuvan (Wahyuhadi *et al.*, 2020; Cahill and Claus, 2011; Hwang *et al.*, 2017).

Perubahan sitogenetik dan genetik mungkin juga memiliki nilai prediktif untuk kekambuhan tumor setelah reseksi. Aizer *et al.*, meneliti tentang *copy number aberrations* (CNAs) terhadap derajat histologis. Mereka menemukan bahwa jumlah total CNA rata-rata meningkat bersamaan dengan derajat histologis yang lebih tinggi. (Hwang *et al.*, 2017).

Meningioma atipikal menunjukkan heterogenitas terbesar dalam CNA, yang konsisten dengan berbagai hasil klinis pada kelompok risiko menengah ini. Para penulis lebih lanjut menyelidiki apakah skor kelainan sitogenetik (CAS) yang berasal dari jumlah CNA dapat memprediksi kekambuhan setelah GTR. Menariknya, pada kohort 32 pasien dengan meningioma atipikal yang diobati dengan GTR tetapi tanpa radiasi, CAS sangat terkait dengan kekambuhan secara terus menerus. Rasio bahaya per unit kenaikan adalah 1,52 (95% CI: 1,08-2,14, P=0,02). Studi lebih lanjut tentang bagaimana radiasi adjuvan yang diperlukan dapat memodulasi tingkat kekambuhan pasien dengan CAS tinggi (Hwang *et al.*, 2017).

Perubahan genetik paling utama yang ditemukan pada meningioma adalah hilangnya *neurofibromatosis 2* (NF2) gen, pengatur jalur sinyal Hippo, yang telah terbukti terkait dengan kanker. Dengan hilangnya NF2 ekspresi, ada akumulasi YAP ko-aktivator transkripsi hilir di dalam nukleus. Penurunan ekspresi NF2 telah terlihat di seluruh subtipe meningioma dan telah diamati pada 70% dari anaplastik, 60% dari atipikal, dan 50% dari meningioma jinak dengan hilangnya bersamaan DAL-1, penekan tumor lain. Sementara penelitian yang meneliti apakah YAP sebagai perantara respons radiasi belum dilakukan pada meningioma, jenis tumor lain seperti karsinoma sel skuamosa kepala dan leher dan medulloblastoma telah menyarankan bahwa ekspresi berlebih YAP memprediksi respons yang buruk terhadap terapi radiasi. Untuk menentukan apakah YAP dapat menjadi target molekuler terapeutik pada NF2 meningioma mutan, peneliti menggunakan siRNA untuk menurunkan ekspresi YAP pada NF2 garis sel meningioma mutan dan menunjukkan bahwa penekanan YAP memang mengakibatkan penurunan proliferasi dan migrasi sel. Penargetan molekuler YAP untuk menurunkan ekspresinya dalam

kombinasi dengan RT dapat meningkatkan hasil pada subtype meningioma yang berpotensi radioresistan ini (Hwang *et al.*, 2017).

Kemajuan pada RT sedang dikembangkan untuk memaksimalkan keberhasilan sekaligus mengurangi toksisitas. Salah satu penelitian tersebut adalah penggunaan ion karbon RT pada meningioma. Ion karbon RT memberikan keuntungan dari partikel dengan memungkinkan deposisi energi yang terlokalisasi dalam tumor sambil meminimalkan kerusakan pada jaringan di sekitarnya karena fenomena puncak Bragg, mirip dengan foton RT. Namun, terdapat keuntungan tambahan dari efektivitas biologis yang relatif lebih tinggi dan mungkin memiliki keunggulan biologis secara teori, seperti berkurangnya radiosensitifitas sel yang bergantung pada siklus dan meningkatkan manfaat untuk kanker sel *stem*. Pada riset kecil fase I/II dari sepuluh pasien dengan sebagian besar meningioma derajat tinggi, semua pasien menjalani reseksi meningioma dan kemudian diobati dengan kombinasi foton RT (dosis rata-rata 50,4 Gy) diikuti dengan peningkatan ion karbon [dosis rata-rata 18 Gy (RBE)] (Choy *et al.*, 2011; Hwang *et al.*, 2017).

Delapan pasien di penelitian ini memiliki penyakit primer sedangkan dua pasien memiliki penyakit berulang. Median tindak lanjut adalah 77 bulan. Pada pasien yang dirawat karena penyakit primer, kontrol aktuarial adalah 86% dan 72%, dan OS adalah 75% dan 63% masing-masing pada 5 dan 7 tahun. Tidak ada efek samping terkait pengobatan akut atau jangka panjang yang diamati. Analisis lanjutan membandingkan respons volumetrik meningioma intrakranial setelah foton, proton, dan campuran foton/ion karbon meningkatkan RT. Dalam penelitian ini, 39 pasien diobati dengan foton RT konvensional dengan dosis rata-rata 56 Gy, 27 pasien menerima terapi proton dengan dosis rata-rata 56 Gy (RBE), dan 11 pasien menerima foton RT dan dorongan ion karbon dengan dosis total sebesar 68 Gy (RBE). Pada semua kelompok, ada penyusutan volume tumor yang signifikan, yang diukur dengan MRI, pada tindak lanjut 1 dan 2 tahun, tanpa perbedaan yang signifikan antarkelompok. Berdasarkan hasil ini, percobaan fase II (Percobaan

MARCIE, ClinicalTrials.gov NCT01166321) mengevaluasi perkembangan kelangsungan hidup 3 tahun pada pasien dengan meningioma atipikal yang direseksi tidak lengkap yang diobati dengan penambah ion karbon dan radioterapi foton (Choy *et al.*, 2011; Hwang *et al.*, 2017).

Sejumlah percobaan prospektif saat ini bertujuan untuk mengevaluasi lebih lanjut peran terapi radiasi pada pengobatan meningioma anaplastik dan atipikal. Sebuah studi observasional di University Hospital, Montpellier mempelajari dampak radioterapi pascaoperasi untuk meningioma *grade III/III* WHO pada OS, pertumbuhan tumor, dan kualitas hidup (ClinicalTrials.gov NCT02973256). Untuk mengatasi penggunaan terapi proton pada meningioma, studi kelayakan/Fase II radiasi proton untuk meningioma WHO *grade I–III* dan *hemangiopericytomas* di University of Pennsylvania (ClinicalTrials.gov NCT01117844) saat ini sedang mengumpulkan sampel pasien. Jika lebih dari 10% pasien tidak dapat diobati karena kendala dosimetrik atau jika tidak dapat menyelesaikan pengobatan dalam waktu tujuh hari dari perkiraan tanggal pengobatan, maka penelitian dianggap tidak layak. Tujuan sekunder termasuk efek samping akut; kualitas hidup; komplikasi lanjut; perbandingan distribusi dosis dengan rencana foton yang sesuai; dan kontrol lokal 1 tahun, bebas perkembangan dan OS. Percobaan fase I/II gabungan lainnya di Rumah Sakit Umum Massachusetts dan Pusat Kanker MD Anderson (ClinicalTrials.gov NCT02693990) saat ini mendaftarkan 60 pasien untuk menentukan secara prospektif apakah peningkatan dosis dengan terapi proton meningkatkan kontrol lokal dan mengurangi toksisitas untuk meningioma atipikal dengan STR dan meningioma anaplastik dengan tingkat reseksi apapun. Hasil utama adalah toksisitas dosis terbatas menggunakan NCI CTC 4.0. Hasil sekunder termasuk kelangsungan hidup 5 tahun perkembangan/kekambuhan, OS 2 tahun, dan perhitungan energi linier menggunakan simulasi komputer berdasarkan rencana perawatan. *The German Cancer Consortium* juga mempelajari apakah peningkatan dosis proton pada pasien dengan meningioma atipikal atau anaplastik berdampak pada kelangsungan hidup selama 5 tahun (ClinicalTrials.gov NCT02978677)

tetapi penelitian ini belum terbuka. Secara kolektif, studi ini akan memberikan informasi penting mengenai kegunaan terapi radiasi untuk pasien dengan meningioma atipikal dan anaplastik (Choy *et al.*, 2011; Hwang *et al.*, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Zhao *et al.*, menyebutkan bahwa radioterapi (RT) cocok untuk pasien berikut (Zhao *et al.*, 2020).

1. Pasien yang didiagnosis dengan meningioma derajat II atau III WHO;
2. Pasien setelah STR;
3. Pasien yang gagal operasi karena berbagai alasan atau pasien yang kambuh dan tidak cocok untuk reseksi.

Tujuan radioterapi adalah untuk mengurangi kemampuan proliferasi dan mengontrol perkembangannya. Radioterapi fraksinasi meningkatkan dosis toleransi struktur intrakranial yang penting (seperti jalur visual) dan mengurangi efek samping radioterapi sebanyak mungkin. Radioterapi fraksinasi konvensional untuk STR pasca operasi dan meningioma berulang dapat secara signifikan meningkatkan tingkat kontrol tumor lokal. Radioterapi fraksinasi yang tidak konvensional termasuk radioterapi hipofraksinasi dan radioterapi hiperfraksinasi. Ada beberapa penelitian tentang radioterapi hiperfraksinasi dalam pengobatan meningioma (Zhao *et al.*, 2020).

Teknologi radioterapi meliputi radioterapi konformal tiga dimensi (3D-CRT), radioterapi termodulasi intensitas (IMRT), radioterapi terpandu gambar (IGRT), radioterapi dinamis *real-time*, dll. Radioterapi stereotaktik (SRT) merupakan penyempurnaan dari radioterapi konformal. Teknologi SRT dapat menyinari target tertentu dengan dosis besar sekali, redaman dosis radiasi di luar area target curam, dan jaringan normal di sekitar fokus tidak rusak. Radioterapi stereotaktik fraksinasi (FSRT) dapat mengurangi dosis paparan jaringan otak perifer pada radiasi dosis tinggi. Dibandingkan dengan radioterapi konvensional, FSRT memiliki hasil terapi yang serupa. *Stereotactic radiosurgery* (SRS) dikembangkan dengan menggabungkan radioterapi dan *stereotactic*. SRS cocok untuk meningioma dengan diameter maksimum <3 cm dan terletak lebih dari 3 mm dari struktur radiosensitif seperti saraf optik.

Perangkat SRS awal hanya menggunakan terapi fraksinasi tunggal. Perangkat *radiosurgery* saat ini dapat menggunakan teknik *radiosurgery* tanpa bingkai, memungkinkan terapi fraksinasi berulang atau *radiosurgery* fraksinasi besar (Zhao *et al.*, 2020).

Tingkat kekambuhan meningioma derajat I WHO setelah GTR relatif lebih sedikit, dan sebagian besar ahli menganjurkan bahwa radioterapi adjuvan pascaoperasi tidak diperlukan. Namun, meningioma derajat I WHO memiliki tingkat kekambuhan yang tinggi setelah operasi STR. Radioterapi direkomendasikan jika reseksi total tidak memungkinkan di kemudian hari. Meningioma derajat II dan III adalah tumor invasif. Bahkan setelah reseksi Simpson I yang jelas, risiko kekambuhan masih tinggi, masing-masing mencapai 30–40% dan 50–80% setelah 5 tahun. Oleh karena itu, pada pengobatan awal, pembedahan sering dikombinasikan dengan radioterapi. Radioterapi untuk meningioma WHO derajat II masih kontroversial, dan percobaan sedang dilakukan untuk mengkonfirmasi peran radioterapi pasca operasi untuk meningioma WHO II yang direseksi lengkap. Untuk meningioma WHO III, radioterapi rutin direkomendasikan setelah pembedahan terlepas dari metode pembedahannya. Sudut pandang kami adalah manfaat dari “radioterapi” perlu dipertimbangkan secara hati-hati terhadap efek sampingnya setelah reseksi meningioma atipikal total. Untuk pasien meningioma atipikal dengan STR, kami merekomendasikan “radioterapi” daripada observasi. Metastasis meningioma jarang terjadi, jika jumlah meningioma metastatik terlalu besar untuk diangkat seluruhnya, atau kondisi fisik pasien tidak sesuai untuk pembedahan, radioterapi fraksinasi dapat digunakan (Zhao *et al.*, 2020).

Tanzler dkk., melaporkan bahwa PFS radioterapi primer untuk pasien dengan meningioma derajat I selama 5 dan 10 tahun adalah 99% (RT pascaoperasi adalah 96% dan 93%). Santacrocce dkk., melaporkan tingkat kejadian PFS 92,7% dalam 10 tahun setelah hampir 3.000 pasien meningioma menerima radioterapi saja tanpa operasi. Pollock dkk., tidak menemukan perbedaan antara SRS dan GTR dalam tingkat PFS 7 tahun (keduanya

>95%). Kokubo melaporkan tingkat kontrol lokal 5 tahun sebesar 41% untuk meningioma jinak dan 30% untuk meningioma rekuren atipikal atau ganas. Tidak jelas apakah PFS setelah radioterapi terkait dengan operasi sebelumnya. Dalam studi observasional retrospektif, PFS pada kelompok radioterapi lebih unggul daripada reseksi tahap 2–5 Simpson ketika membandingkan reseksi bedah dan radioterapi untuk meningioma yang berdiameter lebih kecil dari 35 mm. (Zhao *et al.*, 2020).

Metellus dkk., melaporkan hasil tindak lanjut jangka panjang dari 53 kasus dengan meningioma sinus kavernosa yang menerima fraksinasi 3D-CRT konvensional. Dua puluh delapan kasus (52,8%) diobati dengan radioterapi saja, 25 kasus (47,2%) diobati dengan terapi adjuvan pascaoperasi. Rata-rata waktu tindak lanjut adalah 6,9 tahun. Angka PFS dalam 5 dan 10 tahun adalah 98,1%, 95,8%, 31 kasus (58,5%) gejala klinis membaik, 20 kasus (37,7%) gejala stabil, 3 kasus (57%) mengalami reaksi radiasi akut, dan 1 kasus (19%) mengalami cedera lanjut. Hemmati dkk. menganalisis 99 pasien dengan meningioma atipikal (WHO derajat II), di mana 19 pasien menerima IMRT setelah reseksi tumor dan 80 pasien sisanya hanya menjalani reseksi bedah. Median periode tindak lanjut adalah 37 bulan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa median PFS pasien yang menerima IMRT secara signifikan lebih lama dibandingkan dengan kelompok operasi sederhana (64 vs. 37 m) (Zhao *et al.*, 2020).

Sebuah studi retrospektif dari 5.300 pasien meningioma dari 15 pusat menunjukkan bahwa tingkat PFS SRS dalam 5 dan 10 tahun adalah 95,2–97% dan 88,6–94%, masing-masing, dan tingkat komplikasi adalah 6,6%. Sebuah tinjauan menunjukkan laju 5 tahun *gamma-knife* SRS, LINAC SRS, dan FRT PFS masing-masing adalah 93,6,95,6, dan 97,4% ($P = 0,32$). SRS dua kali lebih tinggi dari FRT dalam tingkat pengurangan volume tumor, tingkat kekambuhan atau perkembangan tumor adalah 3–5,8%, dan tidak ada perbedaan statistik antara kedua metode ($p > 0,05$). Tingkat WHO dan riwayat radioterapi sebelumnya adalah prediktor jangka panjang yang dapat diandalkan untuk prognosis keseluruhan terapi SRS *Gamma-knife*. Tingkat

kontrol 5 tahun keseluruhan pasien meningioma derajat I WHO yang menerima terapi adjuvan *Gamma-knife* adalah 93%. Tingkat PFS total setelah STR diikuti dengan SRS tampaknya setara dengan GTR. Tingkat kontrol tumor terapi SRS adjuvant untuk tumor derajat II dan III WHO masing-masing adalah 50 dan 17%. Untuk meningioma STR (*Simpson Grade II-IV*), tingkat SRS PFS 3 dan 7 tahun lebih baik daripada operasi. Radioterapi adjuvan dapat meningkatkan kontrol jangka panjang dan kelangsungan hidup meningioma derajat III WHO secara keseluruhan. PFS meningkat dari 28% GTR menjadi 57% GTR diikuti dengan radioterapi adjuvan pada 5 tahun. Aghi dkk., menjelaskan bahwa 8 pasien meningioma atipikal (total 108) tidak kambuh setelah menerima GTR plus radioterapi, sedangkan tingkat kekambuhan GTR saja adalah 30% (rata-rata tindak lanjut 3 tahun) (Zhao *et al.*, 2020).

Faktor yang memengaruhi efek SRS pada meningioma termasuk klasifikasi tumor menurut WHO, lokasi dan ukuran tumor, usia pasien, interval waktu antara SRS, dan reseksi tumor awal dan dosis radiasi, dll. Volume tumor $>8 \text{ cm}^3$ adalah faktor yang paling penting bagi prognosis buruk dari meningioma jinak yang diobati dengan SRS. Perbaikan gejala klinis pada pasien bedah radio *Gamma-knife* non-SS mungkin dua kali lipat dibandingkan pasien bedah radio *Gamma-knife* sesi tunggal. Namun, dengan peningkatan volume pengobatan SRS untuk meningioma derajat tinggi, insiden komplikasi terkait radioterapi meningkat (5–23%). Efek samping yang paling umum adalah epilepsi (12,0%), cedera saraf kranial (5,5%), dan PTE (5,3%). (Zhao *et al.*, 2020).

Waktu dan metode radioterapi masih kontroversial. Tidak ada perbedaan pada kelangsungan hidup pasien dengan STR atau STR ditambah radioterapi. Aman untuk menunggu penyakit berkembang sebelum radioterapi. Saat ini, tidak ada data yang menunjukkan bahwa waktu radioterapi akan memengaruhi tingkat kelangsungan hidup. Disarankan bahwa meningioma kecil tanpa gejala dapat diamati terlebih dahulu dan radioterapi harus dilakukan jika tumor berkembang. Untuk meningioma jinak yang menginvasi sinus vena, perlu

dilakukan radioterapi dini, reseksi bedah dan observasi. Tidak jelas apakah SRT atau SRS harus digunakan untuk meningioma atipikal. Ada banyak faktor yang menentukan SRS atau SRT dalam pengobatan meningioma. Faktor fisik (ukuran tumor, margin, dosis optimal), faktor biologis (histologi tumor metastasis, penggunaan obat sistemik) dan faktor klinis (harapan hidup, komplikasi) semuanya berperan dalam pengambilan keputusan. Sebuah penelitian menemukan bahwa pada 50 pasien dengan meningioma atipikal, waktu tindak lanjut rata-rata adalah 86 bulan. Dua puluh satu pasien (42%) menerima SRS. Tingkat kontrol lokal tumor selama 2 dan 5 tahun masing-masing adalah 91 dan 88%. Dua puluh sembilan pasien (58%) menerima SRT. Tingkat kontrol lokal tumor selama 2 dan 5 tahun adalah 71 dan 69%, masing-masing. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara SRS dan SRT. Dibandingkan dengan terapi radiasi foton, terapi radiasi proton dan neutron dapat menyinari target dengan lebih akurat dan sangat mengurangi toksisitas radiasi terhadap jaringan normal di sekitarnya, tetapi masih dalam tahap pengembangan (Zhao *et al.*, 2020).

7.2 METODE, HASIL KAJIAN, DAN DISKUSI

Radiasi Untuk Pengobatan Meningioma

Terapi radiasi (RT) adalah satu-satunya perawatan standar nonbedah untuk meningioma. Namun, sampai saat ini bukti yang mendukung RT untuk meningioma sebagian besar terbatas pada data retrospektif institusi tunggal. Memang, pilihan radioterapi untuk meningioma beragam, dan tidak ada percobaan acak yang membandingkan modalitas RT yang berbeda. Akibatnya, teknik RT bersifat individual dan tergantung pada ukuran meningioma, kedekatan dengan struktur penting, dan radiasi sebelumnya ke lokasi yang sama. Terlepas dari ini, kontrol lokal yang sangat baik telah diamati mengikuti berbagai bentuk RT untuk meningioma, termasuk terapi radiasi sinar eksternal (EBRT), SRS, dan *brachytherapy* (Brastianos *et al.*, 2019).

Evolusi Peran Terapi Radiasi Untuk Meningioma

Pada 1950-an, Simpson awalnya mengusulkan bahwa EBRT dapat dipertimbangkan setelah STR. Namun, pada tahun 1960-an, beberapa peneliti melaporkan penyusutan tumor yang jarang terjadi setelah RT, dan hubungannya dengan kekhawatiran untuk meningioma yang diinduksi radiasi dan toksisitas lanjut, tidak jelas apakah RT memiliki peran untuk pasien dengan meningioma. Kemudian pada 1970-an dan 1980-an, seri retrospektif dengan tindak lanjut jangka panjang muncul dan menyimpulkan bahwa EBRT meningkatkan kontrol lokal untuk meningioma yang direseksi tidak lengkap dan berulang. Selanjutnya, pada 1990-an dan awal 2000-an, beberapa laporan menemukan pengendalian tumor yang sama efektifnya dengan EBRT primer untuk pengobatan di awal (Maclean, Fersht and Short, 2014; Zeng, Shi and Guo, 2019).

Evolusi Teknologi Terapi Radiasi

1. Terapi radiasi konformal tiga dimensi

Pada awal 1990-an, terapi radiasi konformal 3-dimensi (3D-CRT) diadopsi secara luas sebagai hasil dari kemajuan teknis penting pada CT dan kolimator. Pada 3D-CRT, medan radiasi dari setiap sinar datang dibentuk ke proyeksi volume target dalam pandangan mata sinar. Distribusi *fluence* pada bidang yang tegak lurus terhadap setiap sinar datang adalah homogen sehingga umumnya tidak mungkin untuk “menggambarkan dosis” titik panas atau dingin ke target. CRT tiga dimensi tetap menjadi pilihan pengobatan standar untuk meningioma, meskipun pendekatan yang lebih baru mungkin lebih cocok untuk target tidak beraturan dan/atau yang berdekatan dengan struktur penting. Metode yang lebih baru dan sangat tepat ini untuk memberikan radiasi fraksinasi konvensional juga tepat disebut sebagai terapi radiasi stereotaktik dalam literatur (Brastianos *et al.*, 2019).

2. Terapi radiasi termodulasi intensitas dan terapi busur termodulasi volumetrik

Mirip dengan 3D-CRT, terapi radiasi termodulasi intensitas (IMRT) mengacu pada EBRT dari arah sinar diskrit. Sinar perawatan mati saat *gantry* bergerak dari satu sudut ke sudut berikutnya, yang biasanya disebut sebagai “langkah-dan-tembak”. Kolimator *multileaf* memungkinkan setiap balok didiskritisasi menjadi balok-balok dan untuk distribusi *fluence* dalam bidang yang tegak lurus terhadap setiap balok datang dimodulasi. Tujuan selama optimasi adalah untuk menemukan peta fluence dari semua sinar insiden yang memberikan distribusi dosis yang diinginkan pada pasien (Brastianos *et al.*, 2019).

VMAT adalah perpanjangan dari IMRT di mana pancaran terus menyalakan sementara *gantry* berputar di sekitar pasien. Dengan memperlakukan lebih banyak sudut *gantry* di sektor busur daripada terbatas pada beberapa sudut pancaran diskrit, VMAT pada prinsipnya dapat memberikan distribusi dosis yang lebih sesuai daripada IMRT dan waktu perawatan dapat dipersingkat.

3. Terapi partikel

Pemakaian terapi partikel yang sedikit dibandingkan dengan terapi berbasis foton, seperti 3D-CRT, IMRT, dan VMAT karena ketersediaan yang luas. Namun, jumlah pusat pengobatan yang menawarkan terapi proton atau ion karbon di seluruh dunia telah meningkat secara signifikan dalam beberapa tahun terakhir. Pada prinsipnya, penyinaran meningioma dengan partikel lebih berat daripada foton berpotensi mengurangi toksisitas akhir pada penderita jangka panjang dengan menurunkan dosis hamburan ke jaringan normal yang berdekatan. Dalam praktiknya, terapi partikel tetap diselidiki dan merupakan subjek dari beberapa percobaan prospektif yang sedang berlangsung. Misalnya, UPCC 24309 (NCT01117844) adalah studi kelayakan/fase II radiasi proton untuk meningioma dan hemangioperisitomas derajat I-III WHO. Selanjutnya, studi fase I/II gabungan di Rumah Sakit Umum Massachusetts dan Pusat Kanker MD Anderson (NCT02693990) sedang mempelajari peningkatan

dosis dengan terapi proton untuk meningioma atipikal setelah STR dan meningioma anaplastik setelah reseksi sejauh mana. Dengan kemajuan terbaru dalam modulasi intensitas terapi proton, ada kemungkinan bahwa partikel berat dapat meningkatkan hasil, seperti untuk meningioma di dekat kelenjar pituitari (Brastianos *et al.*, 2019)

4. Delineasi Target Radiasi dan Dosis

Meningioma umumnya homogen, tumor ekstra-aksial dengan peningkatan hipervaskular *trailing* dari margin yang disebut ekor dural. Ekor dural biasanya terdiri atas jaringan hipervaskular jinak dan kecuali jika mengandung peningkatan nodular yang mencurigakan, mereka tidak perlu dimasukkan dalam target radiasi. WHO derajat I dan meningioma yang didefinisikan secara radiografis (diduga derajat I) biasanya diobati dengan dosis total 50-54 Gy dengan margin volume target klinis (CTV) 0-5 mm. Meningioma derajat I tidak dianggap infiltratif, dan hiperintensitas di sekitarnya lebih mungkin menunjukkan edema, yang seharusnya tidak dimasukkan dalam volume tumor kotor (GTV). Sebaliknya, meningioma WHO derajat II (atipikal) dan derajat III (anaplastik) biasanya diobati dengan 59,4-60 Gy dengan ekspansi anisotropik 10-20 mm GTV ke CTV yang menghormati hambatan anatomis terhadap pertumbuhan tumor, seperti tengkorak. Namun, hiperostosis atau invasi tulang langsung harus dimasukkan dalam GTV. Margin tambahan 3-5 mm umumnya digunakan untuk membuat volume target perencanaan dari CTV untuk semua meningioma, tergantung pada metode panduan gambar dan reproduktivitas perawatan (Brastianos *et al.*, 2019).

Hasil Terapi Radiasi

Beberapa penelitian retrospektif telah melaporkan hasil yang sangat baik dari EBRT sebagai terapi tambahan setelah STR dari WHO derajat I atau meningioma yang ditentukan secara radiografis. Selanjutnya, manfaat dari EBRT sebagai terapi definitif telah dilaporkan oleh pasien dengan meningioma yang tidak dapat dioperasi atau didiagnosis secara medis tidak dapat dioperasi

atau pasien memilih radiasi daripada operasi. Hasil yang dilaporkan dapat bervariasi tergantung pada era pengobatan, karakteristik tumor, dan gejala klinis tetapi secara keseluruhan mendukung paradigma pengobatan saat ini dengan EBRT. Pada review yang sangat baik, studi ini diringkas oleh Rogers et al., (Brastianos *et al.*, 2019).

1. Terapi radiasi setelah reseksi subtotal

Tingkat kekambuhan meningioma setelah STR lebih tinggi dibandingkan dengan GTR. GTR, yang memiliki tingkat kekambuhan Simpson I-III, 5-, 10-, dan 15-tahun adalah 7%, 20%, dan 32%, masing-masing. Sebaliknya, tingkat kekambuhan lokal dengan STR pada 5 tahun adalah 47%.⁴¹ Beberapa penelitian retrospektif menemukan tingkat kontrol lokal yang tinggi pada pasien yang diobati dengan EBRT setelah STR. Dalam hal itu, tingkat perkembangan 5 dan 10 tahun kurang dari 10% telah diamati dan tingkat kontrol lokal telah cenderung meningkat sejak tahun 1980-an, menunjukkan bahwa perbaikan dalam stratifikasi pasien, dan mungkin teknik EBRT, telah meningkatkan hasil. (Brastianos *et al.*, 2019)

2. Terapi radiasi sinar eksternal primer

Studi retrospektif EBRT primer untuk meningioma terdiri atas pasien dan tumor yang secara inheren berbeda dari yang dipilih untuk monoterapi bedah atau observasi. Misalnya, EBRT primer berguna untuk lokasi tumor tertentu di mana GTR tidak mungkin dilakukan tanpa menyebabkan morbiditas yang signifikan pada pasien, seperti meningioma selubung saraf optik. Misalnya, pada serangkaian 64 pasien dengan meningioma selubung saraf optik, 14 (22%) diobati dengan EBRT saja (40-55 Gy) tanpa kegagalan dan 86% dari pasien ini mengalami perbaikan atau penglihatan stabil dengan median tindak lanjut hingga 8,3 tahun. Pada seri lain, dari 101 pasien dengan dugaan meningioma dasar tengkorak WHO derajat I diobati dengan EBRT saja (65%) atau setelah STR (35%), kontrol lokal 5 tahun adalah 95% untuk semua pasien dengan median tindak lanjut 5 tahun. (Brastianos *et al.*, 2019)

3. Terapi radiasi sinar eksternal setelah reseksi meningioma atipikal atau anaplastik

Tumor derajat tinggi terdiri kurang dari seperempat dari meningioma, dan dengan demikian sejarah alami dan paradigma pengobatan yang optimal kurang jelas. Beberapa penelitian menemukan hasil yang serupa antara meningioma atipikal dan anaplastik, sementara yang lain menemukan tingkat kegagalan yang lebih tinggi secara signifikan kemudian hari. Kemanjuran EBRT adjuvan setelah reseksi meningioma derajat tinggi adalah subjek dari 2 studi prospektif yang telah mendekati akrual: *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 0539 (NCT00895622) dan EORTC 22042 (NCT00626730). Hasil klinis awal untuk kelompok risiko menengah dari RTOG 0539 baru-baru ini dilaporkan, terdiri atas 48 pasien yang dapat dievaluasi dengan tumor WHO derajat II yang baru didiagnosis dan direseksi lengkap atau tumor WHO derajat I berulang terlepas dari luasnya reseksi. Dengan waktu tindak lanjut rata-rata 3,7 tahun, kelangsungan hidup selama 3 tahun (PFS) adalah 94% setelah 3D-CRT atau IMRT, 54 Gy dalam 30 fraksi. Dua uji coba terkontrol acak fase III tambahan tetap terbuka untuk akrual: *Neuro-Oncology Research Group* (NRG) BN-003 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03180268>) dan Radiasi versus Observasi setelah reseksi bedah Percobaan Atipikal Meningioma (ROAM)/EORTC 1308 (<http://roam-trial.org.uk;ISRCTN71502099>), keduanya membandingkan operasi dan RT adjuvan dengan operasi saja pada status meningioma derajat II pasca GTR. Seperti dibahas di bawah, fitur molekuler sebagian besar belum dimasukkan ke dalam uji klinis pembedahan atau radiasi untuk meningioma. Dengan demikian, analisis subset sekunder mungkin diperlukan untuk mengidentifikasi subkelompok pasien yang memperoleh manfaat paling besar untuk intervensi adjuvan. Sehubungan dengan kriteria inklusi NRG BN-003 dan MEKAR/EORTC 1308, indeks pelabelan MIB-1 > 7% mengidentifikasi subpopulasi meningioma derajat II yang berisiko tinggi untuk kekambuhan lokal setelah GTR, dan oleh karena itu mungkin paling diuntungkan dari radiasi adjuvan. (Brastianos *et al.*, 2019)

4. *Stereotactic Radiosurgery*

SRS mengacu pada RT dosis per fraksi yang lebih tinggi yang diberikan dengan sistem lokalisasi 3D yang sangat presisi, biasanya dalam satu sesi. Meskipun bervariasi antar pusat, SRS fraksi tunggal umumnya dianggap layak untuk tumor dengan diameter kurang dari 3-4 cm dengan setidaknya 2 mm pemisahan dari struktur kritis seperti saraf optik dan chiasm untuk memungkinkan gradien dosis yang tajam (Gbr. 2). Mirip dengan penelitian EBRT primer, seri retrospektif dengan Gamma Knife, robot, dan SRS berbasis akselerator linier umumnya telah ditemukan untuk mencegah pertumbuhan meningioma derajat I. Meskipun sebagian besar meningioma tidak menyusut secara signifikan setelah pengobatan, perbaikan gejala dapat terjadi setelah EBRT dan SRS. (Brastianos *et al.*, 2019)

5. *Fractionated Radiosurgery Stereotactic*

Meningioma dapat menjadi target yang sulit untuk *radiosurgery* karena beberapa tumor, terutama yang melibatkan dasar tengkorak, memiliki kontur yang tidak teratur dan margin yang tidak jelas. Bahkan dengan jarak yang cukup dari struktur kritis, mungkin tidak bisa untuk menyelesaikan perawatan satu sesi di jumlah waktu yang normal. Dosis ablatif RT pada 2 hingga 5 perawatan memiliki beberapa sinonim dalam literatur: SRS terfraksinasi, RT stereotaktik, dan RT ablatif stereotaktik. (Brastianos *et al.*, 2019)

6. *Hasil Stereotactic Radiosurgery dan fraksinasi Stereotactic Radiosurgery*

Publikasi mengenai derajat I dan meningioma yang terdefinisi radiografi diobati dengan Gamma Knife *radiosurgery* diterbitkan, melaporkan hasil dari 5300 lesi dengan volume tumor median dari 4,8 cm³ pada 4656 pasien yang dirawat di 15 pusat berpartisipasi untuk median dosis marginal 14 Gy. Dengan median pencitraan tindak lanjut 5,3 tahun, tingkat PFS 5 dan 10 tahun adalah 95% dan 89%, masing-masing. Demikian pula, dalam serangkaian institusi tunggal dengan volume tumor rata-rata 2,5 cm³ dan resep dosis median dari 15 Gy, 5-tahun tingkat PFS dari dianggap jinak (97%)

dan secara patologis dikonfirmasi meningioma WHO derajat I (87%) yang sangat baik mengikuti Gamma Knife SRS tetapi suboptimal untuk tumor WHO derajat II (56%) dan III (47%). Selanjutnya, volume tumor yang lebih besar ($\geq 10 \text{ cm}^3$) berhubungan dengan PFS yang lebih buruk. Terdapat sedikit laporan yang menjelaskan hasil dari fraksinasi SRS untuk tumor yang tidak dapat menerima SRS. Dalam serangkaian 199 pasien dengan meningioma jinak atau diduga, (32%) tidak dianggap menjadi kandidat untuk SRS sesi tunggal karena adanya lesi lebih besar dari $13,5 \text{ cm}^3$ dan / atau lokasi dalam 3 mm dari jalur optik. Volume tumor rata-rata adalah $7,5 \text{ cm}^3$ dan resep dosis mulai 11-25 Gy dikirim antara 2 dan 5 fraksi sehari-hari. Dengan median tindak lanjut 2,5 tahun, PFS 5 tahun adalah 94%, dengan 7 pasien (3,5%) mengalami kerusakan neurologis. Terlepas dari jumlah fraksi, SRS untuk meningioma biasanya ditoleransi dengan baik, dengan toksisitas minimal yang sering terbatas pada kelelahan sementara. (Brastianos *et al.*, 2019)

7. *Brachytherapy*

Terdapat pilihan terbatas untuk pasien dengan meningioma atipikal atau anaplastik berulang setelah terapi radiasi sebelumnya di lokasi yang sama. Operasi berulang memberikan kontrol lokal yang buruk, tempat tidur operasi seringkali terlalu besar untuk SRS, dan manfaat terapi sistemik masih diselidiki. Reseksi diikuti oleh *brachytherapy* dosis rendah permanen adalah pilihan pengobatan yang baik pada populasi pasien dengan pilihan yang sangat terbatas, tetapi tingkat komplikasi yang relatif tinggi telah diamati pada pasien yang sulit diobati ini. Pengalaman terbesar dengan implan permanen I-125 pada saat reseksi meningioma atipikal atau ganas adalah pada studi yang terdiri atas 42 pasien, 85% di antaranya memiliki riwayat terapi radiasi sebelumnya, di mana waktu rata-rata untuk perkembangan adalah 11,4 bulan. Tingkat komplikasi keseluruhan tinggi dan diamati pada 17 pasien (40%), terdiri atas nekrosis radiasi (19%), kerusakan luka (14%), infeksi luka (7%), dan pseudomeningokel (5%). (Brastianos *et al.*, 2019)

8. Terapi Radionuklida

Seperti brakiterapi, terapi radionuklida reseptor peptida (PRRT) mungkin bermanfaat untuk meningioma progresif yang telah diobati sebelumnya. Reseptor somatostatin tipe IIA (SSTR) adalah penanda yang sangat spesifik untuk sel-sel meningioma yang tidak dinyatakan pada sistem saraf pusat, dengan pengecualian kelenjar pituitari. Jadi, tomografi emisi positron dengan ligan SSTR seperti DOTATATE dan DOTATOC terkonjugasi ke positron-emitter gallium-68 sedang diselidiki untuk tujuan diagnostik. Dalam analogi tumor neuroendokrin, ligan SSTR terkonjugasi DOTA terkait dengan -emitter lutetium-177 atau yttrium-90 cocok untuk PRRT, dan secara konsisten, meningioma dengan area ekspresi SSTR lebih tinggi yang terkait dengan pengambilan jejak dan respons klinis. (Brastianos *et al.*, 2019)

Terapi Radiasi (RT) telah menjadi pengobatan lini pertama untuk meningioma yang tidak dapat direseksi, seperti meningioma dasar tengkorak tertentu yang telah membungkus struktur neurovaskular. Dengan kurangnya data dari uji klinis terkontrol secara acak yang membandingkan RT yang berbeda untuk meningioma, sebagian besar data RT didasarkan pada studi retrospektif. Pada meningioma WHO derajat I setelah reseksi subtotal (Simpson IV, STR) atau meningioma kambuh yang sebelumnya direseksi, *stereotactic radiosurgery* (SRS) atau radioterapi fraksional (FRT) dapat dianjurkan. SRS (12-16 Gy fraksi tunggal) digunakan pada tumor kecil (diameter < 3 cm atau volume 10 cm³) dan FRT (50-55 Gy diberikan dalam 1,8-2,0 Gy per fraksi) digunakan ketika volume tumor tidak dapat diobati dengan fraksi tunggal. Bahkan setelah reseksi Simpson I, meningioma derajat II dan III WHO memiliki risiko tinggi untuk kambuh (30-40% dan 50-80% setelah 5 tahun, masing-masing). Oleh karena itu, RT adjuvan sering terpisah dari pengobatan awal setelah operasi pada meningioma derajat II dan III WHO, dengan FRT lebih disukai daripada SRS. Data untuk RT pada meningioma derajat II WHO setelah GTR masih belum jelas tetapi direkomendasikan bahwa WHO derajat II STR menerima FRT adjuvan (54-60 Gy diberikan

dalam 1,8-2,0 Gy per fraksi) dan WHO derajat III menerima FRT adjuvant (setidaknya 54 Gy diberikan dalam 1,8–2,0 Gy per fraksi), terlepas dari GTR atau STR.(Ogasawara, Philbrick and Adamson, 2021)

Pasien yang mengalami meningioma rekuren atau progresif yang tidak lagi berespon terhadap pembedahan atau radioterapi diobati dengan terapi sistemik. EANO menganggap penggunaan terapi sistemik sebagai eksperimental dengan hanya bukti level C, sehingga tidak ada rekomendasi khusus yang diberikan. *The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* merekomendasikan penggunaan alpha-IFN, agonis reseptor somatostatin, dan penghambat faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) untuk pengobatan meningioma, namun keberhasilannya sangat rendah. (Ogasawara, Philbrick and Adamson, 2021)

7.3 KESIMPULAN

Morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan meningioma derajat tinggi memotivasi perlunya paradigma terapeutik yang lebih baik untuk mengelola penyakit ini. Reseksi bedah adalah pengobatan awal yang lebih disukai. Ada banyak pilihan radioterapi ajuvan yang dapat diaplikasikan, memiliki manfaat, dan komplikasi terkait yang berbeda termasuk radioterapi sinar eksternal fraksinasi (foton atau terapi partikel), SRS, radioterapi stereotaktik hipofraksinasi, dan brakiterapi interstisial. Selain itu, radiasi definitif dapat dipertimbangkan pada pasien dengan kontraindikasi operasi. (Ogasawara, Philbrick and Adamson, 2021)

Meskipun terdapat keterbatasan penelitian prospektif, banyak seri retrospektif telah menunjukkan kontrol lokal dan manfaat kelangsungan hidup yang terkait dengan radioterapi ajuvan untuk meningioma WHO derajat III terlepas dari luasnya reseksi, dan meningioma WHO derajat II yang direseksi tidak lengkap. Juri masih belum mengetahui apakah radiasi ajuvan harus digunakan ketika GTR dicapai untuk meningioma grade II WHO. Hasil RTOG 0539, EORTC 22042, dan uji coba lain yang sedang berlangsung akan sangat penting dalam mengatasi masalah ini tetapi uji coba prospektif secara acak

pada akhirnya akan diperlukan untuk menjawab pertanyaan ini secara definitif. Selanjutnya, meningkatkan kemampuan kita untuk mengidentifikasi pasien mana sesuai kriteria grup histologis heterogen yang paling mungkin mendapat manfaat dari pengobatan adjuvan akan sangat penting untuk memaksimalkan efikasi, alokasi sumber daya, dan menghindari toksisitas terkait pengobatan yang tidak perlu. (Ogasawara, Philbrick and Adamson, 2021)

REFERENSI

- Brastianos, P. K., Galanis, E., Butowski, N., Chan, J. W., Dunn, I. F., Goldbrunner, R., et al. (2019) 'Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas', *Neuro-Oncology*, 21, pp. 118–131. doi: 10.1093/neuonc/noy136.
- Cahill, K. S. and Claus, E. B. (2011) 'Treatment and survival of patients with nonmalignant intracranial meningioma: Results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute - Clinical article', *Journal of Neurosurgery*, 115(2), pp. 259–267. doi: 10.3171/2011.3.JNS101748.
- Choy, W. C., Kim, W., Nagasawa, D., Stramotas, S., Yew, D., Gopen, Q., et al. (2011) 'The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments', *Neurosurgical Focus*, 30(5). doi: 10.3171/2011.2.FOCUS1116.
- Hwang, K. L., Hwang, W. L., Bussière, M. R. and Shih, H. A. (2017) 'The role of radiotherapy in the management of high-grade meningiomas', *Chinese Clinical Oncology*, 6(Suppl 1), pp. 1–11. doi: 10.21037/cco.2017.06.09.
- Maclean, J., Fersht, N. and Short, S. (2014) 'Controversies in Radiotherapy for Meningioma', *Clinical Oncology*. Elsevier Ltd, 26(1), pp. 51–64. doi: 10.1016/j.clon.2013.10.001.
- Ogasawara, C., Philbrick, B. D. and Adamson, D. C. (2021) 'Meningioma: A review of epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, and future directions', *Biomedicines*, 9(3). doi: 10.3390/biomedicines9030319.
- Wahyuhadi J, Pratama MFR, Wathoni RTZ, Basuki H. 2020. The Indonesian Central Nervous System Tumor Registry (Ina-CTR): 7 Years Result from Single Institution of Primary Brain Tumor Epidemiology. *Indonesian Journal of Neurosurgery*. Vol X. No.x

- Zeng, Q., Shi, F. and Guo, Z. (2019) 'Effectiveness of postoperative radiotherapy on atypical meningioma patients: A population-based study', *Frontiers in Oncology*, 9(JAN), pp. 1–6. doi: 10.3389/fonc.2019.00034.
- Zhao, L., Zhao, W., Hou, Y., Wen, C., Wang, J., Wu, P., et al. (2020) 'An Overview of Managements in Meningiomas', *Frontiers in Oncology*, 10(August), pp. 1–12. doi: 10.3389/fonc.2020.01523.

