

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Meningioma adalah neoplasma sel meningotelial, yang biasanya tumbuh pada permukaan bagian dalam durameter (1). Meningioma intrakranial adalah salah satu tumor intrakranial primer yang paling sering. Ini merupakan 10% -15% dari semua neoplasma otak di seluruh dunia. Tumor ini sebagian besar secara histologis jinak dan kurang dari 0,2% yang menimbulkan metastasis. Menurut *Central Brain Tumor Registry of the United States* (CBTRUS) terbaru, meningioma merupakan 37,1% dari semua tumor Sistem Saraf Pusat (SSP) dan 53,1% dari tumor SSP non maligna dalam tahun 2011 hingga 2015. Meningioma memiliki angka kejadian tertinggi, yaitu 8,33 per 100.000 orang per tahun dan diperkirakan terdapat 31.990 kasus baru pada tahun 2019 (2).

Berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (WHO) 2021 meningioma diklasifikasikan menjadi 3 yaitu grade I (*low grade*), II, III (*high grade*) dengan 15 sub tipe histologis. Sebagian besar meningioma merupakan tumor jinak dan dikategorikan sebagai *low grade* (3,4).

Meningioma meningoethelial adalah sub tipe yang paling sering diikuti oleh sub tipe fibrous dan transisi. Ketiga sub tipe ini menyumbang sekitar 80% dari semua meningioma yang oleh ahli radiologi diidentifikasi sebagai meningioma *low grade* (1). Sub tipe histologis meningioma yang dikaitkan dengan hasil klinis yang kurang baik dikategorikan oleh WHO sebagai meningioma *high grade* yang menunjukkan keganasan. Meningioma *high grade* ini dikaitkan dengan tingkat kekambuhan dan mortalitas yang tinggi, beberapa diantaranya dapat menunjukkan metastasis.

Keberhasilan reseksi total secara signifikan menurunkan tingkat kekambuhan dibandingkan dengan reseksi subtotal (4).

Rata-rata kelangsungan hidup bebas kekambuhan untuk meningioma *grade* II (*high grade*) adalah 11,5 tahun dan 2,7 tahun untuk meningioma *grade* III (*high grade*) (5). Meningioma *grade* III (*high grade*) atau meningioma anaplastik sangat ganas dengan perilaku agresif. Secara umum, neoplasma sistem saraf tidak dapat bermetastasis ke dalam tubuh karena sawar darah otak, tetapi meningioma anaplastik dapat bermetastasis karena meningioma cenderung terhubung ke pembuluh darah. Sel ganas dapat keluar ke aliran darah dan bermetastasis, diantaranya ke paru, oleh karenanya pemeriksaan patologi dini dapat membuka jalan menuju terapi yang lebih baik (4).

Pemeriksaan histopatologi masih merupakan kriteria standar dalam mendiagnosis tumor, tetapi tindakan biopsi untuk doagnostik tidak dianjurkan karena potensi risiko morbiditas dan mortalitas, serta tingkat kesalahan diagnosis mikroskopis dilaporkan 3-8%. Dengan demikian, diagnosis neuroimaging yang akurat sebelum tindakan bedah eksisi sangat diperlukan untuk perencanaan tata laksana meningioma (6).

MRI merupakan modalitas pilihan untuk diagnosis meningioma karena dapat memberikan diferensiasi kontras yang unggul dan memiliki kemampuan yang tinggi untuk membedakan antara lesi intra dan ekstra-aksial (7). Sensitifitas dan *Positive Predictive Value* (PPV), MRI dalam mendiagnosis tumor intrakranial sebesar 72,0-90,7 % dan 91,9-95,4 % (5).

Walaupun MRI konvensional dapat digunakan untuk diagnosis awal dan tindak lanjut meningioma (8), namun tidak dapat membedakan subtype atau *grading*

meningioma (9,10). Menggunakan Pencitraan *Diffusion Weighted Imaging* (DWI), *Diffusion Tensor Imaging* (DTI), perfusi MRI dan spektroskopi akan dapat memberi informasi tambahan dan memiliki potensi untuk mengkarakterisasi subtype meningioma (8,9).

Dynamic Contrast Enhanced- Magnetic Resonance Imaging (DCE- MRI) menggunakan metrik semikuantitatif dengan menganalisis *Time Intensity Curve* (TIC) dan MCER (*Maximum Contrast Enhancement Ratio*) dapat membedakan *Angiomatous meningioma* dan *Hemangiopericitoma* (6).

Apparent Diffusion Coefisient (ADC) *maps* merupakan analisa kuantitatif dari DWI dengan cara meletakkan *Region of Interest* (ROI) pada hasil gambaran yang terlihat restriktif atau hiperintens (11). DWI dan ADC *maps* mempunyai hubungan klinis yang saling mempengaruhi. Jaringan tumor mempunyai pergerakan yang restriksi ketika berada pada ruang ekstraseluler jika dibandingkan dengan jaringan yang normal, sehingga pada jaringan yang abnormal sinyal DWI menjadi tinggi, tetapi sinyal pada ADC *maps* menjadi rendah (11). DWI dengan perhitungan ADC, adalah teknik non-invasif untuk penilaian pra bedah serta untuk perencanaan terapi pada berbagai jenis tumor otak (7). Penelitian oleh Shazia Bano, 2013 menyebutkan bahwa DWI dapat meningkatkan kemampuan untuk membedakan meningioma jinak dari ganas (12). Sebagian besar tumor otak ganas memiliki selularitas yang lebih tinggi dan cenderung memiliki kemampuan difusi yang lebih terbatas dibandingkan dengan tumor otak jinak (13).

Penelitian sebelumnya dengan DCE- MRI menggunakan metrik semikuantitatif dengan menganalisis *Time Intensity Curve* (TIC) dan MCER (*Maximum Contrast*

Enhancement Ratio) dapat membedakan *Angiomatous meningioma* dan *Hemangiopericitoma* (6).

Penelitian ini dilakukan untuk membedakan grading meningioma dengan membandingkan dua karakteristik yaitu fisiologi jaringan melalui DCE Perfusion dengan menilai tipe TIC, *Simax*, *Tmax*, *Slope*, MCER dan difusi jaringan melalui DWI-ADC, penelitian seperti ini belum pernah dilaporkan.

Hasil penelitian ini diharapkan agar para spesialis radiologi dapat menggunakan pencitraan MRI sebagai acuan dalam menentukan *grading* meningioma, sehingga dapat membantu meningkatkan akurasi diagnosis dan tata laksana meningioma.

1.2 Rumusan Masalah

1. Adakah hubungan tipe TIC pada DCE-MR Perfusion dengan meningioma *low grade* dan *high grade*?
2. Adakah hubungan *SI_{max}* (*Maximum Signal Intensity*) dengan meningioma *low grade* dan *high grade*?
3. Adakah hubungan *T_{max}* (*Time Intensity Curve*) dengan meningioma *low grade* dan *high grade*?
4. Adakah hubungan nilai rata-rata *slope* dengan meningioma *low grade* dan *high grade*?
5. Adakah hubungan nilai MCER dengan meningioma *low grade* dan *high grade*?
6. Adakah hubungan nilai ADC dengan meningioma *low grade* dan *high grade*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Membuktikan adanya hubungan antara *Dynamic Contrast Enhanced* (DCE) - *Magnetic Resonance* (MR) *Perfusion* dan *Apparent Diffusion Coefisient* (ADC) dengan derajat histopatologi meningioma.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan adanya hubungan tipe *Time Intensity Curve* (TIC) pada DCE-MR *Perfusion* dengan *grading* meningioma
2. Membuktikan adanya hubungan nilai *Signal Intensity maximum* (SI_{max}) dengan *grading* meningioma
3. Membuktikan adanya hubungan *Time maximum* (T_{max}) dengan *grading* meningioma
4. Membuktikan adanya hubungan nilai rata-rata *slope* dengan *grading* meningioma.
5. Membuktikan adanya hubungan nilai *Maximum Contrast Enhancement Ratio* (MCER) dengan *grading* meningioma
6. Membuktikan adanya hubungan nilai *Apparent Diffusion Coefisient* (ADC) dengan *grading* meningioma.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat klinis

1. DCE MR *perfusion* dengan mengevaluasi tipe TIC, SI_{max}, T_{max}, *Slope* dan MCER dapat digunakan sebagai acuan dalam menentukan diagnosis serta karakteristik meningioma pada pemeriksaan MRI
2. DWI dengan ADC value dapat digunakan sebagai acuan untuk menentukan *grading* meningioma

3. Pemeriksaan MRI canggih menggunakan DCE MR perfusion dan ADC dapat dijadikan pertimbangan oleh spesialis radiologi dalam mengevaluasi meningioma agar dapat meningkatkan akurasi diagnosa meningioma
4. Memberikan informasi kepada klinisi untuk kepentingan penatalaksanaan dan evaluasi terapi meningioma.

1.4.2 Manfaat praktis

Pemeriksaan canggih MRI dengan DCE MR perfusion dan DWI, nilai ADC dapat menegaskan diagnosis meningioma yang tepat dan berguna untuk klinisi dalam menentukan tatalaksana operasi dan terapi selanjutnya.

1.4.3 Manfaat akademis

1. Memberikan tambahan referensi atau data hasil *Dinamic Contrast Enhanced* (DCE) – *Magnetic Resonance* (MR) Perfusion dan *Apparent Diffusion Coefisient* (ADC) pada berbagai kasus meningioma
2. Mengetahui kemungkinan perbedaan dengan penelitian yang sebelumnya
3. Sebagai acuan untuk penelitian berikutnya.

1.5 Tinjauan Pustaka dan Ruang Lingkup Penelitian

1.5.1 Meningioma

1.5.1.1 Definisi meningioma

Istilah meningioma pertama kali dipopulerkan oleh Harvey Cushing pada tahun 1922. Meningioma merupakan tumor jinak ekstra-aksial atau tumor yang terdapat di luar jaringan parenkim otak dan tumbuh dari sel-sel pembungkus arachnoid (*arachnoidcap cells*) diasosiasikan dengan *villi arachnoid* yang berada di sinus vena dural. Sel yang berasal dari lapisan luar arachnoid mater dan arachnoid villi ini

menunjukkan kemiripan sitologis yang menonjol dengan sel tumor meningioma (1).

Meningioma umumnya bersifat jinak dan pertumbuhannya lambat, namun dalam beberapa kasus meningioma dapat menunjukkan perilaku agresif, seperti invasi ke otak, duramater, atau tumbuh berdekatan dengan tulang dan berisiko terjadinya rekurensi (14).

1.5.1.2 Epidemiologi

Menurut laporan *Central Brain Tumor Registry of the United States* (CBTRUS) dari data tahun 2011 hingga 2015, meningioma termasuk 37,1% dari semua tumor SSP dan 53,1% tumor SSP non maligna dari 2011 hingga 2015. Meningioma memiliki angka kejadian tertinggi, yaitu 8,33 per 100.000 orang per tahun dan diperkirakan 31.990 kasus baru pada tahun 2019 (2).

Penelitian oleh Al-Feghali, dkk., 2018 menemukan antara 2004 dan 2009 insiden keseluruhan meningioma meningkat sebesar 4,6% setiap tahun, dan tetap stabil selama 2009-2015. Insiden dan tren meningioma bervariasi secara signifikan berdasarkan karakteristik demografis dan tumor. Temuan ini dapat dikaitkan dengan perubahan karakteristik populasi, penggunaan secara luas teknik diagnosis, perubahan klasifikasi tumor dan faktor risiko pada populasi Amerika Serikat (2).

1.5.1.3 Patogenesis

Penyebab pasti meningioma belum diketahui, tetapi beberapa penelitian mengaitkan dengan kondisi dan faktor risiko tertentu. Faktor seperti obesitas, alkoholisme, paparan radiasi pengion, radioterapi, dan faktor hormonal seperti paparan hormon eksogen, terapi penggantian hormon, penggunaan pil kontrasepsi oral, kontrasepsi suntik, dan kanker payudara dapat meningkatkan risiko kejadian meningioma. Meningioma mengekspresikan reseptor progesteron, estrogen, dan

androgen pada membran mereka. Reseptor progesteron dapat ditemukan pada 72% tumor. Insiden yang lebih tinggi pada wanita disebabkan oleh faktor hormonal. Insiden ini juga sangat terkait dengan sindrom genetik seperti neurofibromatosis tipe 2, penyakit von Hippel Lindau, neoplasia endokrin multipel tipe 1, Li-Fraumeni, penyakit Cowden, dan sindrom Gorlin (15).

Penelitian *genomic* menunjukkan minimal ada enam kelas mutasi yang berbeda dari meningioma, *genomic* yang berperan di antaranya: NF2 (neurofibromin 2), TRAF7 (*Tumor Necrosis Factor* [TNF] *receptor-associated factor* 7), *Kruppel-like factor 4* (KLF4), AKT1, *Smoothened* (SMO), *Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha* (PIK3CA), dan *RNA polymerase II subunit A* (POLR2). (16), (17)

Studi proteomik menunjukkan meningioma WHO *low grade* (*Typical meningioma*) menunjukkan profil *proteomic* yang berbeda dengan meningioma WHO grade II, *Atypical meningioma* (*high grade*) dan meningioma WHO grade III, *Malignant meningioma* (*high grade*). Variasi proteomik ini berguna untuk memprediksi hasil pengobatan pasien.

Galectin-3, *vimentin* dan *endoplasmin* menurun secara signifikan pada meningioma, sedangkan *40S ribosomal protein S12*, *glutathione S-transferase P*, dan *hypoxia up-regulated protein 1* meningkat signifikan pada meningioma ($p < 0,05$). (18,19)

Angiogenesis telah diakui memiliki peran penting sebagai mekanisme yang mengatur pertumbuhan dan penyebaran sel neoplastik dengan menginduksi suplai vaskular yang lebih efisien untuk tumor yang sedang tumbuh. Selama neoplasma hanya dipasok oleh pembuluh darah inang, tumor mempertahankan volume yang terbatas dan

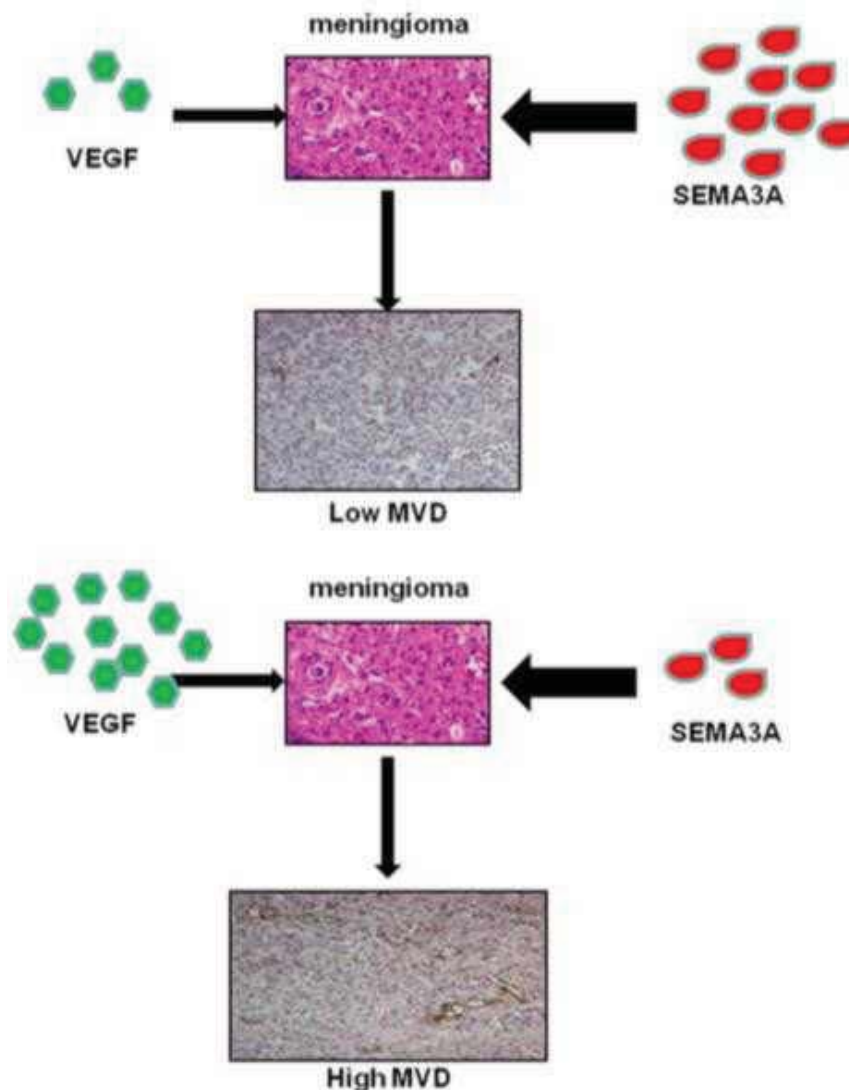
waktu penggandaan yang rendah, tetapi ketika sel neoplastik menginduksi pembentukan kapiler baru melalui sekresi faktor angiogenik, nutrisi yang disediakan oleh pembuluh yang baru terbentuk memungkinkan pertumbuhan yang lebih cepat, oleh karena itu neoplasma yang dapat menghasilkan faktor angiogenik memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk menyebar, menghasilkan metastasis dan relaps setelah terapi. Berdasarkan hal ini, angiogenesis dan nilai prognostiknya banyak dipelajari pada meningioma meskipun dengan hasil yang bertentangan, namun neoangiogenesis tampaknya berkorelasi dengan fraksi pertumbuhan, tingkat histologis dan kemampuan untuk menimbulkan tumor berulang (20).

Angiogenesis adalah proses *multistep* yang ditandai dengan pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya, yang terjadi dalam kondisi fisiologis seperti penyembuhan luka dan penyakit patologis seperti kanker. Pertumbuhan tumor membutuhkan pembentukan pembuluh darah baru untuk memastikan pasokan nutrisi dan oksigen yang konstan. Angiogenesis sangat penting dalam pertumbuhan tumor dan metastasis. Tumor hanya dapat tumbuh terbatas 1-2 mm³ berdasarkan batas difusi O₂ dalam jaringan (21). Angiogenesis mikrosirkulasi dengan komponen arteriol, kapiler dan venula dengan komposisi membran yang tidak komplis, sehingga hierarki normal hilang dan tidak terorganisir, dengan pembuluh darah yang tidak beraturan, berliku-liku, rapuh dan sangat permeabel (21).

Vaskular tumor memiliki sejumlah fitur patologis yang unik yang memungkinkan diferensiasi dari pembuluh darah yang sehat, termasuk lebih padat, berliku-liku, dan primitif, biasanya tidak memiliki lapisan, dengan aliran darah fungsional yang heterogen. Fitur ini sering menyebabkan hipoksia lingkungan mikro karena perfusi darah yang buruk, tekanan cairan interstitial yang tinggi, asidosis dan

pertumbuhan yang cepat. Hipoksia diakibatkan oleh penurunan kadar oksigen fisiologis dalam tumor. Selanjutnya oksigen yang berkurang juga merangsang produksi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), sitokin angiogenik, yang menginduksi pembentukan pembuluh darah tumor, dan juga memungkinkan sel-sel tumor menginvasi ke dalam mikrovaskular di sekitarnya dan kemudian masuk ke pembuluh darah yang sehat dalam sirkulasi sistematik dan mengakibatkan metastasis (20,22). Tumor yang tumbuh lambat dan relatif jinak cenderung menunjukkan morfologi vaskuler yang relatif teratur sedangkan tumor yang tumbuh cepat secara agresif menunjukkan beberapa morfologi vaskuler yang paling tidak teratur (14).

Neoangiogenesis telah dikorelasikan dengan agresivitas biologis dan perjalanan klinis yang merugikan dari beberapa neoplasia, tetapi peran prognostik pada meningioma tampaknya kontroversial. Meskipun demikian, jika dikuantifikasi secara memadai dengan penanda spesifik dan metode penilaian yang sesuai, angiogenesis tampaknya secara signifikan terkait dengan fraksi pertumbuhan yang tinggi, perkembangan rekurensi, dan kelangsungan hidup meningioma yang lebih pendek secara keseluruhan (20).



Gambar 1.1 Proses angiogenesis pada meningioma tergantung pada keseimbangan konsentrasi VEGF dan *semaphoring* 3 A (SEMA3A) (20).

Angiogenesis tergantung pada keseimbangan antara regulator angiogenik dan anti-angiogenik. VEGF telah terbukti memainkan peran penting dalam stimulasi angiogenesis melalui proses migrasi, proliferasi dan pembentukan tabung sel endotel. Peningkatan regulasi VEGF yang terjadi pada meningioma, menunjukkan perannya sebagai faktor pro-angiogenik yang bertanggung jawab untuk pembentukan edema pada tumor ini. Terlepas dari vaskularisasi yang lebih tinggi yang ditemukan pada tumor derajat tinggi, korelasi antara derajat histologis dan ekspresi VEGF pada meningioma tidak jelas. Beberapa penulis menemukan adanya peningkatan ekspresi VEGF pada

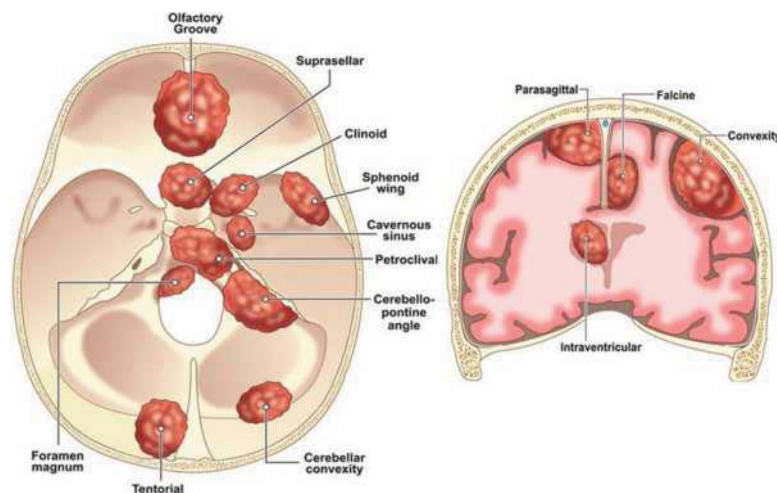
meningioma derajat tinggi, akan tetapi dapat juga sebaliknya. Juga terdapat laporan data kontradiktif pada nilai prognostik ekspresi VEGF terkait risiko kekambuhan tumor. Aktivitas pro-angiogenik VEGF dapat dilawan oleh faktor anti-angiogenik *semaphorin* 3A (SEMA3A). SEMA3A adalah protein pemandu akson yang termasuk dalam kelas 3 *semaphorin* (SEMA3), yang mengadakan aksi melalui pengikatan pada neuropilin-1 (NRP-1), sebuah protein yang awalnya diidentifikasi pada sel-sel saraf tetapi juga diekspresikan pada sel-sel endotel sebagai reseptor trans-membran. Pengikatan SEMA3A ke NRP-1 menyebabkan apoptosis dan penghambatan proliferasi sel endotel (20).

Neoangiogenesis pada meningioma mungkin diatur oleh keseimbangan konsentrasi VEGF dan SEMA3A di lingkungan mikro tumor, bukan oleh VEGF saja. Dengan demikian, neoangiogenesis akan diblokir atau dirangsang tergantung pada prevalensi VEGF atau SEMA3A. Dengan rasio tinggi antara VEGF dan SEMA3A dapat sebagai prediktor negatif kekambuhan (Gbr. 1.1).

1.5.1.4 Klasifikasi meningioma

Klasifikasi meningioma terbagi berdasarkan lokasi tumor, pola pertumbuhan dan histopatologi. Mayoritas meningioma ditemukan intrakranial, yaitu 85-90% daerah supratentorial sepanjang sinus vena dural, di daerah konveksitas (34,7%), parasagital (22,3%), dan daerah *sphenoid* (17,1%) (23). Ilustrasi lokasi intrakranial meningioma ditunjukkan pada gambar 1.2. Lokasi yang lebih jarang ditemukan pada selubung nervus optikus dan *cerebellopontine*. Meningioma juga dapat timbul ekstrakranial walaupun sangat jarang, yaitu pada dura spinalis, orbita, kavum nasi, glandula parotis, mediastinum dan paru (24).

Meningioma berdasarkan pola pertumbuhannya, terbagi dalam bentuk massa (*en masse*) dan pertumbuhan memanjang seperti karpet (*en plaque*). Bentuk *en masse* terdapat pada meningioma globular klasik, sedangkan bentuk *en plaque* terdapat pada tumor yang disertai abnormalitas dan pertumbuhan dalam tulang dan perlekatan dura yang luas (25).



Gambar 1.2 Ilustrasi lokasi pada meningioma intrakranial. Kiri : lokasi pada skull base, Kanan : lokasi pada konveksitas, falx, parasagittal dan intraventrikuler. Copyright LSU Health Sciences Center (24).

Menurut WHO, klasifikasi meningioma berdasarkan histopatologi dibagi 3 *grading* dengan resiko rekuren yang meningkat seiring dengan pertambahan *grading* (26).

1.5.1.4.1 Histopatologi

Meningioma *Grade I (Low Grade)* terdiri dari beberapa tipe, yaitu *meningotheial*, *psammomatous*, sekretori, fibroblastik, angiomatosa, *lymphoplasmacyte*, transitional, mikrokistik, dan metaplastik. Meningioma *Grade II (High Grade)* terdiri dari 3 tipe, yaitu *Clear cell*, *chordoid*, dan atipikal, sedangkan pada meningioma *Grade III (High Grade)* terdiri dari 3 tipe, yaitu *papillary*, *rhabdoid*, *anaplastic*.

Menurut WHO 2021 menekankan bahwa kriteria yang menentukan meningioma atipikal atau anaplastik ditambahkan molekuler biomarker yang diterapkan sejalan dengan cIMPACT, rhabdoid BAP 1 (3).

Tabel 1.1 *Grading* meningioma menurut WHO 2021 (3)

Grade WHO	Frekuensi	Fitur Patologis	Histologi	Tingkat Kekambuhan
Grade I (<i>low grade</i>)	80% - 90%	- Pleomorphic; angka mitosis sesekali, kekurangan kriteria anaplastik atau meningioma atipikal	Meningothelial, psammomatous, sekretori, fibroblastik, angiomatosa, lymphoplasmacyte, transitional, mikrokistik, metaplastik	7% - 20%
Grade II (<i>high grade</i>)	5% - 15%	> 4 angka mitosis per 10 bidang daya tinggi, tidari yang berikut: (a) peningkatan selularitas, (b). Sel-sel kecil dengan rasio N:C tinggi, neukleoli menonjol, (d) pertumbuhan seperti lembaran, (e) nekrosis, atau invasi otak	<i>Clear cell, chordoid</i> , atipikal	30% - 40%
Grade III (<i>high grade</i>)	1% - 3 %	>20 angka mitosis per 10 bidang daya tinggi atau fitur anaplastik	Papillary, rhabdoid, anaplastik	50% - 80%

Subtipe meningioma menurut WHO antara lain: (3)

Grade I (*low grade*): Meningioma ini tumbuh dengan lambat, jika tidak menimbulkan gejala, mungkin pertumbuhannya sangat baik jika diobservasi dengan MRI secara periodik. Jika tumor semakin berkembang, maka pada akhirnya dapat menimbulkan gejala, kemudian penatalaksanaan bedah dapat direkomendasikan. Kebanyakan meningioma *low grade* diterapi dengan tindakan bedah dan observasi yang kontinyu.

Grade II: Disebut sebagai meningioma atipikal. Jenis ini tumbuh lebih cepat dan mempunyai angka kekambuhan lebih tinggi dari pada rata-rata *grade* I. Pembedahan adalah penatalaksanaan awal pada tipe ini, dan biasanya membutuhkan terapi radiasi setelah pembedahan.

Grade III (*high grade*): Tumor jenis ini berkembang sangat agresif dan disebut meningioma malignant atau meningioma anaplastik. Insiden meningioma malignant terhitung kurang dari 1 % dari seluruh kejadian meningioma. Pembedahan adalah penatalaksanaan yang utama untuk *high grade* diikuti dengan terapi radiasi. Jika terjadi rekurensi tumor, dapat dilakukan kemoterapi

Jadi Grade II yang atipikal karena sifatnya yang tumbuh lebih cepat dan sering terjadi kekambuhan dalam penelitian ini dimasukkan ke dalam high grade

1.5.1.5 Gejala klinis

Gejala klinis meningioma terdiri dari 3 macam yaitu *True localizing sign*, *False localizing sign*, dan peningkatan tekanan intrakranial.

Tabel 1.2 Gejala Klinis Meningioma (14).

<i>True localizing sign</i>	Sesuai dengan lokasi meningioma: 1. Falx dan Parasagittal: Gangguan tingkat fungsi otak, seperti penalaran dan memori. Jika terletak di bagian tengah, kemungkinan akan menyebabkan kelemahan kaki/mati rasa atau kejang. 2. Konveksitas: Menyebabkan kejang, sakit kepala dan defisit neurologis. Misalnya pada konveksitas frontal sesuai dengan sindroma lobus frontalis: Perubahan perilaku, gangguan kognitif, gangguan emosi, gangguan kepribadian, defisit memori, gangguan cara berpikir (kemampuan abstraksi) 3. Sphenoid: Gangguan penglihatan, hilangnya sensasi di wajah atau mati rasa wajah dan kejang. 4. Olfactory groove: Kehilangan penciuman. Jika tumor tumbuh besar, gangguan penglihatan dapat terjadi karena kompresi saraf optik. 5. Suprasellar: Gangguan penglihatan karena kompresi saraf optik / kiasma. 6. Fossa Posterior: Gangguan pada wajah atau kehilangan pendengaran karena kompresi saraf kranial, gaya berjalan yang tidak stabil dan gangguan dengan koordinasi. 7. Intraventrikular: Dapat menghalangi aliran cairan serebrospinal, menghasilkan hidrosefalus obstruktif, berpotensi menyebabkan sakit kepala, pusing dan perubahan fungsi mental. 8. Intraorbital: Penekanan pada bola mata, menyebabkan mata yang menonjol dan potensi kehilangan penglihatan.
<i>False localizing sign</i>	Gejala tidak sesuai dengan lokasi tumor, misalnya: Dilatasi pupil ipsilateral dari lesi, ipsilateral oculomotor palsy, abduksen palsy unilateral/bilateral, hemiparesis ipsilateral lesi
Peningkatan tekanan intrakranial	Trias tekanan intrakranial meningkat: Nyeri kepala, muntah proyektil, papil edema Klinis trias Cushing: hipertensi, bradikardi, respirasi ireguler

1.5.1.6 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan meningioma tergantung dari lokasi, ukuran dan *grading* tumor. Penatalaksanaannya dapat berupa radiasi pembedahan, *radiosurgery*, dan embolisasi. Pembedahan merupakan terapi utama pada penatalaksanaan semua jenis meningioma. Terdapat dua tujuan utama dari pembedahan yaitu paliatif dan reseksi tumor. Tujuan dari reseksi meningioma adalah menentukan diagnosis definitif, mengurangi efek massa, dan meringankan gejala-gejala. Reseksi harus dilakukan sebersih mungkin agar memberikan hasil yang lebih baik dan menurunkan kejadian rekurensi. Reseksi yang dilakukan tidak hanya mengangkat seluruh tumor tetapi juga duramater sekitar tumor, dan tulang kranium apabila terlibat. Reseksi tumor pada *skull base* sering kali subtotal karena lokasi dan perlekatannya pada pembuluh darah (20).

Grading reseksi pada meningioma intracranial menurut Simpson (51):

- . Grade I: Reseksi total tumor, perlekatan dural dan tulang abnormal; tingkat kekambuhan 9 % dalam 10 tahun
- . Grade II: Reseksi total tumor, koagulasi dari perlekatan dura; tingkat kekambuhan 19% dalam 10 tahun
- . Grade III: Reseksi total tumor, tanpa reseksi atau koagulasi dari dura terkait, atau mungkin perluasan ekstradural (misalnya sinus yang terserang atau tulang yang hiperostotik) ; tingkat kekambuhan 29% dalam 10 tahun
- . Grade IV: Reseksi parsial tumor, tingkat kekambuhan 44% dalam 10 tahun
- . Grade V: Dekompresi sederhana dengan atau tanpa biopsy, tingkat kekambuhan 100% dalam 10 tahun

Penggunaan radioterapi sebagai pilihan penanganan meningioma semakin sering dipakai, karena memberikan manfaat secara klinis pada banyak serial kasus yaitu baik berupa regresi ataupun berhentinya pertumbuhan tumor. Tetapi radioterapi disarankan sebagai terapi adjuvan pada reseksi inkomplit, tumor rekuren dan atau *grade* tinggi, serta sebagai terapi utama pada beberapa kasus seperti meningioma saraf optik dan beberapa tumor yang tidak dapat direseksi. Radioterapi menggunakan *External beam irradiation* dengan 4500-6000 cGy dilaporkan efektif sebagai kelanjutan pasca terapi reseksi subtotal, juga dapat kasus rekurensi baik yang didahului dengan operasi sebelumnya ataupun tidak (24).

Modalitas kemoterapi dengan regimen antineoplasma masih belum banyak diketahui efikasinya untuk terapi meningioma jinak maupun maligna. Kemoterapi sebagai terapi ajuvan untuk rekuren meningioma atipikal atau jinak baru sedikit sekali diaplikasikan pada pasien, demikian juga terapi menggunakan regimen kemoterapi (baik intravena atau intraarterial *cis-platinum*, *decarbazine* dan *adriamycin* menunjukkan hasil yang kurang memuaskan (27).

1.5.1.7 Prognosis

Prognosis meningioma pada umumnya sangat baik, karena sebagian besar bersifat jinak, tumbuh lambat dan terbatas tegas sehingga pengangkatan tumor yang sempurna akan memberikan penyembuhan yang permanen, namun pada 10- 15% kasus, resiko kekambuhan tumor ini tinggi bahkan setelah dilakukan reseksi komplit (26). Kasus kekambuhan tersebut umumnya membutuhkan reseksi ulang sehingga menyebabkan peningkatan resiko morbiditas dan mortalitas (28).

1.5.2 *Imaging* pada Meningioma

Pemeriksaan penunjang radiologi pada meningioma dapat berupa foto x-ray, *CT-scan* kepala tanpa kontras diikuti dengan kontras, dan MRI. Pada foto x-ray kadang dapat ditemukan gambaran khas, hiperostosis, peningkatan vaskularisasi dan kalsifikasi. Hiperostosis adalah salah satu gambaran mayor dari meningioma, dapat disertai erosi tulang dan dekstruksi sinus sphenoidales, kalsifikasi dan lesi litik pada tulang tengkorak. Peningkatan vaskularisasi dapat terlihat dari pembesaran pembuluh darah meningen akibat dilatasi arteri meningen yang mensuplai darah ke tumor. Kalsifikasi terdapat pada 20-25% kasus yang dapat bersifat fokal maupun difus.

MRI merupakan pencitraan yang sangat baik untuk mengevaluasi meningioma. Karena dapat memperlihatkan massa pada lokasi tumor berada, T1WI (*T1-Weighted Image*) umumnya memberikan gambaran *isointense* sedangkan beberapa lainnya memberikan gambaran hipointens dibandingkan dengan *gray matter*. Meningioma pada T2WI umumnya menunjukkan gambaran *isointense* dengan beberapa yang *hyperintense* karena kandungan airnya yang tinggi terutama pada jenis meningothelial, yang hipervaskular, dan yang agresif (29). Pada angiografi umumnya meningioma merupakan tumor kaya pembuluh darah, dapat berupa gambaran “*spoke wheel appearance*”. Arteri dan kapiler dapat memperlihatkan gambaran vascular yang homogen dan prominen yang disebut dengan *mother and law phenomenon* (30). Pencitraan meningioma pada MRI biasanya dibuat dengan urutan pencitraan rutin dari *T1-weighted* dan *T2-weighted*, serta *T1-weighted* postkontras sudah cukup dalam membuat diagnosis, akan tetapi, membedakan subtype meningioma tipikal dari meningioma atipikal / ganas mungkin tidak dapat dilakukan dari MRI konvensional (31).

Advanced Imaging yang meliputi DWI disertai pengukuran ADC, DTI, MR perfusi, dan *Magnetic Resonance Spectroscopy* (MRS) dapat memberi informasi tambahan yang dapat membantu menyempurnakan diagnostik (31).

Tiga metode yang umum digunakan untuk mengukur MRI perfusi yaitu *Dynamic Susceptibility Contrast* (DSC), DCE, dan *Arterial Spin Labeling* (ASL). Baik DSC dan DCE membutuhkan pemberian kontras secara bolus intravena, sedangkan ASL dilakukan tanpa kontras. *Contrast Agent* MRI utama adalah gadolinium yang mampu diekskresikan lewat ginjal, dan tidak bersifat nefrotoksik. Alergi terhadap gadolinium jarang terjadi, namun gadolinium harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gagal ginjal karena resiko terjadinya *nephrogenic systemic fibrosis* (NSF) (32).

1.5.2.1 *Dynamic Contrast-Enhanced*

DCE menggunakan teknik pencitraan gema gradien. Seperti pencitraan DSC, DCE juga membutuhkan pemberian kontras media berbasis gadolinium. DCE memanfaatkan efek pemendekan T1 dari gadolinium, dan dapat diperoleh gambar T1W berulang-ulang selama interval sekitar 5-10 menit. Selama jangka waktu ini, kontras gadolinium terakumulasi dalam ruang ekstraseluler jaringan dengan kecepatan yang ditentukan oleh perfusi, permeabilitas kapiler, dan luas permukaan. Data gambar dapat dianalisis secara visual atau semikuantitatif dan kuantifikasi penuh (33).

Prinsip pemeriksaan dengan DCE MR Perfusion adalah memperoleh akuisisi gambar dasar sebelum kontras dan diikuti dengan seri gambar selanjutnya setelah kontras dimasukkan secara intravena. Kontras yang masuk melalui vaskuler dan jaringan akan ditangkap sebagai intensitas sinyal *non-linier* pada MRI. Perubahan temporal pada imaging dengan kontras akan memberikan hasil berupa kurva intensitas

waktu dan konsentrasi yang dapat dianalisis untuk menghitung parameter dengan rentang yang fisiologis. DCE MR *Perfusion* juga dapat menunjukkan status fungsional sistem pembuluh darah pada tumor dan jaringan sekitarnya. Parameter yang menggambarkan farmakokinetik di dua kompartemen yang dilalui oleh kontras media yaitu komponen intravaskuler dan ekstrasvaskuler. Saat *first-pass* kontras melalui sirkulasi (45-60 detik setelah injeksi), kontras akan dominan di intravaskuler dan dapat dilakukan evaluasi untuk perfusi (aliran darah atau *blood flow* tiap unit volume atau massa jaringan), *relative blood volume* (rBV) dan rata-rata waktu transit. Ketika subsekuen 2-10 menit akan didapatkan peningkatan kontras ke dalam ruang ekstrasvaskuler dan *imaging* selama *delayed phase* ini bisa digunakan untuk menilai permeabilitas vaskuler dan volume ekstrasvaskuler relatif (34).

DCE-MRI (*Dynamic Contrast Enhanced- Magnetic Resonance Imaging*), adalah metode pencitraan fisiologis dengan resolusi spasial yang rendah tetapi resolusi temporal sangat tinggi yang memungkinkan untuk mempelajari dinamika peningkatan kontras selama dan segera (*first-pass*) setelah masuknya kontras dalam jaringan. Menurut the *Nyquist theorem limit*, proses fisiologis harus disampel pada frekuensi dua kali peristiwa dinamis yang diukur. Pada fase segera setelah injeksi kontras (*first pass*), biasanya skitar kurang dari 6-10 detik, tingginya mikrovaskularisasi dan perfusi jaringan lesi menunjukkan *early enhancement*. Pada fase selanjutnya (*later phase*) skitar 2-3 menit, permeabilitas kapiler dan *enhancement interstitial space* dapat menunjukkan fase *plateau*, *washout*, atau *post arterial increase enhancement* (34,35) Peningkatan kontras yang lebih cepat pada DCE-MRI cocok untuk memvisualisasikan peningkatan vaskularisasi seperti permeabilitas kapiler dan tumor yang *viable*, sedangkan

peningkatan yang lebih lambat menunjukkan area vaskuler yang kurang seperti tumor yang tidak *viable*, nekrosis jaringan dan peradangan (32).

DCE-MRI juga membedakan edema reaktif dari *viable* tumor, karena *viable* tumor meningkat pada fase awal (*early*) sementara edema reaktif meningkat terlambat (*late*). DCE-MRI juga memiliki keuntungan tambahan menangkap fase arteri dan vena secara terpisah yang kadang-kadang sangat membantu dalam menggambarkan suplai vaskular ke tumor, informasi yang berguna bagi ahli bedah untuk tindakan operasi (34).

DCE-MRI merupakan teknik menghitung parameter perfusi dan permeabilitas endothel dengan menggunakan bahan kontras *gadolinium*. Keuntungan dari DCE-MRI adalah bahwa teknologi tersebut menghindari radiasi pengion dan oleh karena itu dapat diulang tanpa mengkhawatirkan konsekuensi terkait radiasi. Hubungan antara konsentrasi kontras dan sinyal dalam MRI juga tidak linier, dengan sensitivitas yang lebih besar pada tingkat kontras yang lebih rendah, sehingga memberikan DCE-MRI sensitivitas yang lebih besar (34).

a. Prinsip teknis DCE-MRI menghasilkan TIC

Prinsip yang mendasari semua variasi studi DCE-MRI sederhana yaitu ketika partikel paramagnetik masuk dan menyebar melalui jaringan, hal itu mengubah *signal intensity* (SI) dari jaringan tergantung pada penggabungan lokalnya (34).

Mekanisme yang mendasari pola peningkatan sinyal terlihat pada DCE-MRI termasuk variasi dalam aliran darah (*blood flow*) regional, kepadatan pembuluh darah proporsional, variasi regional dalam hematokrit, vaskularisasi proporsional dari pembuluh darah yang ada dan variasi permeabilitas luas permukaan endotel membran serta perbedaan konsentrasi yang ada antara plasma dan EES (36). Alasan untuk hubungan ini tampaknya adalah bahwa pertumbuhan tumor yang cepat hanya dapat

didukung dengan adanya angiogenesis yang sangat aktif dan tumor yang lebih agresif dikaitkan dengan peningkatan bukti kelainan mikrovaskulatur terkait angiogenesis. Atas dasar bukti histopatologis ini telah disarankan bahwa DCE-MRI juga dapat memberikan indeks independen aktivitas angiogenik dan karena itu bertindak sebagai indikator prognostik dalam berbagai jenis tumor, terutama dalam terapi antiangiogenik agent. Jelas, jika ini dibuktikan maka teknik non-invasif MRI akan memiliki keuntungan signifikan dibandingkan metode lain yang mengandalkan pengambilan sampel jaringan dan histopatologi sekunder (34,36).

b. Analisis data DCE-MRI

Masuknya kontras diikuti dengan pola *enhancement* pada jaringan tergantung pada berbagai faktor termasuk vaskularisasi, permeabilitas, dan luas permukaan kapiler perfusi, volume dan komposisi cairan ekstraseluler, *clearance* ginjal dan perfusi. Analisis data DCE dapat memberikan informasi berharga mengenai status vaskular dan perfusi (34,36).

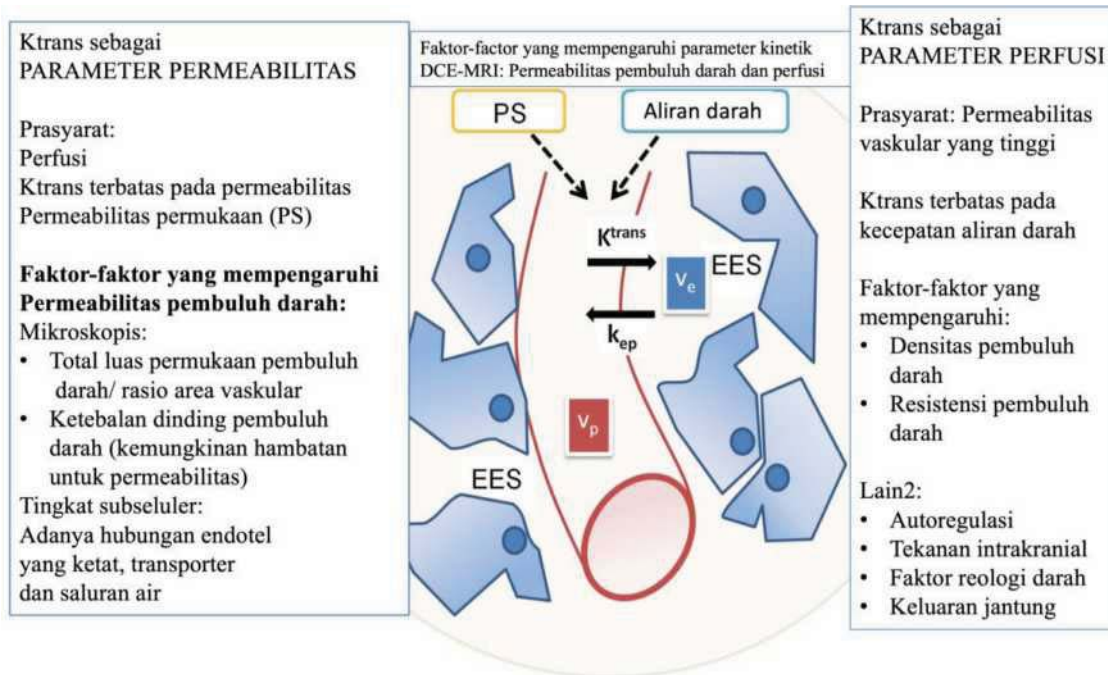
Analisis DCE-MRI dapat dilakukan secara kualitatif, semi-kuantitatif atau secara kuantitatif (dihitung dengan model farmakokinetik). Analisis secara kualitatif dapat langsung dinilai dari *visual enhancement* tumor pada fase-fase dalam DCE-MRI. Dalam analisis semi-kuantitatif, parameter bergantung pada pengaturan pengukuran yang langsung berasal dari TIC (34,36).

c. Analisis Kuantitatif

Model farmakokinetik memberikan pendekatan kuantitatif untuk menganalisis distribusi kontras gadolinium dalam kaitannya dengan permeabilitas kapiler jaringan, dan dapat menggambarkan keadaan mikrosirkulasi jaringan secara langsung. Pendekatan ini berguna untuk mengukur aliran darah tumor, tumor mikrovaskulatur,

dan permeabilitas kapiler telah diselidiki dan terbukti berpotensi bermanfaat. Pengukuran diperoleh dengan menerapkan model kompartemen yang memungkinkan beberapa parameter fisiologis diturunkan, termasuk konstanta transfer (K_{trans}), volume plasma (v_p) fraksional dan volume fraksional dari ruang ekstrasvaskular-ekstraseluler (v_e) jaringan, namun, DCE-MRI dengan pemodelan farmakokinetik telah terhambat oleh fakta bahwa itu relatif rumit dan membutuhkan *software* tertentu pasca-pemrosesan (34,36).

Tujuan dari analisis ini adalah untuk menggambarkan fenomena fisiologis yang mendasari dalam istilah matematika untuk memungkinkan estimasi parameter jaringan spesifik dari sinyal yang diukur, menghasilkan konstanta konsentrasi waktu. Variabel fisiologis mendasar yang mengatur pergerakan CA di endotel vaskular termasuk permeabilitas dinding pembuluh, luas permukaan pembuluh, aliran darah, rasio konsentrasi CA di endotelium serta fraksi volume intravaskuler dan ekstraseluler-ekstrasvaskuler (34,36)



Gambar 1.3 Faktor-faktor yang menentukan parameter kinetik DCE-MRI. DCE-MRI dipengaruhi oleh perfusi dan permeabilitas pembuluh darah. *Permeability surface area product* (SAP) didefinisikan sebagai luas total permukaan endotelium pembuluh darah, yang setara dengan rasio area vaskular dalam biopsi dan permeabilitas pembuluh. *Blood flow* ditentukan oleh faktor anatomi mikrovaskular dan faktor non-vaskular. Baik aliran darah dan PS berkontribusi pada *contrast agent efflux transfer constant* K^{trans} . DCE-MRI: *dynamic contrast-enhanced MRI*; EES: *extravascular-extracellular space*; k_{ep} : *contrast agent reflux transfer constant*; K^{trans} : *kinetic parameter transfer constant*; PS: *permeability-surface area product*; v_e : *extracellular-extravascular volume fraction*; v_p : *plasma volume fraction*. Pembuluh darah berwarna merah. Sel-sel dalam warna biru (37)

Tabel 1.3 Parameter analisis kuantitatif DCE-MRI

Symbol	Parameter	Unit
K^{trans}	Konstanta transfer volume (atau koefisien) antara plasma darah dan ruang ekstraseluler ekstraseluler (EES)	Min^{-1}
v_e	Volume EES per satuan volume jaringan	None (%)
k_{ep}^{**}	Konstanta laju antara EES dan plasma darah	Min^{-1}

$k_{\text{ep}}^{**} = K^{\text{trans}}/v_e$; DCE-MRI, dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging.

Penelitian sebelumnya menunjukkan peran potensial DCE-MRI khususnya model farmakokinetik dalam karakterisasi dan stratifikasi pra operasi meningioma (38). Penelitian lain yang serupa menyebutkan bahwa DCE-MRI dengan

metrik semikuantitatif dengan analisis TIC melalui MCER dapat membedakan Angiomatous meningioma dan Hemangiopericitoma (6)

d. Analisis Semikuantitatif

Metrik semikuantitatif sederhana diturunkan langsung dari kurva SI saja. Hal ini mudah untuk menghitung dan tidak memiliki persyaratan yang ketat dalam hal akuisisi data. Metrik yang sering digunakan tercantum pada Tabel 2.3

Tabel 1.4 Metrik Semikuantitatif Pada DCE-MRI (39)

<i>Semi-quantitative parameters</i>	
AUC	Area dibawah kurva intensitas waktu
<i>Relative signal intensity</i>	S_t / S_0
<i>Wash-in rate</i>	Kemiringan maksimum atau rata-rata dalam peningkatan awal
<i>Wash-out rate</i>	Kemiringan maksimum atau rata-rata dalam fase pencucian
<i>Peak enhancement ratio (PER)</i>	$(S_{\max} - S_0) / S_0$
<i>T_{max} or time to peak (TTP)</i>	Waktu dari kedatangan kontras ke puncak
<i>Maximum intensity-time ratio</i>	$PER/T_{\max}$

Tumor pada DCE-MR Perfusion menunjukkan peningkatan dini yang cepat diikuti oleh washout plateau atau cepat dibandingkan dengan jaringan normal. Ini disebabkan oleh neoangiogenesis yang terjadi terutama pada tumor ganas. Ada peningkatan serapan kontras pada fase awal (*first pass*) karena peningkatan pembuluh darah diikuti oleh *plateauing* karena penumpukan kontras dalam neovaskulatur dan tumor interstisial karena perubahan permeabilitas endotel (36).

TIC menunjukkan variasi vaskularisasi berdasarkan pola *enhancement*nya. Lesi ganas umumnya menunjukkan pola *early rapid enhancement* dan *slope* yang tinggi dibandingkan lesi jinak meskipun polanya tidak selalu spesifik (11).

DCE MR Perfusion selain mengevaluasi TIC secara semikuantitatif, juga dapat menghitung *slope* (peningkatan intensitas sinyal), dan metrik lainnya. Satu set ROI yang

mencakup seluruh area tumor mungkin tidak sesuai untuk mengevaluasi vaskularisasi dalam tumor karena perubahan intensitas pada seluruh tumor dapat dirata-ratakan (36).

ROI dalam jaringan tumor kemudian dipilih dengan tepat, sehingga hanya berisi komponen padat yang *enhanced* dan tidak termasuk komponen nekrotik atau jaringan normal di sekitarnya. Untuk mengevaluasi perfusi, ROI dengan ukuran yang identik diposisikan di tempat peningkatan tumor awal. Tidak ada metode standar tentang berapa seharusnya ukuran minimum dan maksimum diameter ROI pada penilaian TIC. TIC menunjukkan waktu dari kedatangan bolus CA pada *enhanced* tumor, maksimal *enhanced*, dan *slope enhanced*. Kurva dapat diklasifikasikan menjadi lima tipe (40) (Gambar 1.4) :

1. Tipe 1, *plateau* (terdapat pada lipoma or haematoma);
2. Tipe 2, *gradual enhancement* (terdapat pada tumor jinak atau pada infeksi)
3. Tipe 3, *rapid early enhancement* diikuti *plateau* (spesifisitas terbatas untuk karakterisasi tumor vaskular jinak, tumor desmoid, abses, beberapa tumor ganas)
4. Tipe 4, *rapid early enhancement* diikuti *washout* yang cepat (tumor dengan banyak vaskular dan ruang interstitial sempit termasuk beberapa tumor ganas)
5. Tipe 5, *rapid early enhancement* diikuti *washout* yang *slow gradual enhancement* (terdapat pada tumor setelah radioterapi atau kemoterapi dan tumor dengan kompartemen interstitial besar seperti tumor myxoid).

*Type I**Type II**Type III**Type IV**Type V*

Gambar 1.4 Klasifikasi untuk penilaian kualitatif kurva intensitas waktu: Tipe I, tidak ada peningkatan; tipe II, peningkatan bertahap; tipe III, peningkatan awal yang cepat diikuti oleh fase mendatar; tipe IV, peningkatan awal yang cepat diikuti oleh fase pengembalian; dan tipe V, peningkatan awal yang cepat diikuti oleh peningkatan akhir yang berkelanjutan (Rijswijk *et al.*, 2001)

Lesi ganas dengan vaskularisasi dan perfusi yang tinggi menunjukkan gambaran *early enhancement*, setelah itu fase tergantung pada permeabilitas kapiler dan *interstitial space*, pada lesi dengan *interstitial space* yang sangat sempit akan menunjukkan *washout* (5 detik) (tipe 4), pada interstitial relatif sempit menunjukkan plateau (2-3 menit) (tipe 3), dan pada lesi dengan sellularitas yang rendah dan *interstitial space* lebar menunjukkan *gradual increase* (tipe 5), tipe 5 ini dapat dijumpai pada lesi ganas *post adjuvant* kemoterapi maupun radiasi (32).

e. Parameter Persen Kemiringan (*Slope*) dan MCER pada TIC

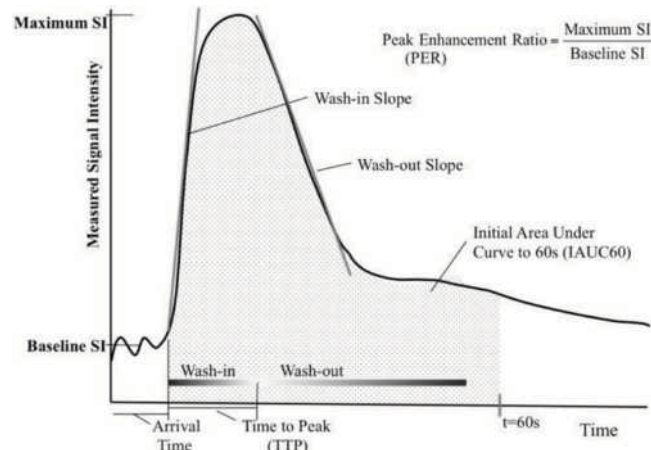
Analisis semikuantitatif juga dapat diterapkan dengan menggunakan metode *first-pass*. Metode *first-pass* mengasumsikan bahwa pola peningkatan dinamis yang diamati awal selama *first-pass* (*slope*) akan mewakili terutama kinetika CA dalam pembuluh darah, (sedangkan puncak TIC akan mencerminkan peningkatan yang dibuat oleh CA di kedua ruang ekstraseluler intravaskular dan ekstraseluler. Salah satu ukuran sederhana dari *initial uptake* CA adalah menghitung kemiringan yang mewakili persen peningkatan intensitas sinyal per waktu di atas nilai baseline. Kemiringan (*Slope*) penyerapan agen kontras awal diperoleh dengan menggunakan rumus sebagai berikut.

$$Slope = (SI_{max} - SI_{base}) / SI_{base} (T_{max}) \times 100\%$$

Nilai rata-rata *Slope* dari tiga ROI yang diatur di dalam tumor dihitung untuk heterogenitas vaskularisasi dalam tumor (35).

Maximum contrast enhancement ratio (MCER), adalah volume total akumulasi CA pada *Extracellular Extravascular Space* (EES), mencerminkan peningkatan maksimum antara perubahan intensitas sinyal tumor sebelum dan sesudah *enhancement*. MCER dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$MCER = (SI_{max} - SI_{base}) / SI_{base} \times 100 \%, (6).$$



Gambar 1.5 Ilustrasi perhitungan semikuantitatif pada DCE (39)

SI_{max} : *Signal Intensity Maximal*, yaitu intensitas sinyal yang ditunjukkan pada titik waktu T_{max}

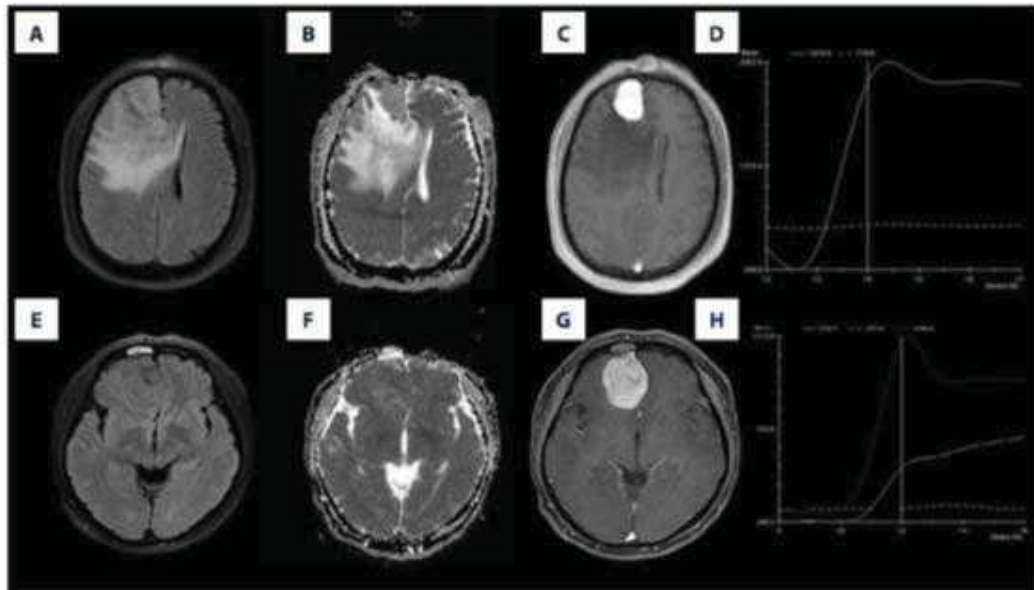
SI_{base} : Intensitas sinyal sebelum injeksi CA

T_{max} : Titik waktu maksimal intensity, yang merupakan titik waktu pertama dimana jumlah dari nilai dua *slope* berikutnya berkisar kurang dari 10 % permenit, atau titik waktu di mana SI/SI_{base} meningkat sedikitnya 3%

Parameter semikuantitatif melakukan mekanisme cermin fisiologis dan analisis berbasis sinyal kualitatif sangat berguna dan menunjukkan nilai diagnostik yang jelas di sejumlah bidang. Misalnya, dalam studi onkologis termasuk penilaian tumor angiogenesis pada muskuloskeletal (35). Penelitian pada tumor tulang dengan evaluasi DCE-MRI secara semikuantitatif melalui TIC mengevaluasi lesi dengan menentukan nilai kemiringannya (*slope*), yang dihitung dari persentase peningkatan intensitas sinyal di peningkatan kontras awal dari tumor persatuan waktu (35). Penelitian di RSUD Dr. Soetomo melakukan metode analisis pada tipe TIC dan parameter semikuantitatif nilai kemiringan (*slope*) pada tumor tulang, menemukan perbedaan signifikan antara tumor jinak dibandingkan dengan ganas. Belum ada data mengenai penerapan *slope* pada meningioma (41).

Penelitian lain mengevaluasi nilai ADC dan DCE-MRI dengan parameter semikuantitatif dengan menggunakan parameter TIC, *maximum signal intensity*

(SI_{max}), *time to maximum* (T_{max}), MCER, dan *early enhancement ratio* (EER) (Gambar 2.4) menyatakan bahwa MCER dan nilai ADC merupakan parameter yang dapat membantu membedakan diagnosis angiomatosis meningioma dan hemangiopericitoma (6).



Gambar 1.6 Contoh evaluasi TIC DCE-MRI pada kasus meningioma (6). Mengevaluasi nilai ADC dan DCE-MRI dengan parameter semikuantitatif dengan menggunakan parameter TIC, *maximum signal intensity* (SI_{max}), *time to maximum* (T_{max}), MCER, dan *early enhancement ratio* (EER)

1.5.2.2 *Diffusion Weighted-Imaging (DWI) dan Apparent Diffusion Coefisient*

(ADC)

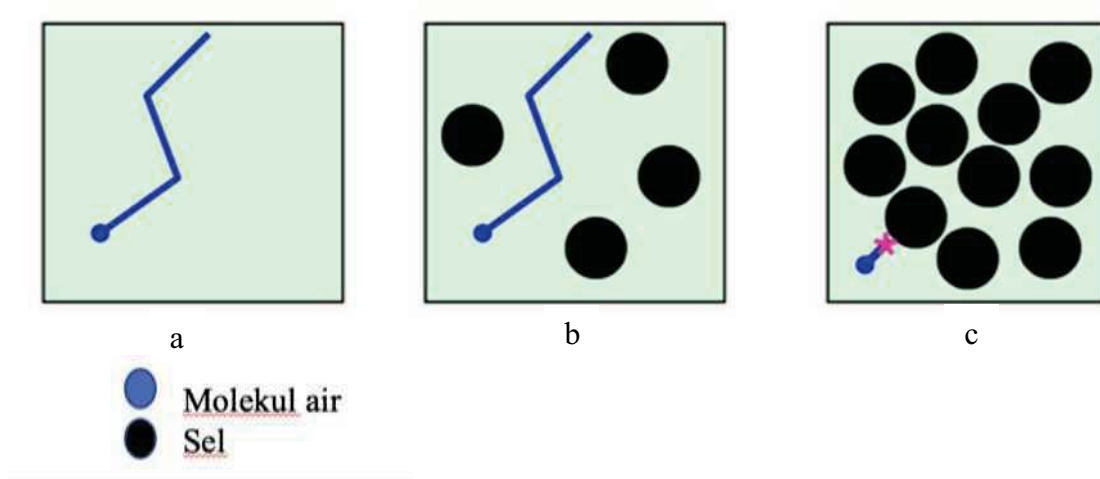
Tubuh manusia sekitar 60% -70% terdiri dari air. Cairan dalam jaringan mengalir baik secara "teratur" atau secara acak. Contoh gerakan "teratur" adalah darah yang mengalir melalui pembuluh di tubuh manusia atau zat terlarut yang bergerak di sepanjang gradien konsentrasi. Difusi adalah gerakan acak, yang dikenal sebagai gerak Brown, dari molekul yang digerakkan oleh energi panas atau termal molekul. Gerakan ini bersifat isotropik, yaitu tidak memiliki arah yang disukai dengan probabilitas yang

sama ke segala arah dalam medium yang homogen sempurna, tetapi dalam lingkungan tubuh manusia yang kompleks, air terbagi antara sel dan kompartemen ekstraseluler. Molekul air di lingkungan ekstraseluler mengalami difusi yang relatif bebas sedangkan molekul intraseluler menunjukkan difusi terbatas (*restricted diffusion*) yang relatif. Jaringan tubuh manusia yang berbeda memiliki karakteristik arsitektur seluler dan proporsi kompartemen intra dan ekstraseluler; dan karenanya memiliki sifat difusi yang khas. Proporsi relatif dari distribusi air antara kompartemen ini dipengaruhi oleh proses patologis. Keganasan tingkat tinggi dan jaringan infark akut, proporsi intraseluler meningkat, sehingga difusi menjadi relatif lebih terbatas. (32,42).

Pencitraan berbobot difusi memberikan informasi kualitatif dan kuantitatif tentang sifat difusi. Ini menambah dimensi baru pada pemeriksaan MRI dengan menambahkan informasi fungsional ke sebagian besar informasi anatomi yang dikumpulkan oleh urutan konvensional. Selama dua dekade, DWI telah digunakan untuk evaluasi penyakit intrakranial, seperti trauma serebrovaskular, epilepsi, depresi, demensia, dan neurotoksisitas. DWI telah terbukti mampu mendeteksi perubahan dini dalam otak sebelum morfologi kelainan dapat dilihat pada pencitraan MRI konvensional (32).

Difusi terbatas karena molekul air tidak dapat bergerak bebas di dalam jaringan dengan tingkat selularitas yang tinggi, pada membran sel yang masih utuh di mana ruang ekstraseluler terbatas, sebaliknya, gerakan molekul air lebih banyak difasilitasi atau kurang dibatasi dalam jaringan dengan tingkat selularitas rendah atau di mana membran sel telah rusak (Gambar 2.2) (43). Jaringan tumor mempunyai pergerakan yang restriksi ketika berada pada ruang ekstraseluler jika dibandingkan

dengan jaringan yang normal, sehingga pada jaringan yang abnormal sinyal DWI menjadi tinggi, tetapi sinyal pada ADC maps menjadi rendah (44).



Gambar 1.7. Ilustrasi difusi pada DWI-ADC (43). (a) Random Brownian (b) Difusi bebas, intensitas pada DWI rendah dan ADC meningkat, (c) Restriksi pada DWI intensitas pada DWI meningkat dan ADC menurun.

Gradien medan magnet yang digunakan untuk memberikan pembobotan difusi dapat bervariasi dalam amplitudo, durasi, dan jaraknya, yang secara bersama-sama direfleksikan oleh *b value* yang merupakan parameter untuk menginterpretasikan DWI secara kualitatif. *b value* menggambarkan parameter akuisisi dan memiliki satuan yang dinyatakan dalam square milimeter per detik. Untuk memaksimalkan visualisasi dan karakteristik suatu tumor maka diperlukan penekanan sinyal yang adekuat pada jaringan normal (43). Ketersediaan hard gradient pada sistem MRI menawarkan kesempatan untuk mempelajari difusi air otak manusia pada faktor *b* yang jauh lebih besar (>1000 square milimeter per detik). Gradien kumparan, mampu menghasilkan gradien medan magnet hingga 40 mT m^{-1} pada sistem MRI klinis yang beroperasi di 1,5 T, digunakan untuk mendemonstrasikan redaman difusi *biexponential* di otak manusia secara *in vivo*. (32)

DWI adalah teknik yang dapat diterima untuk mempelajari pergerakan molekul air pada jaringan. Kepadatan sel dan jenis jaringan memungkinkan adanya sinyal yang sangat berbeda. Tujuan utama dari teknik ini adalah untuk menentukan lokasi dan ukuran tumor dan juga mendeteksi infiltrasinya di jaringan otak. Banyak perhatian diberikan untuk identifikasi yang tepat dari perubahan reversibel tumor di jaringan otak normal, seperti edema dan translokasi. Teknik ini memungkinkan analisis kuantitatif dan kualitatif tingkat selularitas jaringan sel dan integritas membran sel yang telah banyak digunakan untuk pendeteksian tumor, penilaian karakterisasi tumor dan untuk memantau respons terhadap pengobatan. Mengukur nilai ADC sangat membantu, terutama ketika gambar T1 dan T2 tidak memberikan informasi diagnosis yang cukup karena menyediakan studi tentang fitur definitif jaringan (45). Nilai ADC merupakan rekonstruksi dari DWI, di mana untuk mendapatkan nilai ADC dilakukan dengan cara meletakkan 3 buah ROI berbentuk bulat ukuran 4-30 mm² pada tumor padat dan mengalami perubahan sinyal intensitas pada DWI dengan menghindari struktur vaskuler, parenkim otak normal dan tulang di sekitarnya dengan referensi pada MRI konvensional. Data mentah yang diperoleh kemudian ditransfer ke workstation MRI *software* tertentu (46)

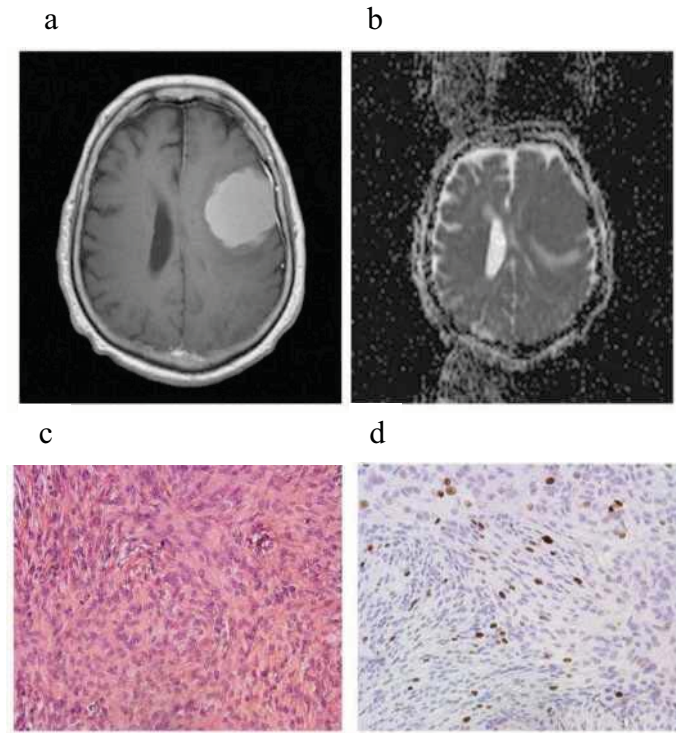
Jaringan normal yang mempunyai nilai ADC tinggi menunjukkan intensitas sinyal pada DWI rendah, sedangkan jaringan abnormal, mempunyai nilai ADC rendah dan intensitas sinyal DWI yang tinggi. Hal ini disebabkan karena pada jaringan abnormal molekul air di dalamnya tidak dapat bergerak secara bebas, oleh karena itu difusi menjadi restriksi ketika ditemukan kelainan atau patologi pada jaringan abnormal tersebut. Nilai ADC mencerminkan seberapa besar derajat penurunan intensitas sinyal terjadi dengan meningkatnya kekuatan gradien dalam ROI yang diletakkan pada hasil

gambaran yang terlihat restriktif atau hiperintens, dengan kecocokan *monoexponential* maka nilai minimum, maksimum, dan nilai rata-rata ADC dapat diukur secara kuantitatif berdasarkan pixel per pixel dengan menggunakan ROI pada saat *post processing*. Nilai ADC dinyatakan dalam 10^{-3} milimeter square per detik dan dirumuskan sebagai berikut (44,47).

Teknik DWI telah menjadi bagian penting dari MRI bagi pasien yang menderita tumor otak (45). Diagnosis banding tumor otak jinak dan ganas sangat penting, dan ini memudahkan untuk memilih strategi pengobatan tumor otak sebelum pembedahan, untuk perencanaan dan saat pembedahan serta evaluasi pengobatan (40). Penelitian menyebutkan bahwa DWI bersama dengan perhitungan ADC adalah teknik pilihan baru, non-invasif, dan andal untuk penilaian pra operasi dan untuk perencanaan pengobatan berbagai jenis tumor otak. Secara kuantitatif, redaman sinyal bergantung pada ADC secara eksponensial (12,46) Penelitian oleh Shazia Bano, 2013 menyebutkan bahwa DWI menggunakan nilai-b yang tinggi meningkatkan kemampuan untuk membedakan meningioma jinak dari maligna. DWI mungkin memainkan peran penting dalam evaluasi radiologi pra operasi dan pengenalan jenis ini untuk perawatan bedah yang tepat. Dimana mendapatkan rata-rata ADC meningioma ganas ($0,64 \pm 0,05$ dan $0,42 \pm 0,03$) secara signifikan lebih rendah ($p < 0,05$) dibandingkan dengan meningioma jinak ($1,04 \pm 0,12$ dan $0,80 \pm 0,07$) (Shazia Bano, 2013). Penelitian lain menyebutkan nilai *cut off* ADC $0,85 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ dapat membedakan *low grade* meningioma dengan *high grade* meningioma (13,48).

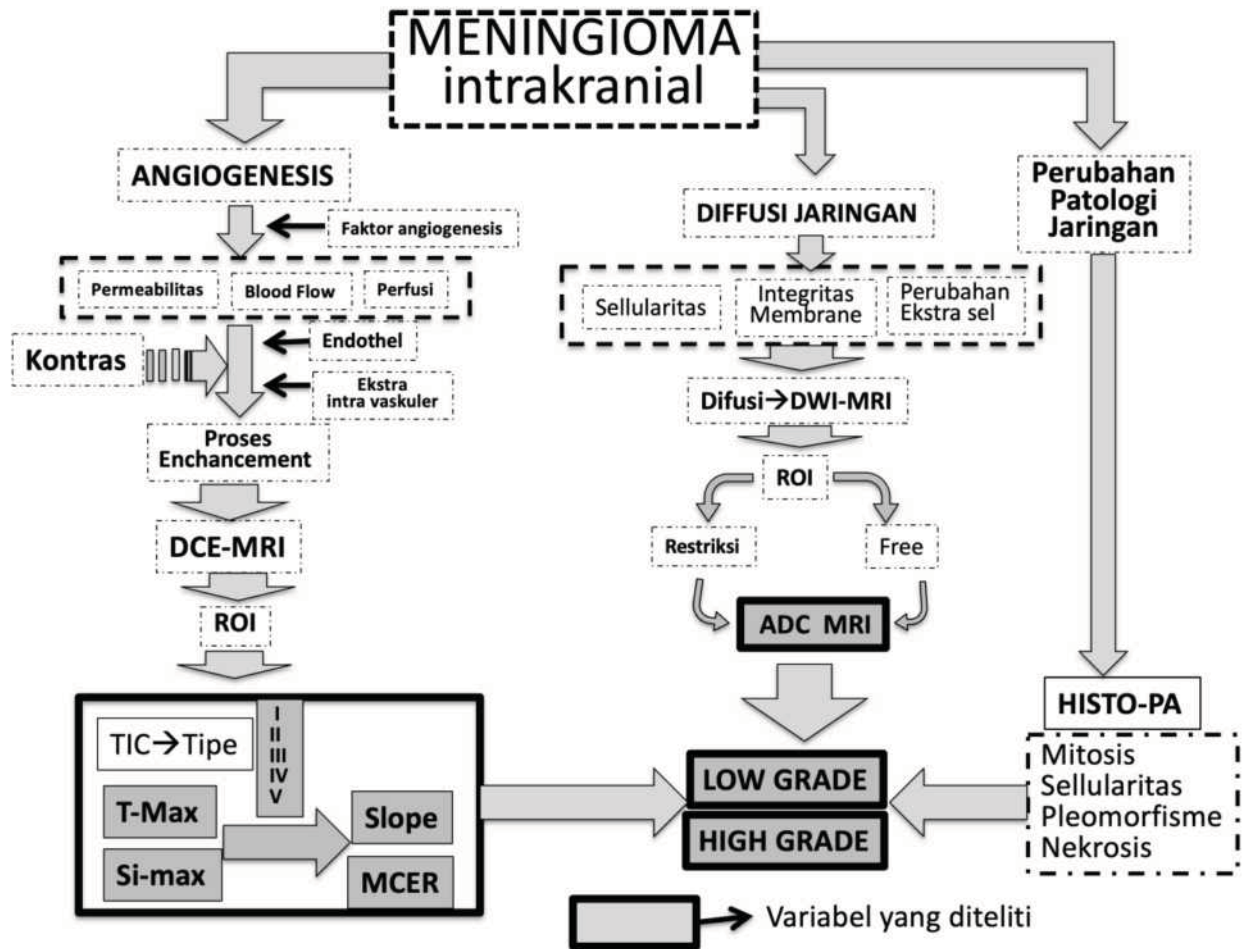
Perbedaan nilai *cut off* dapat dikarenakan nilai b yang berbeda, area pengukuran yang berbeda (bagian perifer atau pusat tumor), dan metode pengukuran yang berbeda (ADC minimum, ADC rata-rata, atau ADC yang dinormalisasi) (49), oleh

karena itu, penelitian ini menggunakan b-value yang sama, dan untuk meneliti apakah nilai rata-rata ADC dapat memprediksi tipe meningioma berdasarkan histopatologi yang berbeda.



Gambar 1.8 Contoh MRI dan temuan patologi pada meningioma grade II (*high grade*). (a) Gambar T1W paska kontras yang menunjukkan tumor besar dengan peningkatan yang sangat homogen. (b) ADC map tumor. Nilai ADC $0.83 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$; ADCmin adalah $0.72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$. (c) Temuan histologis setelah reseksi bedah (pewarnaan hematoksilin dan eosin). Jumlah sel 1108. (d) Pewarnaan imunohistokimia (MIB-1 antibodi monoklonal). Indeks Ki-67 = 18%. (48).

1.6 Kerangka konseptual



Gambar 1.9 Kerangka konseptual

Meningioma secara histopatologi dibagi menjadi meningioma WHO *grade* I (*low grade*), meningioma WHO *grade* II (*high grade*) dan meningioma WHO *grade* III (*high grade*). Meningioma WHO *low grade* mempunyai 9 subtype: *Meningothelial*, *fibrous*, *transitional*, *psammomatous*, *angiomatic*, *microcystic*, *secretory*, *lymphoplasmacyte-rich* dan *metaplastic*, meningioma WHO *grade* II (*high grade*) mempunyai 3 subtype: *Chordoid*, *Clear cell* dan *atypical*, dan meningioma WHO *grade* III (*high grade*) mempunyai 3 subtype: *Papillary*, *rhomboid* dan *anaplastic*. Meningioma WHO *high grade* secara genomik menunjukkan kehilangan kromosom 1p, 6q, 9p, 10, 14q, 18q, dan 19q (50).

Angiogenesis adalah langkah penting dalam pertumbuhan tumor dan metastasis, tumor hanya dapat tumbuh dengan diameter 2–3 mm berdasarkan batas difusi O₂ dalam jaringan. Perkembangan tumor primer dan metastasis membutuhkan pembentukan pembuluh darah baru untuk memastikan pasokan nutrisi dan oksigen yang konstan. Sebagai akibat sel tumor tumbuh melebihi jarak difusi pembuluh darah terdekat, terjadi hipoksia yang disebabkan oleh penurunan kadar oksigen fisiologis dalam *mikroenvironment* tumor. Selanjutnya oksigen yang berkurang juga merangsang produksi faktor angiogenesis yang menginduksi pembentukan pembuluh darah tumor, dan juga memungkinkan sel-sel tumor untuk invasi ke dalam mikrovaskular di sekitarnya dan kemudian masuk ke pembuluh darah yang sehat dalam sirkulasi sistematis, yang dapat mengakibatkan metastasis (20).

Meningioma secara fisiologis dapat di evaluasi melalui pemeriksaan DCE MR *Perfusion*, menggunakan kontras yang disuntikkan melalui intravena. *Region of Interest* (ROI) dalam jaringan tumor dipilih dengan tepat, akan menghasilkan kurva *Time Intensity Curve* (TIC). *Dynamic Contrast Enhanced* (DCE) MR *Pefusion* memungkinkan untuk mempelajari dinamika masuknya kontras selama dan segera (*first-pass*) melalui sirkulasi (45-60 detik seteah injeksi), kontras dominan di intravaskuler biasanya sekitar 6-10 detik, karena tingginya mikrovaskularisasi dan perfusi jaringan tumor ganas menunjukkan *early enhancement* pada TIC, sedangkan pada tumor jinak area vaskular kurang sehingga menunjukkan *enhancement* yang lambat (tidak terjadi *early enhancement*) yang menunjukkan gradual atau *no enhancement* (35,38).

Diffusion Weigthed Imaging (DWI) adalah teknik yang mempelajari pergerakan molekul air pada jaringan. Kepadatan sel dan jenis jaringan memberikan sinyal yang

sangat berbeda. Teknik ini memungkinkan analisis tingkat selularitas jaringan sel dan integritas membran sel yang dapat dilihat dengan perubahan intensitas sinyal di DWI dan dapat dinilai secara kuantitatif dengan ADC (45). Nilai ADC mencerminkan seberapa besar derajat penurunan intensitas sinyal terjadi dengan meletakkan ROI di daerah yang terlihat restriktif atau hiperintens (47).

Dynamic Contrast-Enhanced (DCE) menggunakan teknik pencitraan gema gradien. Seperti pencitraan DSC, DCE juga membutuhkan pemberian kontras gadolinium. DCE menggunakan teknik pencitraan gema gradien seperti pencitraan DSC (33). DCE-MRI, adalah metode pencitraan fisiologis dengan resolusi spasial yang rendah tetapi resolusi temporal sangat tinggi yang memungkinkan untuk mempelajari dinamika peningkatan kontras selama dan segera (first-pass) setelah masuknya kontras dalam jaringan (34).

Nilai *Apparent Diffusion Coefisient* (ADC) merupakan rekonstruksi dari DWI, untuk mendapatkan nilai ADC dilakukan dengan cara meletakkan 3 buah ROI berbentuk bulat ukuran 4-30 mm² pada tumor padat dan yang mengalami perubahan sinyal intensitas pada DWI dengan menghindari struktur vaskuler, parenkim otak normal dan tulang di sekitarnya dengan referensi pada MRI konvensional. Data mentah yang diperoleh kemudian ditransfer ke workstation MRI software tertentu (46). Nilai ADC mencerminkan seberapa besar derajat penurunan intensitas sinyal terjadi dengan meningkatnya kekuatan gradien dalam ROI, dengan kecocokan *monoexponential* maka nilai minimum, maksimum, dan nilai rata-rata ADC dapat diukur secara kuantitatif berdasarkan pixel per pixel dengan menggunakan ROI pada saat post processing. Nilai ADC dinyatakan dalam 10⁻³ milimeter square per detik (44,47).

Penelitian ini akan mempelajari karakteristik tipe TIC, SI_{max}, T_{max}, *slope*, MCER, dan nilai ADC yang dikorelasikan dengan *grading* meningioma yang didapat dari hasil histopatologi jaringan tumor yang dieksisi.

1.6.1 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan tipe *Time Intensity Curve* (TIC) dengan *grading* meningioma.
2. Terdapat hubungan antara nilai SI_{max} dengan *grading* meningioma.
3. Terdapat hubungan antara nilai T_{max} dengan *grading* meningioma.
4. Terdapat hubungan nilai rata-rata *slope* dengan *grading* meningioma.
5. Terdapat hubungan nilai *Maximum Contrast Enhancement Ratio* (MCER) dengan *grading* meningioma.
6. Terdapat hubungan nilai *Apparent Diffusion Coefisient* (ADC) dengan *grading* meningioma.

1.6.2 Desain penelitian

Desain penelitian dengan metode *cross sectional retrospektif* antara Januari 2020 s/d 31 Desember 2021. Dilakukan analisis hasil pemeriksaan DCE-MR Perfusion dan ADC pasien meningioma di RSUD Dr. Soetomo yang telah dilakukan tindakan bedah. Kemudian data tersebut digolongkan menjadi meningioma *low grade* dan *high grade* berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi yang dimiliki.

1.6.3 Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di Instalasi Radiologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan menggunakan data DCE-MR Perfusion dan ADC pasien yang diambil selama periode 1 Oktober 2020 hingga 30 April 2021.

1.6.4 Populasi dan Sampel Penelitian

1.6.4.1 Populasi target dan terjangkau

Semua hasil pencitraan DCE-MRI dan ADC pasien meningioma yang telah dilakukan pemeriksaan dengan MRI 3 Tesla di RSUD Dr. Soetomo yang telah dilakukan tindakan operasi eksisi tumor pada periode 1 Januari 2020 hingga 31 Desember 2021.

1.6.4.2 Sampel penelitian

Subyek penelitian adalah total populasi terjangkau (*consecutive sampling*) periode 1 Januari 2020 hingga 31 Desember 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dan mendapat persetujuan etik (*ethical clearance*) dari Komite Etik Penelitian, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Penentuan besar sampel minimal dilakukan dengan menggunakan rumus untuk data kategorik yang berbentuk proporsi sebagai berikut:

Rumus besar sampel:

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

Keterangan :

- n = jumlah sampel minimal
- α = Kesalahan tipe I (menolak hipotesis H_0 yang benar). Pada penelitian ini digunakan $\alpha = 0,05$ atau Confidence Interval $(1-\alpha) = 95\%$
- $Z\alpha$ = Nilai Tabel Z untuk kesalahan tipe I. Nilai tabel Z untuk $\alpha = 0,05$ adalah 1,96
- p: proporsi maksimal = 0,5
- q: $1-p = 0,5$

- d: Presisi = 15 %
- Besar sampel minimal penelitian ini berdasarkan rumus diatas adalah 23 pemeriksaan DCE-MRI pada meningioma tipikal dan atipikal. Faktor koreksi 20%.

1.6.4.3 Kriteria inklusi

1. Kasus meningioma yang telah dilakukan pemeriksaan DCE-MR Perfusion dan DWI di Instalasi Radiologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya
2. Kasus tersebut sudah ditegakkan diagnosis histopatologis pasca operasi eksisi oleh seorang spesialis neuropatologi yang sudah berpengalaman lebih dari 10 tahun.

1.6.4.4 Kriteria eksklusi

1. Telah menjalani reseksi bedah atau terapi *neoadjuvant* sebelum di MRI.
2. Adanya artefak yang jelas yang mengaburkan hasil analisis DCE-MR Perfusi

1.6.5 Variabel Penelitian

1.6.5.1 Variabel terikat (*dependent*)

Hasil Histopatologi jaringan:

Low Grade (grade 1), High Grade (grade III), grade II dimasukkan menjadi High Grade.

1.6.5.2 Variabel bebas (*independent*)

Tipe TIC, Tmax, SImax, *Slope*, MCER dan ADC.

1.6.6 Instrumen Penelitian

Protokol pemeriksaan menggunakan MRI 3 Tesla merk Siemens Magnetom Skyra menggunakan sekuens T1 TSE, T2 TSE FatSat dan T1 TSE FatSat. Sekuen DWI dilakukan sebelum pemberian kontras. Kemudian dilakukan DCE dengan kontras pada

potongan axial. Agen kontras IV yang digunakan adalah *Gadoteric acid* 0,5 mmol/ml. Injeksi kontras dilakukan melalui vena antecubiti menggunakan manual injeksi. Dosis tunggal kontras (0,1 mmol / kg) dari gadolinium standar diberikan pada range kecepatan 3-3,5 ml / detik. Laju injeksi kontras dihitung sehingga keseluruhan periode pemberian dijaga konstan di antara pasien. Ini diikuti oleh suntikan sekitar 20 ml saline normal yang diberikan pada tingkat yang sama dengan kontras. Ini penting untuk mengosongkan pembuluh yang mengering dan untuk memastikan bahwa kontras memasuki sirkulasi sistemik sebagai bolus yang koheren. DCE-MRI dilakukan dengan menggunakan sekuen T1 TSE 3D dengan 30-40 irisan per slab, dengan ketebalan bervariasi sekitar 3-5mm, TR / TE 5,48 / 1,97 ms, FoV read 200, Fov Phase 100.

Pemeriksaan DWI dengan menilai ADC dilakukan sebelum injeksi kontras dengan menggunakan teknik SS-EPI dengan parameter: TR (4430-6640 ms), TE (55-76 ms), *b value* 50 dan 800 s/mm², FOV 200-325 mm², ukuran matriks (*voxel*) 115x128, ketebalan 5-6 mm dengan *interslice gap* 1,5 mm dan *Average* 1-2.

Interpretasi analisis semikuantitatif dan kuantitatif DCE-MRI dan nilai ADC dilakukan oleh konsultan neuroradiologi dan dilakukan secara *blind*. Khusus untuk penempatan ROI pada ADC *mapping* dilakukan pada potongan aksial dimana ROI berbentuk bulat atau oval dengan area minimum 10 mm² dan maksimum 55 mm² ditempatkan di area yang paling restriktif. Dilakukan setidaknya tiga kali pengukuran oleh masing-masing *intraobserver* pada daerah yang paling restriktif kemudian nilai dirata-ratakan. Penempatan ROI selalu dengan membandingkan DWI dan ADC *maps* dan mengacu pada MRI konvensional untuk menghindari kontaminasi dari jaringan berdekatan yang berbeda. Interpretasi analisis TIC dan ADC dilakukan oleh konsultan

neuroradiologi dan dilakukan secara *blind* tanpa mengetahui hasil pemeriksaan histopatologi jaringan tumor.

ROI ditempatkan pada jaringan yang tepat untuk mengurangi bias. ROI berbentuk bulat atau oval dan tidak ada referensi khusus untuk area minimum dan maksimum ROI. Akan tetapi untuk menjaga keseragaman ditetapkan ROI dengan area minimum 10 mm^2 dan maksimum 40 mm^2 . Dipilih 3 ROI pada masing-masing metode pada potongan axial kemudian nilai dihitung rata-rata dari hasil 3 ROI tersebut. Penempatan ROI pada DCE-MRI pada daerah yang paling *enhanced* dan selalu membandingkan dengan DWI- ADC dan mengacu pada MRI konvensional untuk menghindari kontaminasi dari jaringan berdekatan yang berbeda untuk menemukan posisi viable tumor yang tepat, menghindari daerah nekrosis, perdarahan dan jaringan normal disekitar tumor, sedangkan ROI pada ADC ditempatkan pada daerah yang paling restriktif. Hasil nilai dari ketiga ROI akan dihitung rata-rata dari masing-masing variabel.

1.6.7 Definisi operasional variabel penelitian

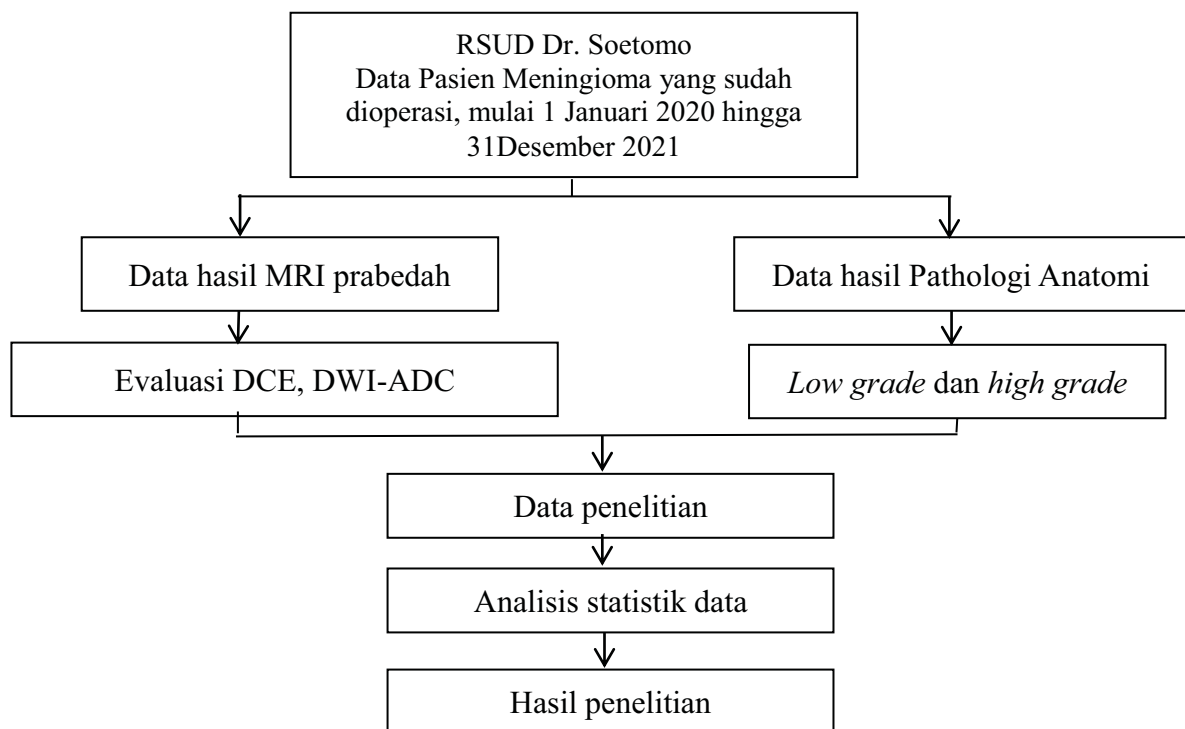
Tabel 1.5 Definisi operasional variabel penelitian

Variabel	Pengertian dan Cara pengukuran	Alat Ukur Instrumen	Skala	Ukuran Menggunakan
DCE dengan TIC	kurva intensitas waktu dari kedatangan bolus <i>contrast agent</i> pada tumor, maksimal <i>enhanced</i> , dan <i>slope enhanced</i> .	Didapat dari pemeriksaan dalam unit pencitraan MR (workstation) DCE-MRI melalui penempatan ROI.	Nominal	5 tipe TIC, tipe 1 pada jaringan normal, tipe 2 pada tumor jinak atau infeksi, tipe 3 pada tumor hipervaskuler bisa pada tumor jinak atau ganas, tipe 4 pada tumor ganas, dan tipe 5 pada tumor ganas pasca kemoterapi.
<i>Slope</i>	Nilai persentase peningkatan signal intensity dalam satuan waktu	Dihitung dari TIC dengan rumus $Slope = (SI_{max} - SI_{base}) / SI_{base} (T_{max}) \times 100$	Ratio	Lesi dengan peningkatan intensitas sinyal tinggi akan mempunyai <i>slope</i> yang besar, dalam satuan % / detik
MCER	Ukuran akumulasi total <i>contrast agent</i> dalam ruang tumor dan EES.	Dihitung dari TIC dengan rumus $MCER = (SI_{max} - SI_{base}) / SI_{base} \times 100 \%$	Ratio	Pada lesi yang menyerap <i>contrast agent</i> tinggi maka nilai MCER semakin besar, dalam satuan %.
ADC	kemiringan penurunan logaritmik intensitas sinyal antara dua atau lebih <i>b value</i> yang mencerminkan seberapa besar derajat penurunan intensitas sinyal terjadi dengan meningkatnya kekuatan gradien dalam ROI (<i>Region of Interest</i>) yang diberikan	Nilai ADC dihitung pada pixel-by-pixel dengan software yang tergabung dalam unit pencitraan MR (workstation) menggunakan ROI berbentuk bulat atau oval dengan ukuran minimum 10 mm ² dan maksimum 50mm ² ditempatkan diatas tiga bidang pada daerah solid yang mengalami perubahan intensitas sinyal pada DWI.	Ratio	Lesi yang mengalami restriksi pada DWI akan tampak terjadi penurunan intensitas sinyal pada ADC mapping dengan nilai ADC yang rendah, dalam satuan mm ² /detik.
ROI	Region of Interest, merupakan area sampel yang mewakili subyek	Area berbentuk bulat atau oval dengan ukuran minimum 10 mm ² dan maksimum 40 mm ² , ditempatkan di atas tiga bidang pada daerah solid yang mengalami perubahan intensitas signyal pada DWI	Ratio	Mouse computer dengan menggambarkan bulatan di area tumor pada MRI.
Histo-pathologi	Bahan eksisi tumor dilakukan pulasan hematoksilin eosin dengan dan atau tanpa pemeriksaan imunohistokimia	Mikroskop	Nominal	<i>Grade I (low grade)</i> dan <i>grade III (high grade)</i> <i>grade II</i> dalam penelitian ini dimasukkan menjadi <i>high grade</i>

sebagai
pemeriksaan baku
emas (*gold
standard*)

1.6.8 Alur Penelitian

Data klinis dan pencitraan diambil dari database pasien meningioma yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dilakukan pemeriksaan 45 teknik ASL, DCE – MRI dan DWI-ADC map pada pesawat MRI 3 Tesla merk Siemens Magnetom Skyra.



Gambar 1.10 Alur penelitian

1.6.9 Metode Pengumpulan, Penyajian dan Analisis Data

Data hasil pemeriksaan DCE-MRI, DWI-ADC *map* meningioma menghasilkan TIC, kemudian dihitung nilai rata-rata Tmax, SImax, *Slope*, MCER dan nilai ADC pada masing-masing kelompok meningioma, kemudian dari data tersebut serta hasil histopatologi yang terkumpul disusun dalam bentuk tabel. Dilakukan analisis secara

deskriptif rata-rata nilai SImax, Tmax, *Slope*, MCER dan nilai ADC pada *low grade* meningioma dan *high grade* meningioma berdasarkan gambaran hasil histopatologi.

Analisis statistik dengan melakukan uji signifikansi terhadap perbedaan SImax, Tmax, *Slope*, MCER dan ADC pada kelompok *low grade* meningioma dan *high grade* meningioma yang terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data dengan uji *Kolmogorove-Smirnov*. Jika data terdistribusi normal dilakukan uji analisis *t-test*, dan jika tidak terdistribusi normal, maka dilanjutkan dengan uji analisis non parametrik *Mann-Whitney U test*, kemudian dilanjutkan dengan analisis ROC untuk mendapatkan *cut off* nilai SImax, Tmax, *Slope*, MCER dan ADC pada meningioma yang dikategorikan *low grade* dan *high grade*, uji *chi square* untuk mengetahui korelasi SImax, Tmax, *Slope*, MCER dan ADC dengan *low grade* dan *high grade* meningioma, selanjutnya peneliti ingin mengetahui korelasi tipe TIC, SImax, Tmax, *Slope*, MCER dan nilai ADC dengan *low grade* dan *high grade* meningioma.

1.6.10 Jadwal penelitian

Tabel 1.6 Jadwal penelitian

Kegiatan	Waktu				
	Juni 2021	Juli 2021	Desember 2021	Januari 2022	Pebruari 2022
Proposal	✓				
Pengumpulan data		✓			
Pengolahan data			✓		
Penulisan laporan				✓	
Penyajian penelitian					✓

DAFTAR PUSTAKA

1. A. Kunimatsu, N. Kunimatsu, K. Kamiya, M. Katsura, H. Mori, and K. Ohtomo, "Variants of meningiomas: a review of imaging findings and clinical features," *Jpn. J. Radiol.*, vol. 34, no. 7, pp. 459–69, 2016, doi: 10.1007/s11604-016-0550-6.
2. K. Al-Feghali, L. Hilal, and C. Chung, "Review of Intracranial Meningiomas: An Update on Management from Diagnosis to Treatment," *Intern. Med. Rev.*, no. April, pp. 1–23, 2018, doi: 10.18103/imr.v4i3.697.
3. David N. Louis, Perry A., Pieter W., Daniel J Brat, IanA Cree, Dominique FB, *et al.*, "The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary," *Neuro. Oncol.*, vol. 23, no. 8, pp. 1231–51, 2021, doi: 10.1093/neuonc/noab106.
4. M. Shibuya, "Pathology and molecular genetics of meningioma: Recent advances," *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, vol. 55, no. 1, pp. 14–27, 2014, doi: 10.2176/nmc.ra.2014-0233.
5. Peng. F. Yan, Ling Y., Zhen Z., Adnan S., Lei Wang, Ting-Ting H., *et al.*, "Accuracy of conventional MRI for preoperative diagnosis of intracranial tumors: A single center report of 762 cases," *Int. J. Surg.*, vol. 36, pp. 109–17, 2016, doi: 10.1016/j.ijsu.2016.10.023.
6. C. Chen and C. P. Ren, "Value of apparent diffusion coefficient (ADC) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in differentially diagnosing angiomatous meningiomas and solitary fibrous tumors/hemangiopericytomas," *Med. Sci. Monit.*, vol. 25, pp. 5992–96, 2019, doi: 10.12659/MSM.915308.
7. J. Watts, G. Box, A. Galvin, P. Brochie, N. Trost, and T. Sutherland, "Magnetic resonance imaging of meningiomas: A pictorial review," *Insights Imaging*, vol. 5, no. 1, pp. 113–22, 2014, doi: 10.1007/s13244-013-0302-4.
8. M. Nowosielski, Norbert G., Sarah I., Philipp K., Andreas V D., Martin B., *et al.*, "Neuro-Oncology Diagnostic challenges in meningioma," vol. 19, no. May, pp. 1588–98, 2017, doi: 10.1093/neuonc/nox101.
9. B. Tamrazi, "Advanced Imaging of Cranial Meningiomas," *Physiol. Behav.*, vol. 27, no. 1, pp. 137–43, 2016, doi: 10.1016/j.nec.2015.11.004.Advanced.
10. Watanabe K., Kakeda S, Yamamoto J, Ide S, Ohnari N, Nishizawa S, Korogi Y, "Prediction of hard meningiomas: Quantitative evaluation based on the magnetic resonance signal intensity," *Acta radiol.*, vol. 57, no. 3, pp. 333–40, 2016, doi: 10.1177/0284185115578323.
11. E. Oh, Y. C. Yoon, J. H. Kim, and K. Kim, "Multiparametric approach with diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI: a comparison

- study for differentiating between benign and malignant bone lesions in adults,” *Clin. Radiol.*, vol. 72, no. 7, pp. 552–59, 2017, doi: 10.1016/j.crad.2017.02.017.
12. S. Bano, M. M. Waraich, M. A. Khan, S. A. Buzdar, and S. Manzur, “Diagnostic value of apparent diffusion coefficient for the accurate assessment and differentiation of intracranial meningiomas,” *Acta Radiol. Short Reports*, vol. 2, no. 7, p. 204798161351248, 2013, doi: 10.1177/2047981613512484.
 13. A. Surov *et al.*, “Use of Diffusion Weighted Imaging in Differentiating between Malignant and Benign Meningiomas. A Multicenter Analysis,” *World Neurosurg.*, vol. 88, pp. 598–602, 2016, doi: 10.1016/j.wneu.2015.10.049.
 14. S. Oya, S. H. Kim, B. Sade, and J. H. Lee, “The natural history of intracranial meningiomas: Clinical article,” *J. Neurosurg.*, vol. 114, no. 5, pp. 1250–56, 2011, doi: 10.3171/2010.12.JNS101623.
 15. R. A. Buerki, C. M. Horbinski, T. Kruser, P. M. Horowitz, C. D. James, and R. V. Lukas, “An overview of meningiomas,” *Futur. Oncol.*, vol. 14, no. 21, pp. 2161–77, 2018, doi: 10.2217/fon-2018-0006.
 16. W. L. Bi, Malak A, Peleg H, Pankaj K A, Yu M, Ayal A A, *et al.*, “Genomic landscape of intracranial meningiomas,” *J. Neurosurg.*, vol. 125, no. 3, pp. 525–35, 2016, doi: 10.3171/2015.6.JNS15591.
 17. Y. Mei, Wenya L B, Noah F, Greenwald, Nathalie Y, Agar, *et al.*, “Genomic profile of human meningioma cell lines,” *PLoS One*, vol. 12, no. 5, pp. 1–12, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0178322.
 18. M. D. Papaioannou, Ugljesa D, Jennifer K, Shirin K, Gelareh Z, Kenneth A, *et al.*, “Proteomic analysis of meningiomas reveals clinically distinct molecular patterns,” *Neuro. Oncol.*, vol. 21, no. 8, pp. 1028–38, 2019, doi: 10.1093/neuonc/noz084.
 19. J. Dunn, Sara F, Vikram S, Matthias F, David A. Hilton, Claire L. Adams, *et al.*, “Proteomic analysis discovers the differential expression of novel proteins and phosphoproteins in meningioma including NEK9, HK2 and SET and deregulation of RNA metabolism,” *EBioMedicine*, vol. 40, pp. 77–91, 2019, doi: 10.1016/j.ebiom.2018.12.048.
 20. V. Barresi, “Angiogenesis in meningiomas,” *Brain Tumor Pathol.*, vol. 28, no. 2, pp. 99–106, 2011, doi: 10.1007/s10014-010-0012-2.
 21. K. J. Reeves and N. J. Brown, *Tumor To Bone Metastasis*, Second Edi. Elsevier Inc., 2015.
 22. R. Lugano, M. Ramachandran, and A. Dimberg, “Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities,” *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 77, no. 9, pp. 1745–70, 2020, doi: 10.1007/s00018-019-03351-7.

23. Robert. M. Starke, James H N, Jessica R, Brian J W, Jonathan H S, Jesse S, *et al.*, “Gamma Knife surgery of meningiomas located in the posterior fossa: Factors predictive of outcome and remission: Clinical article,” *J. Neurosurg.*, vol. 114, no. 5, pp. 1399–1409, 2011, doi: 10.3171/2010.11.JNS101193.
24. R. Goldbrunner, Giuseppe M, Matthias P, Michael D J, Kita S, Emmanuel H, *et al.*, “EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas,” *Lancet Oncol.*, vol. 17, no. 9, pp. e383–e391, 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30321-7.
25. A. Talacchi, F. Corsini, and M. Gerosa, “Hyperostosing meningiomas of the cranial vault with and without tumor mass,” *Acta Neurochir. (Wien).*, vol. 153, no. 1, pp. 53–61, 2011, doi: 10.1007/s00701-010-0838-8.
26. J. Wiemels, M. Wrensch, and E. B. Claus, “Epidemiology and etiology of meningioma,” *J. Neurooncol.*, vol. 99, no. 3, pp. 307–314, 2010, doi: 10.1007/s11060-010-0386-3.
27. A. A. Moazzam, N. Wagle, and G. Zada, “Recent developments in chemotherapy for meningiomas: A review,” *Neurosurg. Focus*, vol. 35, no. 6, pp. 1–10, 2013, doi: 10.3171/2013.10.FOCUS13341.
28. K. Violaris, V. Katsarides, M. Karakyriou, and P. Sakellariou, “Surgical Outcome of Treating Grades II and III Meningiomas: A Report of 32 Cases,” *Neurosci. J.*, vol. 2013, pp. 1–4, 2013, doi: 10.1155/2013/706481.
29. D. Saloner, A. Uzelac, S. Hetts, A. Martin, and W. Dillon, “Modern meningioma imaging techniques,” *J. Neurooncol.*, vol. 99, no. 3, pp. 333–40, 2010, doi: 10.1007/s11060-010-0367-6.
30. R. Y. Huang, Wenya L B, Brent G, Timothy J K, Cristian L F, Nils O S, *et al.*, “Imaging and diagnostic advances for intracranial meningiomas,” *Neuro. Oncol.*, vol. 21, pp. 144–61, 2019, doi: 10.1093/neuonc/noy143.
31. B. Tamrazi, M. S. Shiroishi, and C. S. J. Liu, “Advanced Imaging of Intracranial Meningiomas,” *Neurosurg. Clin. N. Am.*, vol. 27, no. 2, pp. 137–43, 2016, doi: 10.1016/j.nec.2015.11.004.
32. M. Artzi, Gilad L, Guy N, Deborah T B, Felix B, Orna A, Dafna B B, “Optimization of DCE-MRI protocol for the assessment of patients with brain tumors,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 34, no. 9, p. 1242, 2016, doi: 10.1016/j.mri.2016.07.003.
33. A. Jackson, *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging*. 2020.
34. J. P. B. O’Connor, P. S. Tofts, K. A. Miles, L. M. Parkes, G. Thompson, and A. Jackson, “Dynamic contrast-enhanced imaging techniques: CT and MRI,” *Br. J.*

- Radiol.*, vol. 84, no. SPEC. ISSUE 2, 2011, doi: 10.1259/bjr/55166688.
35. F. M. Costa, C. Canella, and E. Gasparetto, "Advanced magnetic resonance imaging techniques in the evaluation of musculoskeletal tumors," *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 49, no. 6, pp. 1325–58, 2011, doi: 10.1016/j.rcl.2011.07.014.
 36. Y. Gordon, Sasan P, Matthias M E, Erick A, Tobias B, Marc A W, *et al.*, "Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: fundamentals and application to the evaluation of the peripheral perfusion.," *Cardiovasc. Diagn. Ther.*, vol. 4, no. 2, pp. 147–764, 2014, doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.03.01.
 37. V. C. Keil, Bogdan P, Gerrit H G, Kanishka H, Angeliki D, Matthias S, *et al.*, "Meningioma assessment: Kinetic parameters in dynamic contrast-enhanced MRI appear independent from microvascular anatomy and VEGF expression," *J. Neuroradiol.*, vol. 45, no. 4, pp. 242–48, 2018, doi: 10.1016/j.neurad.2018.01.050.
 38. S. Chidambaram, Susan C P, Michelle R, David J P, Benjamin L, Rajiv S M, *et al.*, "Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging perfusion characteristics in meningiomas treated with resection and adjuvant radiosurgery," *Neurosurg. Focus*, vol. 46, no. 6, p. E10, 2019, doi: 10.3171/2019.3.FOCUS1954.
 39. G. Petralia, Paul E S, Andrea A, Roberta A, Roberta C, Giulia C, *et al.*, "Dynamic contrast-enhanced MRI in oncology: how we do it," *Radiol. Medica*, vol. 125, no. 12, pp. 1288–1300, 2020, doi: 10.1007/s11547-020-01220-z.
 40. L. Bangiyev, Maria C R Espagnet, Robert Y, Timothy S, Edmond K, Kent F, *et al.*, "Adult Brain Tumor Imaging: State of the Art," *Semin. Roentgenol.*, vol. 49, no. 1, pp. 39–52, 2014, doi: 10.1053/j.ro.2013.11.001.
 41. V. U. Varidha, P. Rahardjo, and R. setiawati, "The Role of Dynamic Contrast Enhancement MR Imaging as A Modality to Differentiate between Benign and Malignant bone lesion," *Int. J. Res. Publ.*, vol. 57, no. 1, 2020, doi: 10.47119/ijrp100571720201346.
 42. F. Fornasa, "Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: What makes water run fast or slow?," *J. Clin. Imaging Sci.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–8, 2011, doi: 10.4103/2156-7514.81294.
 43. E. A. M. O'Flynn and N. M. deSouza, "Functional magnetic resonance: Biomarkers of response in breast cancer," *Breast Cancer Res.*, vol. 13, no. 1, 2011, doi: 10.1186/bcr2815.
 44. C. Utrilla Contreras, B. Marin Aguilera, N. M. Buitrago Sánchez, J. Graessner, and P. García Raya, "Difusion-Weighted MRI: from Brownian Motion to Head and Neck Tumor Characterization," *Int. J. Interact. Multimed. Artif. Intell.*, vol. 4, no. 5, p. 6, 2017, doi: 10.9781/ijimai.2017.451.

45. Z. Y. Sotoodeh, V. Sargazi, and A. J. K. abadi, "Diffusion-weighted MR Imaging and ADC map of Brain Tumors," *Ambient Sci.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–6, 2018, doi: 10.21276/ambi.2018.05.sp1.ga01.
46. W. F. H. Nur, W. Ferriastuti, and B. Soeprijanto, "The Correlation between Apparent Diffusion Coefficient Value on MRI and the Pathology Consistency of Meningioma," *Biomol. Heal. Sci. J.*, vol. 3, no. 2, p. 101, 2020, doi: 10.20473/bhsj.v3i2.22171.
47. T. K. Subhawong, M. A. Jacobs, and L. M. Fayad, "Insights into quantitative diffusion-weighted MRI for musculoskeletal tumor imaging," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 203, no. 3, pp. 560–72, 2014, doi: 10.2214/AJR.13.12165.
48. A. Surov, Sebastian G, Christian M, Julian P, Rolf P Spielmann, Andreas W, *et al.*, "Diffusion-weighted imaging in meningioma: Prediction of tumor grade and association with histopathological parameters," *Transl. Oncol.*, vol. 8, no. 6, pp. 517–23, 2015, doi: 10.1016/j.tranon.2015.11.012.
49. B. J. Lin, Kuan N C, Hung W K, Chin L, Wen C Tsai, Shao W F, *et al.*, "Correlation between magnetic resonance imaging grading and pathological grading in meningioma," *J. Neurosurg.*, vol. 121, no. 5, pp. 1201-08, 2014, doi: 10.3171/2014.7.JNS132359.
50. M. Karsy, Mohammed A Azab, Hussam A Al-Shaar, Jian G, Ilyas E, Randy L J, *et al.*, "Clinical potential of meningioma genomic insights: A practical review for neurosurgeons," *Neurosurg. Focus*, vol. 44, no. 6, pp. 1–7, 2018, doi: 10.3171/2018.2.FOCUS1849.
51. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20:22–29.