

DISERTASI

**HUBUNGAN ANTARA
PENCITRAAN *MAGNETIC RESONANCE* (MR)
DYNAMIC CONTRAST ENHANCED (DCE) *PERFUSION*
DAN *APPARENT DIFFUSION COEFISIENT* (ADC)
DENGAN *GRADING* HISTOPATOLOGI
PADA PASIEN MENINGIOMA INTRAKRANIAL**



SRI ANDREANI UTOMO

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**HUBUNGAN ANTARA
PENCITRAAN *MAGNETIC RESONANCE* (MR)
DYNAMIC CONTRAST ENHANCED (DCE) *PERFUSION*
DAN *APPARENT DIFFUSION COEFISIENT* (ADC)
DENGAN *GRADING* HISTOPATOLOGI
PADA PASIEN MENINGIOMA INTRAKRANIAL**

DISERTASI

Untuk Memperoleh Gelar Doktor
Dalam Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan
Dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Akhir
Tahap 2 (Terbuka)

Hari : Rabu
Tanggal : 23 November 2022
Pukul : 10.00 WIB

**Oleh:
SRI ANDREANI UTOMO
011927017323**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

HUBUNGAN ANTARA
PENCITRAAN *MAGNETIC RESONANCE* (MR)
DYNAMIC CONTRAST ENHANCED (DCE) *PERFUSION*
DAN *APPARENT DIFFUSION COEFISIENT* (ADC)
DENGAN *GRADING* HISTOPATOLOGI
PADA PASIEN MENINGIOMA INTRAKRANIAL

TELAH DISETUJUI

Pada Tanggal: 23 November 2022

Oleh

Promotor



Prof. Dr. Abdul Hafid Bajamal, dr., Sp.BS(K).
NIP. 194904082020046101

Kopromotor



Prof. Dr. Yuyun Yueniwati P.W., dr., M.Kes., Sp.Rad(K).
NIP. 196810311996012001

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Disertasi ini telah diuji dan dinilai

Oleh panitia penguji pada Ujian Tertutup (Tahap I)

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Pada tanggal 05 Oktober 2022

PANITIA PENGUJI DISERTASI

Ketua : Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.N(K)

Anggota : Prof. Dr. Abdul Hafid Bajamal, dr., Sp.BS(K)

Prof. Dr. Yuyun Yueniwati, dr., M.Kes., Sp.Rad(K)

Prof. Muhamad Thohar Arifin, MD. Ph.D. SpBS(K)

Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K)

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

Dr. H. Budi Utomo, dr., M.Kes

Dr. Anggraini Dwi Sensusiati, dr., Sp.Rad(K)

Diterbitkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 553/UN3.1.1/HK/2022
Tanggal : 05 Oktober 2022

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini saya:

Nama : Sri Andreani Utomo
NIM : 011927017323
Program Studi S3 : Ilmu Kedokteran
Alamat Rumah : Dukuh Kupang Timur XX kav. 779, Surabaya
No.Telpon/Hp : 081553005963

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Disertasi saya ini adalah asli dan benar-benar hasil karya sendiri dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas namakan saya, serta bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiarisme) dari hasil karya orang lain.
2. Disertasi ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik baik di Universitas Airlangga, maupun di perguruan tinggi lainnya.
3. Di dalam disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya, dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik serta sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya, 23 November 2022

Yang membuat pernyataan,



Sri Andreani Utomo
NIM. 011927017323

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat, dan kasih-Nya, saya dapat menyelesaikan naskah disertasi ini dengan baik. Penelitian ini dilakukan berdasarkan keinginan untuk memberikan sumbangan ilmu pengetahuan guna melengkapi yang sudah ada yakni dengan mengidentifikasi peran DCE MR *Perfusion* dan ADC pada pasien dengan Meningioma.

Sebagai ungkapan kebahagiaan atas terselesainya pendidikan akademis tertinggi ini, pada kesempatan ini saya mohon izin untuk menyampaikan terimakasih dengan tulus dan hormat kepada Prof. Dr. Abdul Hafid Bajamal, dr, Sp.BS(K) selaku Promotor dan Prof. Dr. Yuyun Yueniwati, dr, M.Kes, Sp.Rad(K) selaku Pembimbing Akademik dan Ko-Promotor I yang penuh perhatian, senantiasa memberikan ilmu, waktu, dan tenaga dalam memberikan bimbingan, solusi, arahan serta motivasi selama menyusun naskah kualifikasi, proposal, melakukan penelitian hingga penulisan naskah disertasi, Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., Mt., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan pada saya untuk bisa menempuh dan menyelesaikan jenjang Doktor di Universitas Airlangga, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K), atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan S3 Ilmu Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., Sp.OG(K) selaku Koordinator Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan bimbingan dan dukungan moril, serta kemudahan kepada saya selama menempuh pendidikan jenjang Doktor di Universitas Airlangga. Berbagai saran serta motivasi dari beliau membuat saya terpacu untuk bisa menyelesaikan pendidikan dengan baik, Penguji saya mulai dari Ujian Kualifikasi, Ujian Proposal, Ujian Kelayakan, sampai dengan Ujian Tertutup yaitu Prof. Dr. Moh. Hasan Mahfoed, dr, MS, Sp.S(K), Prof. Dr. Kuntaman, dr, MS, Sp.MK(K), Dr. Joni Wahyuhadi, dr, Sp.BS(K), Dr. Budi Utomo, dr, M.Kes., Dr. Anggraini Dwi Sensusiaty, dr, Sp.Rad(K), Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.N(K), dan Prof. Muhamad Thohar Arifin, MD. Ph.D. SpBS(K), atas ilmu, masukan, saran, waktu, dan dukungan moril dalam menyelesaikan disertasi ini.

Terima kasih kepada Dr. Rosy Setiawati, dr., Sp.Rad(K) selaku Ketua Departemen Radiologi, senior serta sejawat staf Departemen Radiologi Fakultas

Kedokteran Universitas Airlangga atas semua bimbingan, bantuan, motivasi dan kesabaran membantu saya dalam menyelesaikan studi ini, rasa terima kasih sedalam-dalamnya saya berikan kepada semua subyek penelitian saya beserta keluarga, juga kepada para Staf Radiologi RSUD Dr Soetomo yang telah bersedia untuk bekerjasama dalam proses pelaksanaan studi ini. Semoga semua kebaikan Bapak dan Ibu mendapat pahala dan dicatat sebagai amal ibadah yang mulia, terima kasih kepada Vivid Umi Varidha, dr.,Sp.Rad dan Irfan Deny Sanjaya, dr.,Sp.Rad, yang ikut membantu dalam studi ini. Semoga amal kebaikan dibalas oleh Tuhan Yang Maha Esa, serta rekan-rekan S3 Ilmu Kedokteran Universitas Airlangga angkatan 2020, atas dukungan moril dan bantuan yang sangat berharga, dan segala kenangan indah pada saat kami menjalani sekolah ini.

Ucapan terima kasih kepada keluarga saya yang sangat mendukung dalam proses studi ini, suami saya tercinta dr. Yunanto Yosediputra, Sp.OG, atas kesabaran dan pengertiannya dalam memberikan dukungan moril dan materil, kedua orang tua saya, Bapak Bunardi Utomo dan Ibu Tio Hwa, bapak mertua Bapak Tjoetjoe Josediputra, Ibu Leliawati Ramali, serta kedua anak saya Alexander Leonard Caesar Josediputra dan Yoan Alexandra Angelina Yosediputra, seluruh saudara saya, kakak-adik, dan saudara ipar yang telah sabar mendukung pelaksanaan studi S3. Doa, dukungan, serta motivasi selalu diberikan kepada saya dalam menyelesaikan disertasi ini.

Saya menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu saya membuka diri untuk semua saran dan kritik yang membangun sehingga dapat dijadikan perbaikan di masa depan. Semoga disertasi ini menjadi jalan pembuka bagi pengembangan ilmu dan memberikan manfaat dan kebaikan bagi umat manusia.

Surabaya, Februari 2022

Penulis

RINGKASAN

HUBUNGAN ANTARA
PENCITRAAN *MAGNETIC RESONANCE* (MR)
DYNAMIC CONTRAST ENHANCED (DCE) *PERFUSION*
DAN *APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT* (ADC)
DENGAN *GRADING* HISTOPATOLOGI
PADA PASIEN MENINGIOMA INTRAKRANIAL

Meningioma intrakranial adalah salah satu tumor intrakranial primer yang paling sering. Meningioma memiliki angka kejadian di seluruh dunia sekitar 30% dari semua neoplasma intrakranial pada orang dewasa. *World Health Organization (WHO 2021)* mengklasifikasikan meningioma menjadi 3 tingkat yaitu *grade I (Low Grade)*, II dan III (*High Grade*) dengan 15 sub tipe histologis. Sekitar 80-90% meningioma merupakan tumor jinak dan dikategorikan sebagai *WHO Low Grade*. Meningioma *High Grade* memiliki angka kejadian yang rendah namun dengan angka kelangsungan hidup dan angka kekambuhan yang tinggi. Meningioma *High Grade* bahkan memiliki karakteristik yang sangat agresif dan ganas sehingga dapat bermetastasis ke anggota tubuh lainnya.

Tindakan histopatologis masih menjadi pemeriksaan baku emas dalam penentuan diagnosis, sub tipe, dan *grading* meningioma. Biopsi memiliki potensi resiko morbiditas dan mortalitas dengan tingkat kesalahan diagnosis mikroskopis sekitar 3-8%. Diagnosis preoperatif menjadi sangat penting karena dapat mengubah manajemen terapi termasuk strategi pembedahan. Meningioma *High Grade* sebaiknya dilakukan pembedahan dengan tepi yang bersih dari jaringan tumor untuk mencegah kekambuhan dan meningkatkan prognosis. Pencitraan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dapat memberikan harapan dalam diagnosis preoperatif meningioma termasuk perkiraan *gradingnya*.

Diagnosis preoperatif meningioma dapat diambil dengan tingkat kepercayaan diri yang tinggi melalui MRI konvensional, namun beberapa penelitian membuktikan bahwa peran MRI konvensional dalam memprediksi *grading* meningioma masih kecil. Gambaran MRI konvensional pada meningioma *Low Grade* dan meningioma *High Grade* tidak berbeda secara signifikan. MRI canggih seperti penggunaan teknik *Diffusion Weighted Imaging* (DWI) dengan nilai *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC) dan juga teknik *perfusi Dynamic Contrast Enhanced* (DCE) mungkin dapat memberikan peran yang lebih besar.

Tujuan penelitian ini untuk membuktikan hubungan antara nilai ADC dan DCE dengan *grading* meningioma. Parameter MRI perfusi DCE yang diteliti antara lain *Time-Signal Intensity Curves* (TIC), *Maximum Signal Intensity* (SI_{max}), *Time to Maximum* (T_{max}), dan *Maximum Contrast Enhancement Ratio* (MCER), *slope*. Penelitian dilakukan secara retrospektif dengan metode analitik observasional. Kriteria inklusi adalah pasien meningioma di RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2020 dan 2021 yang telah dilakukan pembedahan dan pemeriksaan histopatologi. Setiap pasien tersebut harus memiliki pemeriksaan MRI prabedah yang dilakukan dengan teknik DWI dan MRI perfusi DCE. Kriteria eksklusi bila hasil pemeriksaan MRI tidak dapat dievaluasi dengan baik seperti adanya artefak, atau tidak dilakukan MRI dengan DWI dan MRI perfusi DCE prabedah.

Hasil MRI kemudian dievaluasi melalui penempatan 3 *region of interest* (ROI) oleh 2 ahli neuroradiologi secara *blind*. Analisis statistika dilakukan dengan program SPSS dan program R. Uji realibilitas antar *rater* dilakukan dengan uji *Intraclass Correlation Coefficient* (ICC). Uji normalitas data dilakukan dengan uji *Kolmogorov Smirnov*. Uji komparasi antara variabel bebas dengan *grading* meningioma dilakukan dengan *independent sample t test* untuk data dengan distribusi normal dan *Mann Whitney u test* untuk data dengan distribusi tidak normal. Nilai diagnostik dari variabel penelitian dilakukan dengan menghitung *Area Under Curve* (AUC) pada kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), *cut-off* optimal disertai sensitivitas dan spesifisitasnya. Hubungan antar variabel penelitian dibuktikan dengan uji korelasi Spearman yang dilakukan pada program R.

Total subjek penelitian ini adalah 33 subyek dengan 28 (84,8%) subyek memiliki hasil histopatologi meningioma *low grade*, sedangkan 5 (15,2%) subyek terdiagnosis sebagai meningioma *high grade*. Usia subjek penelitian bervariasi antara 20 hingga 73 tahun. Usia pada meningioma *high grade* tampak lebih tua dibanding meningioma *low grade* namun tidak signifikan. Meningioma lebih sering terjadi pada perempuan dibanding laki-laki, dengan perbandingan 28 (84,8%) perempuan dan 5 (15,2%) laki-laki. Tidak tampak perbedaan signifikan jenis kelamin antara meningioma *high grade* dengan meningioma *low grade*.

Meningioma *high grade* memiliki nilai ADC yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan meningioma *low grade*. Nilai ADC $< 0,868 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ memiliki sensitivitas 80% dan spesifisitas 92,8% dalam membedakan meningioma *high grade* dari meningioma *low grade*. Nilai ADC juga terbukti memiliki korelasi kuat dengan *grading* meningioma. Statistik menunjukkan secara signifikan bahwa meningioma *high grade* lebih sering menunjukkan TIC tipe IV sedangkan meningioma *low grade* lebih sering menunjukkan TIC tipe III, dengan sensitivitas 80% dan spesifisitas 89,3%. Tipe TIC terbukti memiliki korelasi kuat dengan *grading* meningioma.

Meningioma *high grade* memiliki SImax yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan meningioma *low grade*. SImax $> 940,2$ memiliki sensitivitas 80% dan spesifisitas 96,4% dalam membedakan meningioma *high grade* dari meningioma *low grade*. SImax juga terbukti memiliki korelasi kuat dengan *grading* meningioma. Meningioma *high grade* memiliki Tmax yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan meningioma *low grade*. Tmax < 42 detik memiliki sensitivitas 80% dan spesifisitas 89,3% dalam membedakan meningioma *high grade* dari meningioma *low grade*. Tmax juga terbukti memiliki korelasi cukup kuat dengan *grading* meningioma. Meningioma *high grade* memiliki MCER yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan meningioma *low grade*. MCER $> 245\%$ memiliki sensitivitas 80% dan spesifisitas 85,7% dalam membedakan meningioma *high grade* dari meningioma *low grade*. MCER juga terbukti memiliki korelasi kuat dengan *grading* meningioma. Meningioma *high grade* memiliki Slope yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan meningioma *low grade*. Slope $> 5\%$ per detik memiliki sensitivitas 80% dan spesifisitas 96,4% dalam membedakan meningioma *high grade* dari meningioma *low grade*. Slope juga terbukti memiliki korelasi kuat dengan *grading* meningioma.

Temuan baru yang diperoleh dari penelitian ini antara lain: (1) Meningioma *high grade* memiliki nilai ADC dan Tmax yang lebih rendah dibandingkan meningioma *low grade*, (2) Meningioma *high grade* memiliki SImax, MCER, dan Slope yang lebih tinggi dibandingkan meningioma *low grade*, (3) Terdapat hubungan kuat antara nilai ADC dan MRI perfusi DCE dengan *grading* meningioma. Temuan baru ini dapat

diaplikasikan sebagai protokol standar pada setiap pasien yang dilakukan MRI dengan kecurigaan meningioma sehingga dapat dilakukan prediksi terhadap *gradingnya*.

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN
MAGNETIC RESONANCE (MR) IMAGING
DYNAMIC CONTRAST ENHANCED (DCE) PERFUSION
AND APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT (ADC)
WITH HISTOPATHOLOGY GRADING
IN PATIENT WITH INTRACRANIAL MENINGIOMA

Intracranial meningiomas are one of the most common primary intracranial tumors. Meningiomas account for approximately 30% of all intracranial neoplasms in adults worldwide. The World Health Organization (WHO) classification of central nervous system (CNS) tumors classifies meningiomas into 3 grades, namely grade I (Low grade), II dan III (High Grade) with 15 histologic subtypes. Most meningiomas (approximately 80-90%) are benign tumors and are categorized as WHO Low grade. High grade meningiomas have a low incidence but high survival and recurrence rate. Meningiomas high grade even has characteristics that are very aggressive and malignant so that they can metastasize to other parts of the body.

Histopathological examination is still the gold standard in determining the diagnosis, subtype, and grading of meningioma. Surgical biopsy carries a potential risk of morbidity and mortality with an intraoperative microscopic misdiagnosis rate of approximately 3-8%. Preoperative diagnosis is very important because it can change therapeutic management including surgical strategy. High grade meningiomas should be surgically removed with a clear margin of tumor tissue to prevent recurrence and improve prognosis. Magnetic resonance imaging (MRI) can provide hope in the preoperative diagnosis of meningioma, including an estimate of its grading.

The preoperative diagnosis of meningioma can be made with a high degree of confidence by conventional MRI, but some studies have shown that the role of conventional MRI in predicting meningioma grading is still small. Conventional MRI images of low grade and high grade meningiomas were not significantly different, but advanced MRI with diffusion-weighted imaging (DWI) techniques and apparent diffusion coefficient values (ADC) as well as dynamic contrast enhanced (DCE) MR perfusion techniques may play a greater role.

The purpose of this study was to prove the relationship between ADC values and various parameters of DCE with meningioma grading. The DCE parameters studied included time signal intensity (TIC), maximum signal intensity (SI_{max}), maximum time (T_{max}), maximum contrast enhancement ratio (MCER), and slope. The study was conducted retrospectively with observational analytic methods. Inclusion criteria were meningioma patients at Dr. Soetomo Hospital in 2020 and 2021 who underwent surgery and histopathological examination. Each of these patients should have a preoperative MRI examination performed with the DWI technique and the DCE MR perfusion. Exclusion criteria were patients with MRI examination results that could not be examined properly, and also patients who did not undergo MRI with DWI and DCE MR perfusion before surgery. Subsequent results of MRI were evaluated with blind placement of 3 regions of interest (ROI) by 2 neuroradiologists. Statistical analysis was carried out using the SPSS program and the R program. The inter-rater reliability test was performed using the intraclass correlation coefficient (ICC) test. The normality test

of the data was carried out with the Kolmogorov Smirnov test. Comparison test between independent variables and meningioma grading was done by independent sample t test for data with normal distribution and Mann Whitney u test for data with abnormal distribution. The diagnostic value of the research variables was carried out by calculating the area under curve (AUC) on the receiver operating character (ROC) curve, the optimal cut-off with sensitivity and specificity. The relationship between variables as evidenced by the Spearman correlation test conducted on the R program.

The total subjects in this study were 33 with 28 (84.8%) having histopathological results of Low grade meningioma, while 5 (15.2%) were diagnosed as high grade meningioma. The age of the research subjects varied from 20 to 73 years. Age on meningioma high grade seemed older than meningioma Low grade but not significant. The gender of the research subjects consisted of 28 (84.8%) women and 5 (15.2%) men. Meningiomas are more common happened in women than men. There was no significant gender difference between high grade meningioma and low grade meningioma.

High grade meningiomas had significantly lower ADC values than Low grade meningiomas. ADC values $< 0.868 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ had 80% sensitivity and 92.8% specificity in differentiating high grade meningiomas from low grade meningiomas. ADC has also been shown to have a strong correlation with meningioma grading. Statistics showed significantly that high grade meningiomas more frequently showed type IV TIC while low grade meningioma more frequently showed type III TIC, with a sensitivity of 80% and specificity of 89.3%. The TIC type was shown to have a strong correlation with meningioma grading. High grade meningiomas had significantly higher SImax than low grade meningiomas. SImax > 940.2 had 80% sensitivity and 96.4% specificity in differentiating high grade meningiomas from low grade meningiomas. SImax was also shown to have a strong correlation with meningioma grading. High grade meningiomas had a significantly lower Tmax than low grade meningiomas. Tmax < 42 seconds had 80% sensitivity and 89.3% specificity in differentiating high grade meningiomas from low grade meningiomas. Tmax was also shown to have a strong correlation with meningioma grading. High grade meningiomas had a significantly higher MCER than low grade meningiomas. MCER $> 245\%$ had 80% sensitivity and 85.7% specificity in differentiating high grade meningiomas from low grade meningiomas. MCER was also shown to have a strong correlation with meningioma grading. High grade meningiomas have a significantly higher slope than low grade meningiomas. Slope $> 5\%$ per second had 80% sensitivity and 96.4% specificity in differentiating high grade meningiomas from low grade meningiomas. Slope was also shown to have a strong correlation with meningioma grading.

New findings obtained from this study include: (1) High grade meningiomas have lower ADC and Tmax values than low grade meningiomas, (2) High grade meningiomas have higher SImax, MCER, and Slope compared to low grade meningiomas, (3) There is a strong relationship between ADC and DCE MRI perfusion parameters with meningioma grading. These findings can be applied as a standard protocol in patient undergoing MRI with suspected meningioma so the grading can be predicted before surgery.

ABSTRAK

**HUBUNGAN ANTARA
PENCITRAAN *MAGNETIC RESONANCE* (MR)
DYNAMIC CONTRAST ENHANCED (DCE) *PERFUSION*
DAN *APPARENT DIFFUSION COEFISIEN* (ADC)
DENGAN *GRADING* HISTOPATOLOGI
PADA PASIEN MENINGIOMA INTRAKRANIAL**

Sri Andreani Utomo

Objektif: Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara *Apparent Diffusion Coefisient* (ADC) dan *Magnetic Resonance* (MR) perfusi *Dynamic Contrast Enhanced* (DCE) dengan *grading* meningioma. **Metode:** Dilakukan penelitian retrospektif pada pasien meningioma di RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2020 dan 2021. Jumlah subjek penelitian adalah 33 pasien yang telah menjalani pembedahan dan memiliki hasil histopatologi. Subjek penelitian kemudian dilakukan evaluasi hasil MRI canggih preoperatif meliputi nilai *ADC*, *time-signal intensity curves* (TIC), *Maximum Signal Intensity* (SI_{max}), *Time To Maximum* (T_{max}), *Maximum Contrast Enhancement Ratio* (MCER), dan *slope*. **Hasil:** Nilai *ADC* memiliki korelasi kuat dengan *grading* meningioma ($r = -0,55$; $p = 0,000907$). Nilai $ADC < 0,868 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ memiliki sensitivitas 80% dan spesifisitas 92,8% dalam membedakan meningioma grade II/III (*high grade*) dari meningioma grade I (*low grade*). Tipe *TIC* memiliki korelasi kuat dengan *grading* meningioma ($r = 0,677$; $p = 0,000015$). *TIC* tipe IV memiliki sensitivitas 80% dan spesifisitas 89,3% dalam membedakan meningioma *high grade* dari meningioma *low grade*. *MCER* memiliki korelasi kuat dengan *grading* meningioma, ($r = 0,577$; $p = 0,00044$). *MCER* $> 245\%$ memiliki sensitivitas 80% dan spesifisitas 85,7% dalam membedakan meningioma *high grade* dari meningioma *low grade*. *Slope* memiliki korelasi kuat dengan *grading* meningioma ($r = 0,595$; $p = 0,000263$). *Slope* $> 5\%$ per detik memiliki sensitivitas 80% dan spesifisitas 96,4% dalam membedakan meningioma *high grade* dari meningioma *low grade*. **Kesimpulan:** Terdapat hubungan kuat antara *ADC* dan MRI perfusi DCE dengan *grading* meningioma.

Kata kunci: *Grading* Histopatologi, meningioma, *MRI*, *ADC*, *DCE*

ABSTRACT

**CORRELATION BETWEEN
MAGNETIC RESONANCE (MR) IMAGING
DYNAMIC CONTRAST ENHANCED (DCE) PERFUSION
AND APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT (ADC)
WITH HISTOPATHOLOGY GRADING
IN PATIENT WITH INTRACRANIAL MENINGIOMA**

Sri Andreani Utomo

Objective: This study aims to analyse the correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and dynamic contrast enhanced (DCE) magnetic resonance perfusion with meningioma grading. **Methods:** This study was conducted retrospectively on patients with meningioma, between 2020 and 2021, from Dr. Soetomo General Hospital database. The total of sample in this study were 33 patients who had undergone surgical resection and histopathological confirmed as meningiomas. All patient's MRI then got evaluated for ADC value and DCE parameters, including time-signal intensity curves (TIC), maximum signal intensity (SI_{max}), time to maximum (T_{max}), maximum contrast enhancement ratio (MCER), and slope. **Results:** ADC value had strong correlation with meningiomas grading ($r = -0.55$; $p = 0.000907$). ADC value $< 0.868 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{s}^{-1}$ had sensitivity of 80% dan specificity of 92.8% in distinguishing high grade meningiomas from low grade meningiomas. Type of TIC had strong correlation with meningiomas grading ($r = 0.677$; $p = 0.000015$). Type IV TIC had sensitivity of 80% dan specificity of 89.3% in distinguishing high grade meningiomas from low grade meningiomas. MCER had strong correlation with meningiomas grading, ($r = 0.577$; $p = 0.00044$). MCER $> 245\%$ had sensitivity of 80% dan specificity of 85.7% in distinguishing high grade meningiomas from low grade meningiomas. Slope had strong correlation with meningiomas grading ($r = 0.595$; $p = 0.000263$). Slope $> 5\%$ per second had sensitivity of 80% dan specificity of 96.4% in distinguishing high grade meningiomas from low grade meningiomas. **Conclusion:** There are strong correlation between ADC and DCE MR perfusion with meningioma grading

Keywords: grading, meningioma, MRI, ADC, DCE

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Pengesahan	iv
Penetapan Panitia Penguji	v
Lembar Pernyataan Orisinalitas	vi
Ucapan Terimakasih	vii
Ringkasan	ix
Abstrak	xiv
<i>Abstract</i>	xv
Daftar Isi	xvi
Daftar Tabel	xx
Daftar Gambar	xxi
Daftar Lampiran	xxiv
Daftar Singkatan	xxv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat klinis	5
1.4.2 Manfaat praktis	6
1.4.3 Manfaat akademis	6

1.5	Tinjauan Pustaka dan Ruang Lingkup Penelitian	6
1.5.1	Meningioma	6
1.5.1.1	Definisi meningioma	6
1.5.1.2	Epidemiologi	7
1.5.1.3	Patogenesis	7
1.5.1.4	Klasifikasi meningioma	12
1.5.1.5	Gejala klinis	15
1.5.1.6	Penatalaksanaan	16
1.5.1.7	Prognosis	17
1.5.2	<i>Imaging pada Meningioma</i>	18
1.5.2.1	DCE (<i>Dynamic Contrast-Enhanced</i>)	19
1.5.2.2	<i>Diffusion Weighted Imaging (DWI) dan Apparent Diffusion Coefisient (ADC)</i>	30
1.6	Kerangka Konseptual	36
1.6.1	Hipotesis Penelitian	39
1.6.2	Desain penelitian	39
1.6.3	Lokasi Penelitian	39
1.6.4	Populasi dan Sampel Penelitian	40
1.6.4.1	Populasi target dan terjangkau	40
1.6.4.2	Sampel penelitian	40
1.6.4.3	Kriteria inklusi	41
1.6.4.4	Kriteria eksklusi	41
1.6.5	Variabel Penelitian	41
1.6.5.1	Variabel terikat (<i>dependent</i>)	41
1.6.5.2	Variabel bebas (<i>independent</i>)	41
1.6.6	Instrumen Penelitian	41

1.6.7	Definisi Operasional Variabel Penelitian	44
1.6.8	Alur Penelitian	45
1.6.9	Metode Pengumpulan, Penyajian dan Analisis Data	45
1.6.10	Jadwal penelitian	46
	DAFTAR PUSTAKA	47
BAB 2 PUBLIKASI ILMIAH 1		
	<i>Abstract</i>	52
2.1	<i>Introduscction</i>	53
2.2	<i>Literature Review</i>	53
2.3	<i>Case Presentation</i>	56
2.4	<i>Discussion and Conclusions</i>	59
2.5	<i>Conflict Of Interest Statement</i>	61
	DAFTAR PUSTAKA	66
BAB 3 PUBLIKASI ILMIAH 2		
	<i>Abstract</i>	68
2.1	<i>Introduction</i>	69
2.2	<i>Literature Review</i>	70
2.3	<i>Case Presentation</i>	72
2.4	<i>Discussion and Conclusions</i>	74
	DAFTAR PUSTAKA	80
BAB 4 PUBLIKASI ILMIAH 3		
	<i>Abstract</i>	82
2.1	<i>Introduction</i>	83
2.2	<i>Metods</i>	85
2.3	<i>Results</i>	90
2.4	<i>Discussion</i>	96

DAFTAR PUSTAKA	104
BAB 5 HASIL, PEMBAHASAN, KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Hasil Penelitian	107
5.1.1 Hasil Penelitian Deskriptif	107
5.1.2 Uji normalitas variabel penelitian	120
5.1.3 Analisis ROC	132
5.1.4 Penentuan <i>cut-off</i> dan nilai diagnostik	133
5.2 Pembahasan	137
5.2.1 <i>Grading</i> Meningioma	137
5.2.2 Gambaran Umum Subjek Penelitian	138
5.2.3 Hubungan Nilai ADC dengan <i>Grading</i> Meningioma	139
5.2.4 Hubungan Parameter MRI perfusi DCE dengan <i>Grading</i> Meningioma	141
5.2.5 Temuan Baru	147
5.2.6 Keterbatasan Penelitian	148
5.3 Kesimpulan dan Saran	148
5.3.1 Kesimpulan	148
5.3.2 Saran	149
DAFTAR PUSTAKA	150

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	<i>Grading</i> meningioma menurut (WHO) 2016	14
Tabel 1.2	Gejala Klinis Meningioma	15
Tabel 1.3	Parameter analisis kuantitatif DCE-MRI	24
Tabel 1.4	Metrik Semikuantitatif Pada DCE-MRI	25
Tabel 1.5	Definisi operasional variabel penelitian	44
Tabel 1.6	Jadwal Penelitian	46
Table 2.1	The ADC value, rCBV, 3D ASL, TIC and Peritumoral Ktrans	57
Table 3.1	The distribution of patient age, tumor location, gender, and ADC values.	73
Table 3.2	The histopathological classification of all cases	73
Table 3.3	Mean ADC values in typical an atypical meningiomas.	73
Table 4.1	Demographic data and conventional Magnetic Resonance of low-grade and high-grade meningiomas	91
Table 4.2	ADC values and DCE parameters of low-grade and high-grade meningiomas	93
Table 4.3	ROC results of ADC values and DCE parameters	95
Tabel 5.1	Uji realibilitas antar rater	111
Tabel 5.2	Uji normalitas variabel penelitian	121
Tabel 5.3	Uji <i>independent-sample</i> t test untuk nilai ADC	121
Tabel 5.4	Uji tabulasi silang untuk tipe TIC	123
Tabel 5.5	Uji <i>independent-sample</i> t test untuk SImax	125
Tabel 5.6	Uji <i>independent-sample</i> t test untuk Tmax	127
Tabel 5.7	Uji <i>independent-sample</i> t test untuk MCER	129
Tabel 5.8	Uji <i>Mann-Whitney</i> U test untuk <i>Slope</i>	131
Tabel 5.9	Uji normalitas variabel penelitian	133
Tabel 5.10	<i>Cut-off</i> dan nilai diagnostik dalam membedakan meningioma <i>high grade</i> dari meningioma <i>low grade</i>	137

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Proses Tumor Angiogenesis	11
Gambar 1.2	Ilustrasi lokasi pada intrakranial meningioma	13
Gambar 1.3	Faktor-Faktor Yang Menentukan Parameter Kinetik DCEMRI	24
Gambar 1.4	Klasifikasi Untuk Penilaian Kualitatif Kurva Intensitas Waktu	27
Gambar 1.5	Ilustrasi Perhitungan Semikuantitatif pada DCE	29
Gambar 1.6	Contoh Evaluasi TIC DCE-MRI Pada Kasus Meningioma	30
Gambar 1.7.	Ilustrasi Difusi pada DWI-ADC	32
Gambar 1.8	Contoh MRI dan temuan patologi pada meningioma <i>high grade</i>	35
Gambar 1.9	Kerangka Konseptual	36
Gambar 1.10	Alur Penelitian	45
<i>Figure 2.1</i>	<i>Classification for the time- intensity curve (TIC)</i>	55
<i>Figure 2.2</i>	<i>Presurgery, Female, 63 yo with convexity meningioma at left parietal convexity</i>	61
<i>Figure 2.3</i>	<i>Recurrent meningioma at surgical bed post-surgery</i>	60
<i>Figure 2.4</i>	<i>Left frontal convexity meningioma</i>	61
<i>Figure 2.5</i>	<i>Left parieto-occipital convexity meningioma</i>	64
<i>Figure 3.1</i>	<i>Graph shows the ROC curve of ADC</i>	74
<i>Figure 3.2</i>	<i>Typical cavernous meningioma</i>	77
<i>Figure 3.3</i>	<i>Left parasagittal atypical falx meningioma</i>	78
<i>Figure 4.1</i>	<i>Contrast-enhanced T1-weighted imaging</i>	87
<i>Figure 4.2</i>	<i>Contrast-enhanced T1-weighted imaging, diffusion weighted imaging</i>	87
<i>Figure 4.3</i>	<i>Classifications of time-signal intensity curves</i>	89
<i>Figure 4.4</i>	<i>Temporal change in the signal intensity against time</i>	

<i>in the time-signal intensity curve</i>	90
Figure 4.5 <i>Boxplot comparing Apparent Diffusion Coefficient (ADC) values between WHO grade I and grade II/III meningiomas</i>	92
Figure 4.6 <i>Scatterplot of time to maximum signal intensity (Tmax)</i>	92
Figure 4.7 <i>Boxplot comparing the maximum signal intensity (SImax)</i>	94
Figure 4.8 <i>Boxplot comparing slope between WHO grade I and grade II/III meningiomas</i>	94
Figure 4.9 <i>Scatterplot of the MCER</i>	97
Figure 4.10 <i>Receiver operating characteristic curve for use of the apparent diffusion coefficient value</i>	97
Figure 4.11 <i>Receiver operating characteristic curve for use of maximum signal intensity</i>	98
Gambar 5.1 <i>Histogram usia subjek penelitian</i>	108
Gambar 5.2 <i>Diagram batang usia berdasarkan grading meningioma</i>	108
Gambar 5.3 <i>Diagram batang grading meningioma berdasarkan jenis kelamin</i>	109
Gambar 5.4 <i>Diagram batang grading meningioma berdasarkan lokasi tumor</i>	110
Gambar 5.5 <i>Histogram nilai ADC</i>	112
Gambar 5.6 <i>Boxplot nilai ADC berdasarkan grading meningioma</i>	112
Gambar 5.7 <i>Diagram batang tipe TIC berdasarkan grading meningioma</i>	113
Gambar 5.8 <i>Histogram SImax</i>	114
Gambar 5.9 <i>Boxplot SImax berdasarkan grading meningioma</i>	115
Gambar 5.10 <i>Histogram Tmax</i>	115
Gambar 5.11 <i>Boxplot Tmax berdasarkan grading meningioma</i>	116
Gambar 5.12 <i>Scatterplot SImax dan Tmax berdasarkan grading meningioma</i>	116
Gambar 5.13 <i>Histogram MCER</i>	117
Gambar 5.14 <i>Boxplot MCER berdasarkan grading meningioma</i>	118

Gambar 5.15	Histogram <i>Slope</i>	119
Gambar 5.16	<i>Boxplot Slope</i> berdasarkan <i>grading</i> meningioma	119
Gambar 5.17	<i>Scatterplot</i> MCER dan <i>Slope</i> berdasarkan <i>grading</i> meningioma	120
Gambar 5.18	<i>Scatterplot</i> nilai ADC terhadap <i>grading</i> meningioma	122
Gambar 5.19	Hubungan antara nilai ADC dan <i>grading</i> meningioma	122
Gambar 5.20	<i>Scatterplot</i> tipe TIC terhadap <i>grading</i> meningioma	124
Gambar 5.21	Hubungan antara tipe TIC dan <i>grading</i> meningioma	124
Gambar 5.22	<i>Scatterplot</i> SImax terhadap <i>grading</i> meningioma	126
Gambar 5.23	Hubungan antara SImax dan <i>grading</i> meningioma	126
Gambar 5.24	<i>Scatterplot</i> Tmax terhadap <i>grading</i> meningioma	128
Gambar 5.25	Hubungan antara Tmax dan <i>grading</i> meningioma	128
Gambar 5.26	<i>Scatterplot</i> MCER terhadap <i>grading</i> meningioma	129
Gambar 5.27	Hubungan antara MCER dan <i>grading</i> meningioma	130
Gambar 5.28	<i>Scatterplot Slope</i> terhadap <i>grading</i> meningioma	131
Gambar 5.29	Hubungan antara <i>Slope</i> dan <i>grading</i> meningioma	131
Gambar 5.30	Kurva ROC nilai ADC dan Tmax	132
Gambar 5.31	Kurva ROC nilai SImax, MCER dan <i>Slope</i>	133
Gambar 5.32	Diagram garis perpotongan nilai ADC	134
Gambar 5.33	Diagram garis perpotongan SImax	135
Gambar 5.34	Diagram garis perpotongan Tmax	135
Gambar 5.35	Diagram garis perpotongan MCER	136
Gambar 5.36	Diagram garis perpotongan <i>Slope</i>	136

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Kelaikan Etik Penelitian	151
Lampiran 2	Artikel jurnal	152
Lampiran 3	Akuisisi Data	175
Lampiran 4	Tabel Rekapitulasi Data	176
Lampiran 5	Analisis Data Statistika	179

DAFTAR SINGKATAN

ADC	: <i>Apparent Diffusion Coefisient</i>
ASL	: <i>Arterial Spin Labeling</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
CA	: <i>Contrast Agent</i>
CBTRUS	: <i>Central Brain Tumor Registry of the United States</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
DCE	: <i>Dynamic Contrast Enhanced</i>
DCE-MRI	: <i>Dynamic Contrast Enhanced- Magnetic Resonance Imaging</i>
DCE-MR	: <i>Dynamic Contrast Enhanced- Magnetic Resonance</i>
DSC	: <i>Dynamic Susceptibility Contrast</i>
DTI	: <i>Diffusion Tensor Imaging</i>
DWI	: <i>Diffusion Weighting Imaging</i>
DWI-ADC	: <i>Diffusion Weighting Imaging- Apparent Diffusion Coefisient</i>
EER	: <i>Early Enhancement Ratio</i>
EES	: <i>Extracellular Extravascular Space</i>
FOV	: <i>Field Of View</i>
ICC	: <i>Intraclass Correlation Coefficient</i>
KLF4	: <i>Kruppel-Like Factor 4</i>
K^{trans}	: <i>Transfer konstan pada wash in</i>
K^{ep}	: <i>Transfer konstan pada wash out</i>
MCER	: <i>Maximum Contrast Enhancement Ratio</i>
MMP1	: <i>Matrix Metallopeptidase 1</i>
MMP2	: <i>Matrix Metallopeptidase 2</i>

MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MRS	: <i>Magnetic Resonance Spectroscopy</i>
NF2	: <i>Neurofibromin 2</i>
NRP-1	: <i>Neuropilin-1</i>
NSF	: <i>Nephrogenic Systemic Fibrosis</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PER	: <i>Peak Enhancement Ratio</i>
PIK3CA	: <i>Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha</i>
POLR2	: <i>RNA polymerase II subunit A</i>
PPV	: <i>Positive Predictive Value</i>
rBV	: <i>Relative Blood Volume</i>
rCBV	: <i>Relative Cerebral Blood Volume</i>
ROC	: <i>Reciever Operating Characteristic</i>
ROI	: <i>Region of Interest</i>
SAP	: <i>Permeability surface Area Product</i>
SEMA3A	: <i>Semaphoring 3A</i>
SI	: <i>Signal Intensity</i>
SImax	: <i>Maximum Signal Intensity</i>
SMO	: <i>Smoothened</i>
SSP	: <i>Sistem Saraf Pusat</i>
TIC	: <i>Time Intensity Curve</i>
T1WI	: <i>T1-Weighted Image</i>
Tmax	: <i>Time to Maximum</i>
TRAF7	: <i>Tumor Necrosis Factor [TNF] receptor-associated factor 7</i>

TTP	: <i>Tmax or Time to Peak</i>
Ve	: <i>Volume Extravascular Extracellular</i>
Vp	: <i>Volume Plasma</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VVO	: <i>Vesiculo Vascular Organele</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
3D-ASL	: <i>3 Dimension-Arterial Spin Labeling</i>