

Korelasi Antara Overekspresi Ki-67 dan BCL2 dengan Derajat Histopatologik Meningioma

Maria Ulfa, Mezfi Unita, Aspitriani

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Palembang

ABSTRAK

Latar Belakang

Meningioma terhitung sekitar 26% dari semua tumor otak primer. Beberapa faktor berperan pada progresivitas tumor ini, di antaranya ketidakseimbangan antara proliferasi dan kematian sel. Beberapa penelitian menyimpulkan terdapat hubungan bermakna antara overekspresi Ki-67 dan BCL2 dengan progresivitas meningioma. Tetapi penelitian lainnya tidak mendukung hasil ini.

Metode

Penelitian observasional dilakukan di Sentra Diagnostik Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Sriwijaya Palembang. Total 40 kasus meningioma, terdiri atas 25 kasus meningioma derajat I, 14 kasus derajat II dan 1 kasus derajat III, di antaranya dijumpai 4 kasus rekurensi. Kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia (IHK) menggunakan antibodi Ki-67 dan BCL2 dan dianalisa dengan SPSS versi 22.0.

Hasil

Dari data klinikopatologik didapatkan, pasien didominasi perempuan (70%), usia rerata 44,43 tahun. Mayoritas tumor berukuran ≥ 5 cm dan lokasi terbanyak di intrakranial. Uji statistik menunjukkan terdapat korelasi yang bermakna antara overekspresi Ki-67 dan BCL2 dengan peningkatan derajat histopatologik meningioma ($p=0,018$ dan $p=0,001$ berurutan). Ko-ekspresi Ki-67 dan BCL2 dijumpai pada 14 kasus (11 kasus derajat II, 1 kasus derajat III dan 2 kasus derajat I), tiga di antaranya merupakan kasus rekurensi.

Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan korelasi bermakna antara overekspresi Ki-67 dan BCL2 dengan derajat histopatologik meningioma. Koekspresi kedua protein ini dominan dijumpai pada meningioma derajat II dan III. Kumpulan data ini menunjukkan bahwa koekspresi Ki-67 dan BCL2 dapat dipakai sebagai faktor prognostik meningioma. Studi lanjutan dengan metode *cohort* mungkin dapat membuktikannya.

Kata kunci: BCL2, Ki-67, meningioma, rekurensi.

ABSTRACT

Background.

Meningiomas account for approximately 26% of all primary brain tumors. Multiple factors are involved in tumor progression, including imbalance between cell proliferation and cell death. Several studies have shown a significant correlation between overexpression of Ki-67 and BCL2 with progression of meningioma. However, other studies have not supported this finding.

Methods

An observational study was performed in Department of Anatomical Pathology, Sriwijaya University Palembang. A total of forty cases of meningioma, consisting of 25 grade I cases, 14 grade II cases and 1 grade III case, 4 of them were recurrent cases. IHC staining was performed using antibodies Ki-67 and BCL2 and statistical analysis was evaluated by using SPSS version 22.0.

Results

The patients were dominantly female (70%), mean age 44.43 years, the size of tumor were commonly ≥ 5 cm, most locations were in intracranial. Statistical analysis showed a positive correlation between overexpression of Ki-67 and BCL2 with an increase of histopathological grading ($p=0,018$, $p=0,001$). Co-expression of Ki-67 and BCL2 was found in 14 cases (11 cases of stage II, 1 case of stage III and 2 cases of grade I), three of them were recurrent cases.

Conclusion

The results showed significant correlations between overexpression of Ki-67 and BCL2 with histopathological grading of meningioma. Co-expression of the two proteins were dominantly found in grade II and III. Our data suggested that co-expression of Ki-67 and BCL2 can be used as a prognostic factor of meningioma. Further cohort studies might be needed to validate the predictive significance of both markers.

Key words: BCL2, Ki-67, meningioma, recurrence.

PENDAHULUAN

Meningioma adalah neoplasma yang berasal dari sel meninges yang melapisi membran araknoid terutama di *arachnoid cap*.¹ Angka kejadian meningioma sekitar 26% dan menempati urutan terbanyak kedua dari seluruh tumor primer sistem syaraf pusat pada orang dewasa.¹ Data rekam medis di Sentra Diagnostik Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sejak tahun 2011 sampai dengan 2015 dijumpai 154 kasus meningioma, terdiri atas 137 kasus meningioma derajat I (88,96%), 16 kasus meningioma derajat II (3,4%) dan 1 kasus meningioma derajat III (0,65%).²

Derajat histopatologi meningioma dibagi menjadi derajat I (jinak), derajat II (atipikal) dan derajat III (*malignant*), yang ditentukan berdasarkan kriteria WHO (2007). Peningkatan derajat histopatologi meningioma diikuti dengan peningkatan agresivitas tumor serta risiko rekurensi. Kejadian rekurensi juga dapat terjadi pada meningioma derajat I (7-25% kasus), hal ini disebabkan multifaktorial, mulai dari ukuran massa tumor yang besar, lokasi massa tumor yang sulit untuk dilakukan reseksi komplis, invasi massa tumor ke otak atau secara biologik memiliki perangsang yang agresif meskipun secara morfologi menunjukkan gambaran jinak.^{1,3-5} Oleh karena itu, studi terkini mempelajari faktor-faktor yang terlibat pada tumorigenesis meningioma melalui jalur molekuler dalam hal memprediksi progresivitas tumor ini.

Peningkatan derajat histopatologi meningioma ditandai dengan peningkatan indeks proliferasi yang dapat dilihat dengan penanda tertentu. Menurut WHO, salah satu penanda yang umum dipakai untuk menilai indeks proliferasi adalah Ki-67 (MIB1).¹ Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan ekspresi protein Ki-67 dengan derajat histopatologi meningioma.⁶⁻¹⁰ Selain itu, dalam hubungannya dengan risiko rekurensi, beberapa penelitian juga mendapatkan hasil bahwa peningkatan ekspresi Ki-67 berhubungan dengan peningkatan risiko rekurensi dengan nilai *cut off* yang berbeda-beda.^{11,12} Indeks proliferasi Ki-67 $\geq 3\%$ berhubungan dengan peningkatan risiko rekurensi.¹³ Meskipun penelitian lain menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara keduanya.¹⁴⁻¹⁶

Tumorigenesis dan progresivitas tumor disebabkan multifaktorial. Salah satu faktor yang berperan adalah hambatan apoptosis. Salah satu protein yang berperan pada apoptosis adalah BCL2. Namun, belum banyak studi yang mempelajari peranan protein ini pada meningioma. Beberapa penelitian menilai peningkatan ekspresi protein BCL2 dengan peningkatan derajat histopatologi meningioma dan hasilnya terdapat hubungan bermakna antara keduanya.¹⁷⁻¹⁹ Lebih jauh lagi, beberapa penelitian menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan ekspresi Ki-67 dan BCL2 dengan derajat histopatologi meningioma.^{19,20} Namun, didapatkan juga hasil penelitian yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan ekspresi kedua protein ini dengan peningkatan derajat histopatologi meningioma dan risiko rekurensi.^{21,22}

Penelitian ini bertujuan untuk menilai korelasi antara overekspresi Ki-67 dan BCL2 dengan peningkatan derajat histopatologi meningioma di sentra diagnostik Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Muhammad Hoesin Palembang sejak 1 September 2013 sampai 31 Agustus 2016.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan potong lintang. Sampel penelitian meliputi semua kasus yang telah didiagnosis secara histopatologi sebagai meningioma dengan sub tipe dan derajat histopatologi ditentukan berdasarkan kriteria WHO tahun 2007, yang berasal dari arsip preparat HE dan blok parafin periode 1 September 2013 sampai 31 Agustus 2016.

Pulasan IHC Ki-67 pada penelitian ini menggunakan antibodi primer monoklonal Ki-67 *clone* SP6 untuk *human* yang terpulaskan pada inti sel tumor. Pulasan BCL2 menggunakan antibodi primer monoklonal BCL2 *clone* EP36 untuk *human* yang terpulaskan pada sitoplasma sel tumor.

Evaluasi IHC Ki-67 dan BCL2 dihitung secara visual dengan mikroskop cahaya binokuler dengan pembesaran 400x. Area dengan intensitas tertinggi dipilih untuk penghitungan, paling sedikit 1.000 sel tumor. Hasil positif akan dihitung rerata dan dikalikan 100%. Hasil pulasan Ki-67 dinyatakan overekspresi bila terpulaskan pada $\geq 3\%$.

Sedangkan penilaian BCL2 dinyatakan dalam positif (overekspresi) atau negatif. Selain itu, positivitas Ki-67 dan BCL2 akan dibagi menjadi skor 1 sampai 3, yaitu; skor 0 (tidak ada sel tumor yang terpulas), skor 1 (rendah) bila sel tumor yang terpulas positif 1-10%, skor 2 (sedang) bila sel tumor yang terpulas 11-50% dan skor 3 (tinggi) bila sel tumor yang terpulas $\geq 50\%$.

Uji *chi-square* dan *Fisher's exact test* digunakan untuk menilai korelasi antara overekspresi Ki-67 dan BCL2 dengan derajat histopatologik meningioma. Semua analisis data menggunakan SPSS versi 22.0 dan nilai p dianggap bermakna bila < 0.05 . Selain itu frekuensi umur, jenis kelamin dan lokasi massa tumor dinilai secara deskriptif dan hasilnya disajikan dalam bentuk tabulasi.

HASIL

Selama periode 1 September 2013 hingga 31 Agustus 2016 berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditetapkan diperoleh 40 sampel, yang terdiri atas 25 kasus meningioma derajat I, 14 kasus meningioma derajat II dan 1 kasus meningioma derajat III. Subtipe histopatologik derajat I meliputi subtipe transisional, meningotelial, fibrosa, metaplastik, psammomatosa dan angiomatosa. Meningioma derajat II terdiri atas subtipe atipikal dan *clear cell*. Satu kasus meningioma derajat III adalah subtipe rhabdoid (Tabel 1). Untuk subtipe *clear cell*, dilakukan konfirmasi dengan pulasan IHK vimentin untuk memastikan diagnosa meningioma.

Tabel 1. Sebaran kasus berdasarkan subtipe histopatologik dan derajat histopatologik.

Subtipe histopatologik	Derajat histopatologik	n	n (total)	% (total)
Psammomatosa	I	4	25	62,5
Metaplastik	I	4		
Angiomatosa	I	1		
Fibrosa	I	5		
Meningotelial	I	5		
Transisional	I	6	14	35
Atipikal	II	11		
<i>Clear cell</i>	II	3		
Rhabdoid	III	1	1	2,5
Total		40	40	100

Tabel 2. Jenis kelamin pada sampel penelitian.

Jenis kelamin	n	%
Laki-laki	12	30
Perempuan	28	70
Total	40	100

Tabel 3. Karakteristik usia pada sampel penelitian.

Usia	n	%
5-14	1	2,5
15-44	21	52,5
45-60	15	37,5
>60	3	7,5
Total	40	100

Tabel 4. Ukuran tumor pada sampel penelitian.

Ukuran massa tumor	n	%
≥ 5 cm	22	55,0
<5 cm	17	42,5
Tidak ada data	1	2,5
Total	40	100

Tabel 5. Lokasi massa tumor sampel penelitian.

Variabel	n	%
Lokasi massa tumor		
- Intrakranial	35	87,5
- Intraspinal	3	7,5
- Intraorbita	1	2,5
- Tidak ada data	1	2,5
Total	40	100

Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin

Dari 40 sampel, 28 pasien (70%) berjenis kelamin perempuan dan 12 pasien (30%) berjenis kelamin laki-laki (Tabel 2).

Distribusi sampel berdasarkan usia.

Sampel penelitian didominasi pasien berumur 42 tahun, dengan umur termuda adalah 11 tahun dan tertua usia 66 tahun. Rerata usia 44,43 tahun. Lebih dari separuh sampel (52,5%) didominasi usia 15 hingga 44 tahun (Tabel 3).

Distribusi sampel berdasarkan ukuran massa tumor.

Ukuran massa tumor didapatkan dari gambaran CT-Scan/MRI atau laporan operasi pada rekam medik pasien. Pada 22 kasus, massa tumor berukuran ≥ 5 cm (55%) dan pada 17 kasus berukuran <5 cm (42,5%). Dari 25 kasus meningioma derajat I, 14 kasus berukuran ≥ 5 cm dan 11 kasus berukuran <5 cm. Dari 14 kasus meningioma derajat II, 7 kasus berukuran ≥ 5 cm dan 6 kasus berukuran <5 cm, sedangkan 1 kasus tidak didapatkan data. Pada 1 kasus meningioma derajat III massa tumor berukuran ≥ 5 cm (Tabel 4).

Distribusi sampel berdasarkan lokasi massa tumor.

Lokasi massa tumor didapatkan dari gambaran CT-Scan/MRI atau laporan operasi pada rekam medik pasien. Pada 35 kasus (87,5%), massa tumor berlokasi di intrakranial yang tersebar di berbagai lobus dengan frekuensi terbanyak adalah di lobus temporalis, diikuti fronto-parietalis dan temporo-parietalis. Dijumpai tiga kasus berlokasi di intraspinal (7,5%), yaitu di medulla spinalis VT3-4, medulla spinalis VT-6 dan di intradural ekstraparadurem VT3-4. Satu kasus (2,5%) berlokasi di intraorbita (Tabel 5). Sedangkan pada 1 kasus tidak didapatkan data dari rekam medik pasien, data hanya didapatkan dari formulir pengiriman spesimen ke Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang.

Ekspresi Ki-67

Positivitas Ki-67 pada meningioma derajat 1 dijumpai pada 4 kasus meningioma psammomatosa, 4 kasus meningotelial, tigakasus fibrosa, 2 kasus transisional dan 1 kasus metaplastik. Sedangkan ekspresi Ki-67 dengan *cut off* $\geq 3\%$, dijumpai pada 3 kasus meningioma fibrosa, 2 kasus meningioma meningotelial, 1 kasus meningioma transisional dan 1 kasus meningioma psammomatosa. Indeks proliferasi menunjukkan skor rendah, kecuali pada 1 kasus meningioma psammomatosa yang merupakan meningioma rekurensi, menunjukkan skor sedang (Tabel 6 dan 7).

Ki-67 pada meningioma derajat II terpulas positif pada seluruh kasus meningioma derajat II (atipikal dan *clear cell meningioma*). Sebelas kasus menunjukkan indeks proliferasi ≥ 3 . Hanya 3 kasus yang menunjukkan indeks proliferasi $< 3\%$, yaitu pada 1 subtipe atipikal dengan kriteria *brain invasive*, 1 subtipe atipikal dengan kriteria mitosis dan 1 kasus *clear cell meningioma*. Skor proliferasi umumnya menunjukkan skor rendah kecuali pada 2 kasus meningioma atipikal yang menunjukkan skor proliferasi sedang (14% dan 15%). Sedangkan pada meningioma derajat III, yaitu subtipe *rhabdoid*, Ki-67 terpulas positif pada 22% sel tumor (Tabel 6 dan 7).

Tabel 6. Skoring ekspresi Ki-67 dan BCL2.

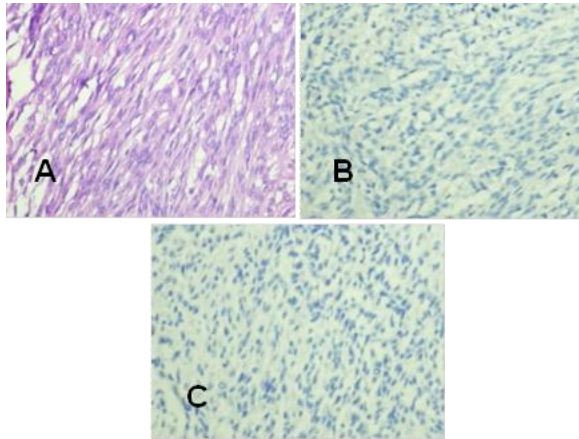
Ekspresi Ki-67 dan BCL2	Derajat histopatologik			Total(n)
	I(n)	II(n)	III(n)	
Ki-67				
Negatif (-)	11	0	0	11
Positif (+)				
- Skor 1 (rendah)	13	12	0	25
- Skor 2 (sedang)	1	2	1	4
- Skor 3 (tinggi)	0	0	0	0
Total	25	14	1	40
BCL2				
Negatif (-)	17	0	0	17
Positif (+)				
- Skor 1 (rendah)	8	8	1	17
- Skor 2 (sedang)	0	2	0	2
- Skor 3 (tinggi)	0	4	0	4
Total	25	14	1	40

Tabel 7. Ekspresi Ki-67 dan BCL2 berdasarkan subtipe histopatologik.

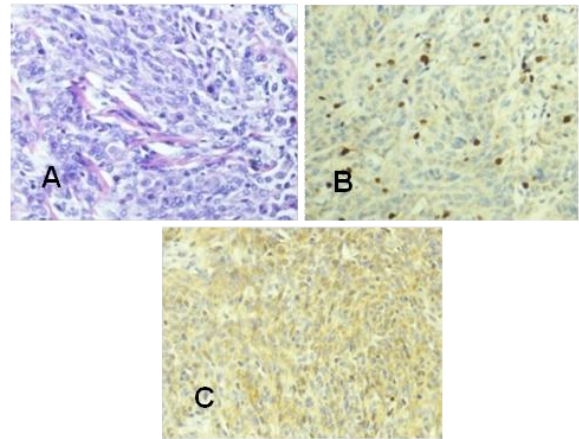
Subtipe histopatologi	Ekspresi Ki-67		Ekspresi BCL2	
	-(n)	+(n)	-(n)	+(n)
Psammomatosa	0	4	3	1
Metaplastik	3	1	2	2
Angiomatosa	1	0	1	0
Fibrous	2	3	4	1
Meningotelial	1	4	4	1
Transisional	4	2	5	1
Atipikal	0	11	0	11
<i>Clear cell</i>	0	3	0	3
Rhabdoid	0	1	0	1
Total	11	29	19	21
		40		40

Ekspresi BCL2

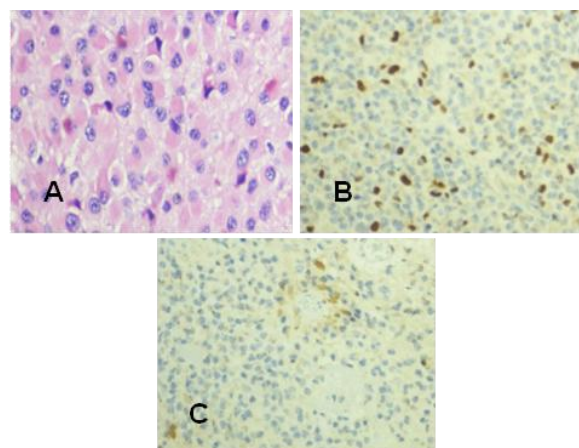
BCL2 negatif pada 17 kasus meningioma derajat I. Hanya 8 kasus yang menunjukkan ekspresi BCL2 positif, yaitu pada 2 subtipe metaplastik, 2 meningotelial, 2 transisional, 1 psammomatosa dan 1 fibrosa. Skor positivitas menunjukkan skor rendah (umumnya $< 3\%$), hanya pada 1 kasus meningioma metaplastik yang menunjukkan positivitas 3% (Tabel 6 dan 7). BCL2 terpulas positif pada seluruh kasus meningioma derajat II, dengan skor positivitas yang bervariasi. 8 kasus menunjukkan skor rendah, 2 kasus skor sedang dan 4 kasus skor tinggi. Tiga meningioma atipikal dan 1 kasus *clear cell meningioma* menunjukkan skor tinggi. Sedangkan pada meningioma derajat III, BCL2 terekspresi positif pada 10% sel tumor (Tabel 6 dan 7).



Gambar 1. Meningioma fibrosa. A. Hematoksin & Eosin; B. Ki-67 negatif pada sel tumor; C. BCL2 negatif pada sel tumor (pembesaran 400x).



Gambar 2. Meningioma atipikal A. Hematoksin & Eosin; B. Ki-67 positif pada 15% sel tumor; C. BCL2 positif pada 60% sel tumor (pembesaran 400x).



Gambar 3. Meningioma rhabdoid. A. Hematoksin & Eosin; B. Ki-67 positif pada 22% sel tumor; C. BCL2 positif pada 10% sel tumor (pembesaran 400x).

Ekspresi Ki-67 dan BCL2 pada meningioma rekurensi

Dijumpai 4 kasus meningioma rekurensi. Tiga kasus adalah meningioma derajat II (2 sub tipe atipikal dan 1 sub tipe *clear cell*) dan 1 kasus derajat I (psammomatosa). Seluruh kasus menunjukkan imunoreaktivitas Ki-67 \geq 3%. Ukuran massa tumor \geq 5 cm dijumpai pada 2 kasus dan 1 kasus <5cm. Satu kasus meningioma derajat 1 (psammomatosa) yang rekuren menunjukkan ekspresi Ki-67 sebesar 20%. Sedangkan ekspresi BCL2 positif pada 3 kasus (2 meningioma atipikal dan 1 *clear cell*) dan negatif pada 1 kasus meningioma psammomatosa (Tabel 8).

Tabel 8. Ekspresi Ki-67 dan BCL2 pada meningioma rekurensi.

Subtipe dan derajat histopatologik	Ekspresi Ki-67 (%)	Ekspresi BCL2 (%)
Atipikal (II)	9	1
Atipikal (II)	3	5
<i>Clear cell</i> (II)	3	2
Psammomatosa (I)	20	0

Korelasi overekspresi Ki-67 dengan derajat histopatologik meningioma.

Korelasi overekspresi Ki-67 hanya dinilai pada meningioma derajat I dan II. Hal ini dikarenakan hanya dijumpai 1 kasus meningioma derajat III. Positivitas Ki-67 <3% dijumpai pada 18 kasus (85,7%) meningioma derajat I, hanya 7 kasus (38,9%) yang menunjukkan positivitas \geq 3%. Sedangkan pada meningioma derajat II, 11 kasus (61,1%) menunjukkan positivitas Ki-67 \geq 3%, hanya 3 kasus (14,3%) yang menunjukkan positivitas <3%. Uji statistik menunjukkan korelasi bermakna antara overekspresi Ki-67 dan peningkatan derajat histopatologik meningioma (p=0,018, r=0,396) dengan kekuatan korelasi lemah (Tabel 9).

Korelasi overekspresi BCL2 dengan derajat histopatologik meningioma.

Positivitas BCL2 dijumpai pada seluruh kasus meningioma derajat II sedangkan pada meningioma derajat 1 hanya positif pada 6 kasus (24%) meningioma derajat I. Uji statistik menunjukkan korelasi bermakna antara overekspresi BCL2 dengan derajat histopatologik meningioma, kekuatan korelasi kuat, dengan nilai p=0,001 dan r=0,729 (Tabel 10).

Tabel 9. Korelasi overekspresi Ki-67 terhadap derajat histopatologik meningioma

Variabel (Ki-67)	Derajat histopatologik		Total	p-value	r
	I	II			
<3	18	3	21	0.018	0.396
≥3	7	11	18		
Total	25	14	39		

Tabel 10. Korelasi overekspresi BCL2 terhadap derajat histopatologik meningioma.

Variabel (BCL2)	Derajat histopatologik		Total	p-value	r
	I	II			
(-)/negatif	19	0	19	0,001	0,729
(+)/Over-ekspresi	6	14	20		
Total	25	14	39		

Koekspresi Ki-67 dan BCL2.

Overekspresi Ki-67 dan BCL2 dijumpai pada 14 kasus (35%), terdiri atas 11 kasus meningioma derajat II, satu kasus meningioma derajat III dan dua kasus meningioma derajat I. Hasil ini menunjukkan koekspresi kedua protein ini dominan dijumpai pada meningioma derajat II (Tabel 11).

Tabel 11. Koekspresi Ki-67 dan BCL2.

No	Subtipe histopatologik	Derajat histopatologik	Over-ekspresi Ki-67 (%)	Over-ekspresi BCL2(%)
1	Atipikal	II	14	1
2	Atipikal	II	15	60
3	Atipikal	II	10	12
4	Atipikal	II	9	1
5	Clear cell	II	8	1
6	Clear cell	II	3	2
7	Atipikal	II	8	1,5
8	Atipikal	II	5	2
9	Atipikal	II	3	5
10	Atipikal	II	3,5	60
11	Atipikal	II	3	80
12	Rhabdoid	III	22	10
13	Fibrosa	I	4	2
14	Meningotelial	I	3	0,5

Keterangan: Kasus 4, 6 dan 9 adalah kasus meningioma rekuren.

DISKUSI

Derajat histopatologik meningioma yang paling banyak dijumpai adalah derajat I (sekitar 80%) dan merupakan meningioma jinak.¹ Meningioma derajat II (atipikal) dan derajat III (ganas) menunjukkan perangai yang lebih agresif. Parameter histopatologik yang ditetapkan WHO terkadang tidak cukup untuk memprediksi agresivitas meningioma, terutama pada meningioma derajat I. Sehingga diperlukan biomarker

untuk menilai perangai biologik tumor ini. Ki-67 adalah protein yang terekspresi pada seluruh fase siklus sel, kecuali fase G0. Ekspresi protein Ki-67 (pKi67) dihubungkan dengan aktivitas proliferasi sel pada tumor ganas, sehingga dapat dipakai sebagai penanda agresivitas tumor.^{23,24} Beberapa hipotesis yang didapatkan dari hasil eksperimen menyatakan fungsi protein ini dalam siklus sel antara lain yaitu; berperan dalam modulasi struktur nukleolus dengan tujuan meningkatkan sintesis ribosomal selama fase proliferasi sel, melindungi permukaan kromosom selama mitosis dan berperan dalam interaksi DNA.²⁵

Pada penelitian ini didapatkan hasil overekspresi Ki-67 dominan dijumpai pada meningioma derajat II (57,9%) serta pada satu kasus meningioma derajat III. Hanya 7 kasus (36,8%) meningioma derajat I yang menunjukkan overekspresi protein ini. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menilai hubungan antara peningkatan derajat histopatologik dengan peningkatan ekspresi protein Ki-67 mendapatkan hasil terdapat hubungan yang bermakna antara keduanya.⁶⁻¹⁰ Dari 7 kasus meningioma derajat I yang menunjukkan overekspresi Ki-67 adalah subtipe fibrosa. Hal ini konsisten dengan penelitian yang dilakukan oleh Gassoum *et al* yang menunjukkan meningioma fibrosa cenderung lebih agresif dengan angka rekurensi yang tinggi.⁷ Peningkatan indeks proliferasi pada meningioma derajat II disebabkan oleh multifaktorial, di antaranya penambahan delesi genetik pada berbagai kromosom selain kromosom 22, perubahan gen-gen penekan tumor, perubahan pada jalur sinyal siklus sel serta upregulasi faktor antiapoptotik.²⁶ Pada meningioma derajat III, overekspresi Ki-67 diakibatkan mutasi genetik yang semakin bertambah.⁵ Riemenschneider *et al* menyatakan jalur karsinogenesis yang paling dominan dijumpai pada meningioma derajat III adalah perubahan siklus sel melalui jalur p53/Rb, yang ditandai dengan overekspresi P53.²⁶

BCL2 merupakan protein yang berperan dalam aktivitas antiapoptotik melalui jalur mitokondria. Overekspresi BCL2 menyebabkan sel-sel tumor resisten terhadap stimulus yang menginduksi apoptosis sehingga proses apoptosis yang diperlukan untuk menghentikan proliferasi sel-sel tumor tidak terjadi dan menyebabkan sel terus menerus berproliferasi.¹²

Namun, hubungan antara overekspresi BCL2 dengan progresivitas tumor-tumor dari sistem saraf pusat khususnya meningioma masih belum jelas.²⁰ Dari hasil penelitian ini didapatkan overekspresi BCL2 dijumpai pada seluruh kasus meningioma derajat II dan derajat III. Ekspresi BCL2 umumnya negatif pada meningioma derajat I, hanya 6 kasus yang menunjukkan ekspresi positif. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyimpulkan terdapat hubungan yang bermakna antara overekspresi protein ini dengan peningkatan derajat histopatologi meningioma.¹⁷⁻¹⁹ Domingues *et al* menunjukkan overekspresi protein ini disebabkan oleh mutasi gen BCL2 pada kromosom 18q21.33 yang umumnya dijumpai pada meningioma derajat II dan III. Sedangkan perubahan genetik yang terjadi pada meningioma derajat I adalah mutasi pada gen NF2 yang terletak pada kromosom 22.⁵

Koekspresi Ki-67 dan BCL2 umumnya dijumpai pada meningioma derajat II dan derajat III. Hanya dua kasus meningioma derajat I yang menunjukkan koekspresi. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Uzun N *et al* dan Caroline M *et al*, di mana terdapat hubungan antara koekspresi kedua protein ini dengan peningkatan derajat histopatologi meningioma.^{19,20} Sedangkan Karamitopoulou *et al* menyimpulkan, koekspresi Ki-67 dan BCL2 berhubungan dengan prognosis meningioma ke arah yang lebih buruk.¹⁸

Arabinda, *et al* meneliti gen-gen yang terlibat pada meningioma derajat I, II dan III, menyimpulkan bahwa gen-gen yang upregulasi pada meningioma derajat I antara lain NF2 dan TSLC-1, *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) dan *Platelet-derived growth factor receptor beta* (PDGFRB). Sedangkan pada meningioma derajat II dan III, terjadi upregulasi gen TP53, CDKN2C, RAD54L, ALPL, PTEN, dan BCL2. Selain itu, aktivasi jalur sinyal p53/pRB, PI3K, Wnt/ β -catenin, Notch dan Hedgehog, juga berhubungan dengan peningkatan proliferasi dan peningkatan derajat histopatologi meningioma.¹²

Ekspresi Ki-67 dan BCL2 pada meningioma rekurensi.

Dari 4 kasus meningioma rekuren, tiga di antaranya menunjukkan overekspresi Ki-67 dan BCL2 (Tabel 7). Seluruh kasus meningioma rekuren yang menunjukkan koekspresi Ki-67

dan BCL2 dijumpai pada meningioma derajat II. Abdelzاهر *et al*, meneliti ekspresi Ki-67, BCL2, p53, reseptor hormon dan HER2 pada meningioma derajat I yang rekurensi, menyimpulkan bahwa rekurensi berhubungan dengan peningkatan indeks proliferasi Ki-67, overekspresi Ki-67, BCL2, p53 dan HER2, serta ekspresi negatif reseptor hormon.²⁷ Lebih lanjut Chunlian *et al*, menyimpulkan bahwa koekspresi Ki-67 dan BCL2 dapat menjadi faktor untuk memprediksi kemungkinan terjadinya rekurensi pada meningioma.²⁸ Namun, Hortobagyi *et al* yang menyatakan bahwa risiko rekurensi tidak hanya tergantung pada peningkatan aktivitas proliferasi sel tetapi juga faktor-faktor lainnya seperti ukuran massa tumor, lokasi massa tumor, reseksi massa tumor yang inkomplit serta derajat histopatologi meningioma.²⁹ Satu kasus meningioma rekurensi yang dijumpai pada derajat I (subtipe psammomatososis), menunjukkan overekspresi Ki-67, namun BCL2 tidak terekspresi. Kasus ini dijumpai pada pasien anak laki-laki, berusia 11 tahun. WHO menyebutkan meningioma pada anak-anak cenderung lebih agresif, dengan ukuran tumor lebih besar, adanya pembentukan kista dan gambaran histopatologi menunjukkan derajat tinggi.¹ Pada kasus ini meskipun secara histopatologi tidak menunjukkan kriteria atipikal dan ganas, namun ukuran massa tumor relatif besar. Mehta *et al*. yang meneliti meningioma pada anak-anak mendapatkan hasil meningioma pada anak-anak lebih sering terjadi laki-laki dan berhubungan dengan *multiple fibromatosis*, di mana terjadi mutasi pada gen NF1(58%) dan NF2(42%). Pada pasien ini tidak ada keterangan klinik adanya multiple fibromatosis. Mutasi gen NF2 pada kromosom 22 terjadi pada awal tumorigenesis meningioma. Apakah dikemudian hari akan terjadi mutasi pada BCL2 dan membuatnya menjadi agresif masih menjadi pertanyaan. Risiko rekurensi meningioma pada anak-anak sangat dipengaruhi tindakan operatif, bila reseksi inkomplit maka risiko rekurensi semakin meningkat.³⁰

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan korelasi bermakna antara overekspresi Ki-67 dan BCL2 dengan derajat histopatologi meningioma. Koekspresi Ki-67 dan BCL2 dijumpai pada 14 kasus, 11 kasus derajat II, 1 kasus derajat III dan 2 kasus derajat I, tiga di antaranya

merupakan kasus rekurensi. Kumpulan data ini menunjukkan bahwa koekspresi Ki-67 dan BCL2 dapat dipakai sebagai faktor prognostik meningioma. Studi lanjutan dengan sampel besar mungkin dapat membuktikan hipotesis di atas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, Deimling AV. Meningioma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2007.p164-80.
2. Data jumlah pasien tahun 2011-2015. Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Muhammad Hoesin Palembang tahun 2016.
3. Brat JD. Overview of Central Nervous System Anatomy and Histology. In: Prayson RA. Neuropathology. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.p1-39.
4. Schiffer D. Brain Tumor pathology: Current Diagnostic Hotspots and Pitfalls. New York: Springer; 2006.p199-209.
5. Domingues P, Tablas MG, Otero A, Pascual D, Ruiz L, Miranda D, *et al.* Genetic/molecular alterations of meningiomas and the signaling pathways targeted. *Oncotarget*. 2015; 6 (13): 10671-10688.
6. Ramesh B, Chowhan, Rukmangadha N, Patnayak R, Phaneendra BV, Chandra B, *et al.* Histopathological and immunohistochemical evaluation of meningiomas with reference to proliferative markers p53 and Ki-67. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:15-9.
7. Gassoum A, Arbab MA, Aldeaf SA, Elhassan LA, Elhassan AM. Ki-67 Antigen immunohistochemistry in intracranial meningioma among Sudanese patients. *Int J Current Res*. 2014;6:6643-6.
8. Pavelin S, Becic K, Forempoher G, Mrklic I, Pogorelic Z, Titlic M, *et al.* Expression of Ki-67 and p53 in meningiomas. *Neoplasma*. 2013;60:480-5.
9. Fakhrou A, Meshkini A, Shadravan S. Status of Ki-67, estrogen and progesterone receptors in various subtypes of intracranial meningioma. *Pak J Biol Sci*. 2012;15:530-5.
10. Jensen R, Lee J. Predicting outcomes of patients with intracranial meningiomas using molecular markers of hypoxia, vascularity and proliferation. *Neurosurg*. 2012;71:146-56.
11. Violaris K, Katsarides V, Sakellariou. The recurrence rate in meningiomas: analysis of tumor location, histological grading and extend of resection. *OJMN*. 2012;2:6-10.
12. Ras A, Miller R, Decandio ML, Mah YD, Giglio P, Vandergrift WA, *et al.* Molecular targets and treatment of meningioma. *J Neurol Neurosurg*. 2014;1:1-15.
13. Winther TL, Arnli M, Salvesen O, Torp SH. Phosphohistone-H3 proliferation index is superior to mitotic index and MIB-1 expression as a predictor of recurrence in human meningiomas. *Am J Clin Pathol*. 2016;146:510-20.
14. Madsen C, Schroder HD. Ki-67 immuno-reactivity in meningiomas: determination of the proliferative potential of meningiomas using the monoclonal antibody Ki-67. *Clin Neuropathol*. 1997;16:137-42.
15. Moller M-L, Braendstrup O. No prediction of recurrence of meningiomas by PCNA and Ki-67 immunohistochemistry. *J Neurooncol*. 1997;34:241-6.
16. Maier H, Wanschitz J, Sedivy R, *et al.* Proliferation and DNA fragmentation in meningioma subtypes. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1997;23:496-506.
17. Jian C, Xiaolong G, Gang C, Yipeng M. Expression of BCL2, bax and bcl-xl in meningioma cells and its clinical significance. *Ger J Clin Oncol*. 2003;2:107-8.
18. Karamitopoulou E, Parentes E, Tolnay M, Probst A. Prognostic significance of MIB-1, p53 and BCL2 immunoreactivity in meningiomas. *Hum Pathol*. 1998;29:140-5.
19. Uzum N, Ataoglu. Histopathological parameters with Ki-67 and BCL2 in the prognosis of meningiomas according to WHO 2000 Classification. *Tumori*. 2008;94:389-97.
20. Caroline M, Abramovich C, Prayson R. Apoptotic Activity and BCL2 Immunoreactivity in meningiomas. *Am J Clin Pathol*. 2000;114:84-92.
21. Abdelzaher E, El-Gendi SM, Yehya A, Gowil AG. Recurrence of benign meningiomas: predictive value of proliferative index, BCL2, p53, hormonal receptors and HER2 expression. *British J Neurosurg*. 2011; 25: 707-13.
22. Takei H, Linda W, Buckleair, Suzanne Z, Powell. Immunohistochemical expression of

- apoptosis regulating proteins and sex hormone receptors in meningiomas. *Neuropathol.* 2008;28:62-8.
23. Ntzeros K, Stainier P, Mazis D, Kritikos N, Rozis M, Anesidis E, *et al.* MKI67 (marker of proliferation Ki-67). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2015; 19:105-16.
 24. Tao L, Jiang G, Chen Q, Zheng JN. Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (Review). *Mod Med Rep.* 2015;11:1566-72.
 25. Cobb L. Cell Based Assay: The cell cycle, cell proliferation and cell death. *Mater Methods* 2013;3:1-21.
 26. Riemenschneider M, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol.* 2006;5:1045-54.
 27. Abdelzaher E, Gendi E, Yehya A, Gowil AG. Recurrence of benign meningiomas: predictive value of proliferative index, BCL2, p53, hormonal receptors and HER2 expression. *Br J Neurosurg.* 2011;25:707-13.
 28. Chunlian C, Hao X, Kelan W. The Implication of bcl-2, bax and Ki-67 expression in meningioma. *Acta J.* 2002.
 29. Hortobagyi T, Bencze J, Varkoly G, Kouhsari MC, Klekner A. Meningioma recurrence. *Open Med.* 2016;11:168-73.
 30. Mehta N, Bhagwati S, Parulekar G. Meningiomas in children. *J Pediatr Neurosci.* 2009;4:61-5.