

Meningioma: A Literature Review

Trisna Ayu Kurnia Putri^{1*}, Lale Maulin Prihatina², Bambang Priyanto²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

²Departemen Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran, Nusa Tenggara Baratm Universitas Mataram, Mataram, Indonesia;

Article History

Received : October 02th, 2023

Revised : October 24th, 2023

Accepted : November 24th, 2023

*Corresponding Author: **Trisna Ayu Kurnia Putri**,

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia; Email: trisnaakp@gmail.com

Abstract: Meningioma is the most common type of the central nervous system tumor. South East Asia is the third highest cases of central nervous system tumor with 190,376 cases every year. The majority of meningioma cases are benign, although few of the cases requires a lot more significant treatment in order to survive. Although meningiomas with complicated histopathology and/or in tricky locations can be challenging for surgeons to treat. The earlier we detect and handle brain tumor, the better the prognosis outcome for the patient. Method used in this paper is literature review. Review made by finding and curating literatures regarding meningioma on online databases such as PubMed, Google Scholar, and Proquest. This paper summarizes the current epidemiology, etiology, histopathology, pathology, diagnosis, and the current treatments available for meningioma.

Keywords: Benign tumor, meningioma, pathofisiology.

Pendahuluan

Meningioma merupakan tumor dari sistem saraf pusat yang berasal dari meninges dan sumsum tulang belakang. Sebagian besar dari kasus meningioma merupakan asimtomatik (Alruwaili *et al.*, 2022). Meningioma merupakan tumor sistem saraf pusat primer yang mencakup 37.6% dari total kasus tumor primer SSP, dan 50% dari seluruh tumor otak jinak (Alruwaili *et al.*, 2022). Meningioma adalah tumor jinak, dengan neoplasma yang tumbuh pelan, yang diduga berasal dari sel-sel meningoelithelial (MECs) (Ogasawara *et al.*, 2021). MECs merupakan komponen seluler dari pia mater, arachnoid mater, serta trabeculae dan septae dari subarachnoidal *space*. MECs ini menyusun meninges dan dihubungkan melalui *tight junctions*, *gap junctions*, dan desmosom untuk melindungi otak dari kerusakan mekanik (Ogasawara *et al.*, 2021). Selain itu, MECs juga memiliki peran dalam proses imun dan homeostasis dari CSF (*Cerebrospinal Fluid*).

Sekresi dari pro dan *anti-inflammatory* kemokin dan sitokin, MEC mampu menginisiasi reaksi imun yang melindungi otak dari infeksi

dan pagositosis bakteri serta badan apoptotik (Ogasawara *et al.*, 2021). Tumor otak merupakan tumor dengan angka insidensi 296.851 kasus di seluruh dunia (Bray *et al.*, 2018). Angka tersebut menyumbang 1,6% dari seluruh kejadian kanker (Bray *et al.*, 2018). Angka Mortalitas yang disebabkan oleh tumor sistem saraf pusat adalah atau 2,5% dari kasus kematian akibat kanker (Bray *et al.*, 2018). Berdasarkan pembagian wilayah dari World Health Organization (WHO), Asia Tenggara menempati posisi tiga teratas sebagai wilayah dengan estimasi tumor system saraf pusat terbanyak, yaitu 190.376 kasus per tahun (Bell *et al.*, 2019). Di Indonesia, estimasi insiden dan mortalitas tumor SSP pada tahun 2016 adalah masing-masing 6.337 dan 5.405 kasus (Patel *et al.*, 2019). Tumor otak primer merupakan suatu kelompok heterogen dari tumor *benign* dan *malignant*. Insidensi dari tumor otak primer di dunia adalah 10,82 per 100.000 penduduk per tahun.

Insidensi dari meningioma yang terkonfirmasi secara patologi adalah 97,5/100.000 penduduk di Amerika Serikat dengan total penduduk yang terdiagnosis adalah 170.000. Data World Health Organization

(WHO) menunjukkan Asia Tenggara berada pada posisi tiga teratas sebagai regio dengan estimasi beban tumor SSP terbanyak, yaitu 190,376 kasus per tahun (Bell *et al.*, 2019). Klasifikasi WHO meningioma tahun 2021 mengategorikan meningioma menjadi 3. *Grade* 1 (jinak), *grade* 2 (atipikal), dan *grade* 3 (anaplastik) (Ahrendsen dan Alexandrescu, 2022). Klasifikasi WHO 2021 menyatakan bahwa meningioma adalah tipe tumor tunggal dengan 15 subtype (Gritsch *et al.*, 2022). Meningioma muncul pada *grade* 1 (jinak) yang memiliki laju pertumbuhan lambat berdasarkan studi pencitraan, morfologi, dan prognosis pasien (Li *et al.*, 2019).

Meningioma *grade* 2 (atipikal) ditandai dengan risiko kekambuhan yang tinggi disertai dengan peningkatan aktivitas mitosis sel. Meningioma *grade* 3 (anaplastik) ditandai dengan pertumbuhan yang relatif agresif serta progresif (Pećina-Šlaus *et al.*, 2016). Skrining tumor otak menjadi hal yang penting untuk dilakukan berkenaan dengan penurunan angka mortalitas dan morbiditas dari tumor. Semakin dini deteksi yang dilakukan, semakin baik prognosis yang akan dicapai oleh pasien. Perkembangan teknologi membuat skrining tumor menjadi hal yang bisa dicapai. Hal ini dapat dilakukan dengan bantuan model *deep learning*. Diagnosa tumor otak yang cepat dan akurat membutuhkan model yang handal dalam *deep learning*. Penelitian yang dilakukan oleh (Rahma *et al.*, 2023) menunjukkan kinerja YOLOv7 dan kemampuan model untuk mendeteksi tumor secara akurat. Model ini bisa Nmemvalidasi efektivitas YOLOv7 untuk deteksi dan pengobatan tumor dini.

Bahan dan Metode

Metode yang digunakan dalam tinjauan pustaka ini yaitu dengan mencari dan meninjau berbagai literatur yang bersumber pada database *online* seperti PubMed, Google Scholar, dan Proquest. Kata kunci yang digunakan dalam proses pencarian literatur antara lain “Meningioma”, “Diagnosis and Management of Meningioma”, “Pathofisiologi of Meningioma”. Prosedur pencarian literatur dipertimbangkan yang sesuai dan relevan dengan topik.

Hasil dan Pembahasan

Definisi

Meningioma merupakan tumor dari sistem saraf pusat yang berasal dari meninges dan sumsum tulang belakang. Sebagian besar dari kasus meningioma merupakan asimtomatik (Alruwaili *et al.*, 2022). Meningioma merupakan tumor sistem saraf pusat primer yang mencakup 37.6% dari total kasus tumor primer SSP, dan 50% dari seluruh tumor otak jinak (Alruwaili *et al.*, 2022). Meningioma biasa berbentuk lesi oval yang menempel pada dura mater. Meningioma paling sering berada *supratentorial* dari *calvaria* atau dasar dari meninges. Meningioma juga bisa ditemukan di *tentorium*, intraventrikular, atau pada posisi *cerebello-pontine* (Nowosielski *et al.*, 2017).

Epidemiologi

Meningioma mencakup 37.6% dari total seluruh tumor SSP primer dan 53.3% dari semua tumor benign SSP. Insidensi meningioma meningkat seiring bertambahnya usia, dengan usia rata-rata adalah 66 tahun. *Incidence rate* pada pasien berusia di atas 40 tahun adalah 18.69/100,000 dan untuk usia 0-19 tahun adalah 0.16/100,000. Pada pasien dengan usia 40 tahun ke atas, meningioma mencakup 43.6% dari total seluruh tumor SSP. Kemudian untuk usia 15-39, meningioma mencakup 15.6% dari total tumor SSP, dan untuk 0-14 tahun, meningioma mencakup 1.7% dari total tumor SSP (Ogasawara *et al.*, 2021). Meningioma *benign* dan *malignant* lebih sering ditemukan pada wanita, dengan ratio *incidence rate* mencapai 2.33 dan 1.12. Namun, perempuan dan laki-laki yang berusia 0-19 tahun memiliki ratio insiden yang hampir sama. Pada umumnya, anak kecil mengalami meningioma dengan *grade* lebih tinggi dengan resiko kekambuhan dan mortalitas. Meningioma juga lebih sering ditemukan pada orang kulit hitam dibandingkan dengan orang kulit putih dengan rasio 1.18 dan 1.52 (Ogasawara *et al.*, 2021).

Patofisiologi

Meningioma umumnya berasal dari sel selaput *meningothelial arachnoid*. Sebagian besar dari meningioma adalah sporadik, jinak, dan tumbuh dengan lambat. Meningioma biasanya muncul dengan penghapusan satu atau lebih kromosom fokal. Pada meningioma

malignant, terjadi banyak mutasi kromosom. Mutasi genetik dihubungkan dengan pertumbuhan tumor yang cepat dan peningkatan *grade* tumor (Alruwaili dan De Jesus, 2022). Mutasi genetik pada kromosom 22 pada neurofibromatosis tipe 2 adalah salah satu kondisi predisposisi paling sering yang ditemukan pada meningioma sporadik. Mutasi kromosom yang lain yang telah dilaporkan adalah 1p, 6q, 14q, 18q. Ditemukan juga gen lain pada meningioma seperti protein *CREB-binding*, *protein patched homolog 1*, fosfat dan tensin homolog, *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*, *Von Hippel-Lindau*, dan *neurofibromatosis 1* (Alruwaili dan De Jesus, 2022).

Radiasi pengion atau *Ionizing Radiation* merupakan faktor resiko dari meningioma. Radiasi mempengaruhi struktur DNA *double helix* secara langsung, yang akan mengaktifkan sensor *damage DNA* yang akan menginduksi penuaan, apoptosis, dan nekrosis. Radiasi mampu memengaruhi aktivitas normal mitosis (Wang *et al.*, 2018). Radiasi juga merusak struktur subselular seperti membran sitoplasma, retikulum endoplasma, ribosom, mitokondria, dan lisosom dari sel kanker untuk meregulasi aktivitas dari sel tumor (Wang *et al.*, 2018). Hormon pada wanita, Estrogen, dikenal sebagai karsinogen yang baik, walaupun hormon ini berperan secara fisiologis pada tubuh manusia. Pada studi yang telah dilakukan sebelumnya, seseorang memiliki resiko untuk mengalami kanker dipengaruhi oleh hormon estrogen dan progesteron yang diproduksi oleh tubuh. Pada tahun 1940 dan 1971, *Diethylstilbestrol* (DES) adalah sebuah estrogen yang diberikan pada wanita hamil di Amerika Serikat untuk mencegah keguguran, kelahiran prematur, dan masalah lainnya yang berkaitan dengan kehamilan. Ditemukan bahwa wanita yang mendapatkan DES memiliki peningkatan resiko untuk mengalami kanker (*National Cancer Institute*, 2015).

Meningioma adalah *hormone-sensitive* tumor, dengan angka insidensi lebih tinggi pada wanita daripada laki-laki. Pertumbuhan meningioma meningkat selama kehamilan dan menstruasi karena peningkatan hormon progesteron dan estrogen (Blitshteyn *et al.*, 2020). Fakta bahwa meningioma lebih sering ditemukan pada wanita, memiliki keterkaitan dengan reseptor hormon pada meningioma. Pada

studi yang sudah dilakukan sebelumnya, 30% meningioma menunjukkan reseptor estrogen dan 70% reseptor progesteron (Fitri, F, I., 2010).

Meningioma juga dipicu oleh kaskade *eicosanoid*. *Eicosanoid* merupakan asam arakidonat yang diubah menjadi komponen lipid aktif secara biologis. *Eicosanoid* terdiri dari mediator lipid yang diproduksi oleh dua kelas enzim, *cyclooxygenase* (COX-1 dan COX-2) dan *lipoxigenase* (5-LO, 12-LO dan 15-LO). Komponen lipid ini memodulasi proses patologis, salah satunya adalah karsinogenesis (Fitri, F, I., 2010). Metabolit yang berasal dari COX-2 terlibat dalam berbagai tahap karsinogenesis, seperti hiperproliferasi pre-malignan, transformasi, pemeliharaan viabilitas tumor, pertumbuhan, serta invasi dan metastasis. COX-2 juga terlibat dalam angiogenesis, menghambat apoptosis sel, dan memicu faktor proangiogenik seperti VEGF, *inducible nitrogen oxide synthetase promoter*, dan *interleukin-6* (Nathoo *et al.*, 2004).

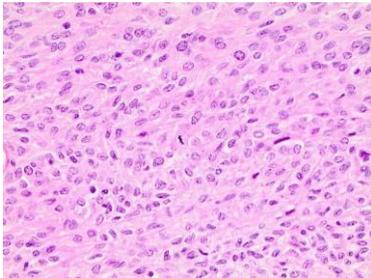
Meningioma mengekspresikan enzim COX dan LO dalam jumlah yang lebih banyak daripada jaringan otak normal. Pewarnaan pada meningioma menunjukkan hasil positif kuat COX-2. Terdapat ekspresi 5-LO yang lebih banyak pada sel meningioma primer dengan analisis *immunoblotting* (Magi, 2005). Analisis ini menggunakan antibodi khusus untuk mengidentifikasi target protein dengan reaksi antigen-antibodi spesifik. Sel-sel meningioma pada kultur memproduksi jumlah prostaglandin, tromboksan, dan leukotriene dalam jumlah yang lebih besar dibandingkan jaringan otak normal (Magi, 2004). *Eicosanoid* yang diproduksi oleh sel-sel tumor otak, kemungkinan menyebabkan edema otak yang dipicu oleh tumor. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan inhibitor COX-2 dan 5-LO mungkin dapat digunakan sebagai alternatif dari glukokortikoid untuk penanganan edema otak peritumoral yang dipicu oleh *eicosanoid* (Nathoo *et al.*, 2005).

Histopatologi

Meningioma Grade 1

Meningioma *grade 1* mencakup 80% dari total meningioma, termasuk dari 9 varian subtype histologi, dan kurangnya fitur anaplastik. Varian ini adalah meningoethelial, fibroplastic, transisional, psammomatous, angiomatous, mikrositik, secretory, dan metaplastik. Lebih dari

70% dari meningioma adalah positif dan reseptor progesteron. Salah satu karakteristik histopatologi dari meningioma adalah perkembangan sel meningotheial yang nantinya akan memineralkan bentuk dari badan psammoma (Alruwaili dan De Jesus, 2022).



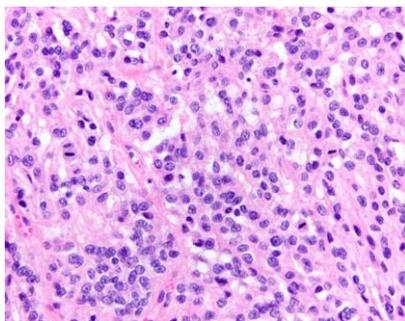
Gambar 1. Meningioma Grade 1

Meningioma Grade 2

Meningioma *grade 2* memiliki karakteristik lesi atipikal dengan 3 atau lebih karakteristik berikut:

- Nekrosis
- Pertumbuhan seperti sheath
- Nukleus yang prominent
- Selularitas meningkat
- Ratio nukleus dan sitoplasma yang tinggi
- Aktivitas mitosis yang meningkat (4-19 mitosis per 10 HPF)

Meningioma dengan invasi ke otak juga disebut meningioma *grade 2* (Alruwaili dan De Jesus, 2022).

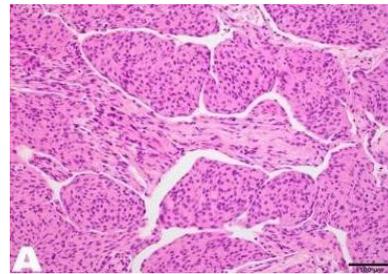


Gambar 2. Meningioma Grade 2

Meningioma Grade 3

Meningioma *grade 3* adalah anaplastik, sebuah lesi malignan atau ganas yang mirip dengan sarcoma, karsinoma, dan melanoma dengan kemungkinan tinggi untuk metastasis. Aktivitas mitosis yang tinggi dengan >20 mitosis per 10 HPF mengindikasikan meningioma *grade*

3. Variasi histologi dari meningioma *grade 3* adalah sub tipe papillary dan rhabdoid (Alruwaili dan de Jesus, 2022).



Gambar 3. Meningioma Grade 3

Penegakan diagnosis

Anamnesis

Anamnesis merupakan langkah awal dalam menentukan diagnosis pasien. Anamnesis bertujuan untuk menggali informasi dari pasien, seperti identitas, keluhan yang dialami, pengobatan yang sedang atau sudah dijalani, serta hal lain yang penting untuk diketahui. Karena meningioma merupakan tumor dengan progresif yang lambat, maka gejala lebih jarang muncul sampai ukuran tumor menjadi lebih besar. Gejala yang sering ditemukan adalah sakit kepala, kejang, perubahan sikap, kebingungan, letih, kehilangan pendengaran atau telinga berdengung, otot melemah, mual dan muntah, serta gangguan penglihatan (American Association of Neurological Surgeons).

Pemeriksaan fisik

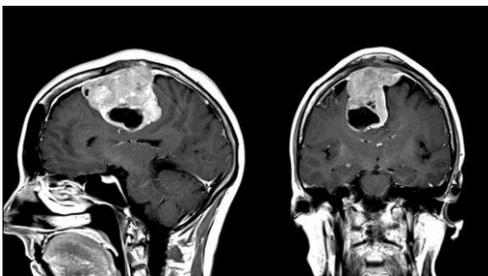
Gambaran klinis meningioma bergantung pada lokasi tumor. Tanda klinis yang sering dijumpai adalah nyeri kepala dengan onset baru dan berkembang lambat (Fitri, 2010). Sebagian besar meningioma tidak menginvasi otak namun menimbulkan gejala dengan cara menekan struktur susunan saraf pusat, pergeseran struktur sistem saraf pusat, hidrosefalus, dan edema. Meningioma dapat menimbulkan gejala dengan mengiritasi korteks, menekan jaringan otak atau saraf kranial, menyebabkan hiperostosis, dan/atau menginvasi jaringan lunak sekitarnya atau memicu cedera vaskular pada otak. Kejang yang dialami pasien meningioma disebabkan oleh iritasi korteks meningioma juga menekan struktur di bawahnya dapat menyebabkan disfungsi serebral fokal atau umum, seperti kelemahan fokal, disfasia, apati dan/atau somnolen (Fitri, 2010). Gejala yang muncul pada

pasien juga bisa berhubungan dengan lokasi spesifik dari meningioma.

- Falx dan Parasagittal: Penurunan fungsi otak seperti ingatan dan penalaran. Jika tumor berada di tengah, terdapat kemungkinan pasien kejang dan mengalami kelemahan otot.
- Convexity: Kejang, sakit kepala, dan penurunan fungsi kognitif.
- Sphenoid: Gangguan penglihatan, kelumpuhan wajah, dan kejang.
- Olfactory Groove: Kehilangan penciuman karena tumor menekan saraf yang berhubungan dengan penciuman. Jika ukuran tumor semakin besar, kehilangan penglihatan dapat terjadi karena penekanan pada saraf optik.
- Suprasellar: Gangguan penglihatan.
- Posterior Fossa: Gangguan pendengaran, gait atau cara berjalan yang tidak seimbang, dan masalah koordinasi
- Cerebello-pontine Angle: Gangguan pendengaran dan kelumpuhan wajah. (American Association of Neurological Surgeons; Fitri, 2010).

Radiologi

Teknik yang paling sering dilakukan adalah *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dengan kontras, yang juga digunakan sebagai *follow-up* rutin pada pasien (Nowosielski *et al.*, 2017). *Computed Tomography Scan* (CT Scan) dengan kontras juga merupakan pilihan alternatif dalam teknik *imaging*. Pada CT Scan, meningioma biasanya tampak isodense, namun bisa juga tampak hiperdense atau sedikit hipodense dibanding jaringan otak. CT Scan lebih sensitif dari MRI dalam mendeteksi *psammomatous calcifications* yang dapat dilihat di 25% kasus meningioma (Nowosielski *et al.*, 2017). CT Scan dan MRI digunakan untuk mendiagnosis, memonitor, dan mengevaluasi hasil dari penanganan meningioma.



Gambar 4. MRI Meningioma

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan meningioma didapatkan dari kombinasi antara observasi, operasi, radioterapi, dan kemoterapi (Ogasawara *et al.*, 2021).

Observasi

Metode observasi dilakukan pada pasien meningioma asimtomatik dan/atau pasien yang terdiagnosis meningioma dengan diameter tumor ≤ 3 cm. Pasien akan diobservasi secara berkala dengan *MRI Scan* sampai menjadi simtomatik atau sampai ukuran tumor menjadi lebih besar (Ogasawara *et al.*, 2021). Menurut *European Association of Neuro-Oncology (EANO)*, *scanning MRI* dilakukan 6 bulan setelah pasien terdiagnosis. Jika pasien tetap asimtomatik, maka akan dilakukan *follow-up* setiap tahun selama 5 tahun. Pasien *benign* meningioma dengan angka harapan hidup yang kecil disebabkan oleh umur ataupun komplikasi yang berat tidak membutuhkan observasi (Ogasawara *et al.*, 2021).

Operasi

Operasi merupakan pilihan utama untuk pasien simtomatik, pasien observasi yang gagal, atau pasien dengan diameter tumor luas yang diantisipasi akan menyebabkan gejala. Tujuan dari operasi tumor adalah *Gross Total Resection (GTR)*. Namun, GTR bisa terbatas karena faktor-faktor seperti lokasi tumor, keterlibatan dari *venous sinuses* dan jaringan *neurovascular* (Ogasawara *et al.*, 2021). Tujuan akhir dari operasi adalah total dari eksisi. Sama seperti tumor otak lainnya, reseksi yang tuntas ditentukan melalui observasi 72 jam setelah operasi menggunakan CT Scan atau MRI. MRI dan pemeriksaan histopatologi menjadi dasar dari sistem *grading* Simpson, sebuah sistem prediktif untuk kekambuhan meningioma (Rockhill *et al.*, 2007). Pasien dengan Simpson *grade* 1 memiliki GTR dari tumor, dural, dan tulang- tulang yang termasuk (*extradural extension*). Simpson *grade* 2 memiliki GTR dari tumor dan koagulasi dari dural. Simpson *grade* 3 memiliki GTR dari tumor tanpa reseksi koagulasi dural dan komponen ekstradural. Simpson *grade* 4 adalah reseksi tumor sebagian atau parsial, dan simpson *grade* 5 hanyalah biopsy (Ogasawara *et al.*, 2021).

Radioterapi

Radioterapi merupakan salah satu tatalaksana dari meningioma, yang dinilai menjadi reseksi sebagian untuk meningioma. 89% dari *progression free survival* (PFS) dengan radioterapi mengalami reseksi meningioma jinak. Keputusan untuk menggunakan radioterapi harus didasarkan pada potensi untuk mengalami kekambuhan dan harapan hidup dari pasien, serta efek samping yang mungkin timbul dari radiasi. Penggunaan radioterapi *stereotactic* untuk tatalaksana meningioma terus dikembangkan, menggunakan *linear accelerator*, pisau Leksell Gamma. Radioterapi *stereotactic* dinilai bisa digunakan untuk tumor kecil (<35 mm) (Ogasawara et al., 2021).

Kemoterapi

Kemoterapi diberikan pada pasien meningioma, terutama pada pasien meningioma atipikal atau *malignant*, untuk mengurangi potensi kekambuhan. Salah satu jenis dari kemoterapi yang digunakan adalah bevacizumab, sebuah kemoterapi yang menargetkan perubahan dari *growth factor endotel vascular*. Pasien dengan meningioma anaplastik yang sudah menjalani operasi reseksi dan radioterapi menunjukkan hasil yang memuaskan dalam menekan pertumbuhan tumor (Alruwaili dan de Jesus, 2022).

Kesimpulan

Meningioma merupakan suatu neoplasma otak yang memiliki angka kejadian yang cukup tinggi, terutama di negara Asia. Penegakan diagnosis yang cepat dan penatalaksanaan yang tepat dapat meningkatkan prognosis baik pada pasien.

Ucapan Terima Kasih

Kepada Dr. dr. Rohadi, Sp.BS (K), FICS, FINPS, dr. Lale Maulin Prihatina, Sp.PA, dr. Bambang Priyanto, Sp.BS (K), penulis ucapkan terima kasih karena telah mendampingi dan membimbing serta memberi bantuan hibah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan karya ilmiah dengan baik.

Referensi

- Ahrendsen, J. dan Alexandrescu, S. (2022) *Pathology Outline – WHO Grading of meningiomas*.
- Al-Mefty., Ossama., McDermott, Michael, W., DeMonte, & Franco. (2011). *Al-Mefty's Meningiomas Second Edition* (2nd ed.). Thieme Medical.
- Alruwaili, A.A. dan de Jesus, O. (2022) *Meningioma, CyberKnife Stereotactic Radiosurgery: Brain*. StatPearls Publishing.
- Bell, J. S., Koffie, R. M., Rattani, A., Dewan, M. C., Baticulon, R. E., Qureshi, M. M., Wahjoepramono, E. J., Rosseau, G., Park, K., & Nahed, B. v. (2019). Global incidence of brain and spinal tumors by geographic region and income level based on cancer registry data. *Journal of Clinical Neuroscience*, 66, 121–127. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03595-5>
- Blitshteyn, S., Crook, J. E., Jaeckle, K. A., (2008). Is There an Association Between Meningioma and Hormone Replacement Therapy? *Journal of Clinical Oncology* DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2133
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Gritsch, S., Batchelor, T. T. & Gonzalez Castro, L. N., (2022). Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer*, 128(1), pp. 47-58. DOI: 10.1002/cncr.33918
- Li, J. et al. (2019) 'Prognostic value of Ki-67/MIB-1 expression in meningioma patients: A meta-analysis', *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 29(2), pp. 141–150. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2019025430
- Nowosielski, M., (2017). Diagnostic challenges in meningioma. *Neuro-Oncology*, 19(12),

- pp. 1588-1598.
DOI: 10.1093/neuonc/nox101
- Ogasawara, C., Philbrick, B. D. & Adamson, D. C., (2021). Meningioma: A review of epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, and future directions. *Biomedicines*, 9(3). DOI: 10.3390/biomedicines9030319
- Passa, R. S., Nurmaini, S., Rini, D., P., (2023). Deteksi Tumor Otak Pada Magnetic Resonance Imaging Menggunakan YOLOv7., *Jurnal Ilmiah MATRIK* , Vol. 25 No.2
- Pećina-Šlaus, N., Kafka, A., Vladušić, T., Tomas, D., Logara, M., Skoko, J., & Hrašćan, R. (2016). Loss of p53 expression is accompanied by upregulation of beta-catenin in meningiomas: a concomitant reciprocal expression. *International Journal of Experimental Pathology*, 97(2), 159-169. DOI: 10.1111/iep.12186
- Wang, J. S., Wang, H. J., & Qian, H. L. (2018). Biological effects of radiation on cancer cells. *Military Medical Research*, 5, 1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0167-4>