

**KARYA TULIS ILMIAH**  
**KORELASI ANTARA PENANDA KI-67 DENGAN GRADING**  
**MENINGIOMA**

Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada Fakultas Kedokteran

Universitas Mataram



Oleh

**Irsyadina Hasana Bharata**

**H1A020051**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS MATARAM**  
**MATARAM**

**2023**

**KORELASI ANTARA PENANDA KI-67 DENGAN GRADING  
MENINGIOMA**

Irsyadina Hasana Bharata, Rohadi, Lale Maulin Prihatina, Fathul

Djannah

Email: irsyadinahbharata@gmail.com

Diajukan sebagai syarat meraih gelar sarjana pada Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

**Informasi Naskah**

Jumlah tabel           4

Jumlah gambar        0

**ABSTRAK**  
**KORELASI ANTARA PENANDA KI-67 DENGAN GRADING**  
**MENINGIOMA**

Irsyadina Hasana Bharata, Rohadi, Lale Maulin Prihatina, Fathul Djannah

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

**Pendahuluan:** Meningioma adalah salah satu jenis tumor intrakranial yang paling sering ditemukan. Klasifikasi terbaru *World Health Organization* (WHO) 2021, meningioma dikelompokkan menjadi tiga kelompok berdasarkan tingkatan, *grade* I (jinak), *grade* II (atipikal), dan *grade* III (anaplastik). Perbedaan karakteristik setiap tingkatan meningioma menjadikan suatu penanda untuk mengklasifikasikan meningioma sesuai *grading* meningioma diperlukan. Salah satu penanda *immunohistochemical* (IHC) yang paling sering digunakan adalah Ki-67. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat korelasi antara penanda Ki-67 dengan *grading* meningioma.

**Metode:** Penelitian observasional analitik ini menggunakan pendekatan potong lintang. Sampel merupakan sampel tumor meningioma di Rumah Sakit Risa Sentra Medika Kota Mataram pada tahun 2021 – 2022 dan diambil dengan teknik *purposive sampling*. Sembilan subjek yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis secara bivariat dengan uji Fisher.

**Hasil:** Dari sembilan subjek penelitian yang dilakukan pewarnaan imunohistokimia menggunakan penanda Ki-67, ditemukan pengelompokan sampel berdasarkan *grading* meningioma menurut kriteria WHO tahun 2021. Tiga sampel termasuk ke dalam klasifikasi meningioma *grade* 1 (33,3%), enam sampel termasuk ke dalam klasifikasi meningioma *grade* 2 (66,7%), dan tidak ada sampel yang termasuk ke dalam meningioma

*grade* 3. Setelah dilakukan analisis bivariat, tidak ditemukan adanya korelasi antara penanda imunohistokimia Ki-67 dengan *grading* meningioma.

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan karakteristik setiap *grading* meningioma. Penanda biologis Ki-67 dapat menjadi penanda aktivitas mitosis meningioma. Tidak terdapat korelasi antara penanda Ki-67 dengan *grading* meningioma.

**Kata Kunci:** Penanda Imunihistokimia, Ki-67, *Grading* Meningioma

## ABSTRACT

### **CORRELATION BETWEEN KI-67 MARKERS AND GRADING MENINGIOMA**

Irsyadina Hasana Bharata, Rohadi, Lale Maulin Prihatina, Fathul Djannah

*Faculty of Medicine, University of Mataram*

**Introduction:** *Meningioma is one of the most common types of intracranial tumors. The latest classification by the World Health Organization (WHO) 2021, meningiomas are grouped into three groups based on their level, grade I (benign), grade II (atypical), and grade III (anaplastic). The different characteristics of each level of meningioma make a marker to classify meningioma according to the meningioma grading required. One of the most frequently used immunohistochemical (IHC) markers is Ki-67. This study aims to determine whether there is a correlation between the Ki-67 marker and meningioma grading.*

**Methods:** *This analytic observational study used a cross-sectional approach. The sample is a sample of meningioma tumors at Risa Sentra Medika Hospital, Mataram City in 2021 – 2022 and was taken using a purposive sampling technique. Nine subjects who met the inclusion criteria were analyzed bivariate with Fisher's test.*

**Results:** *Of the nine study subjects who underwent immunohistochemical staining using the Ki-67 marker, a grouping of samples was found based on grading meningioma according to WHO criteria in 2021. Three samples were included in the classification of meningioma grade 1 (33.3%), six samples were included in the classification meningioma grade 2 (66.7%), and none of the samples included meningioma grade 3. After bivariate analysis, no correlation was found between the immunohistochemical marker Ki-67 and the meningioma grading.*

**Conclusion:** *There are different characteristics of each meningioma grading. The biological marker Ki-67 can be a marker of meningioma mitotic activity. There is no correlation between the Ki-67 marker and meningioma grading.*

**Keywords:** *Immunihistochemical Markers, Ki-67, Meningioma Grading*

## PENDAHULUAN

Meningioma adalah salah satu jenis tumor intrakranial yang paling sering ditemukan.<sup>1,2</sup> Tumor ini berasal dari sel selaput arachnoid yang terletak di lapisan leptomeningeal.<sup>3</sup> Laju pertumbuhan dan keberhasilan untuk terapi pembedahan meningioma termasuk ke dalam jenis tumor intrakranial jinak<sup>4</sup> (Lee, 2008) dan seringkali muncul tanpa gejala (asimtomatik) terutama pada pasien yang berusia lebih tua.

Klasifikasi terbaru *World Health Organization* (WHO) 2021, meningioma dikelompokkan menjadi tiga kelompok berdasarkan tingkatan, *grade* I (jinak), *grade* II (atipikal), dan *grade* III (anaplastik).<sup>5,6</sup> Pada umumnya, meningioma muncul pada *grade* I (jinak) yang memiliki laju pertumbuhan lambat berdasarkan studi pencitraan, morfologi, dan prognosis pasien. Berbeda dengan meningioma *grade* I, meningioma *grade* II (atipikal) ditandai dengan peningkatan aktivitas mitosis menjadi 4-19 mitosis/hpf, penampakan kordoid atau *clear cell* dalam gambaran histologi, terjadinya nekrosis spontan, serta peningkatan selularitas sedangkan meningioma *grade* III (anaplastik) ditandai dengan peningkatan aktivitas mitosis progresif mencapai 20 mitosis/hpf, *frank* anaplasia, mutasi promotor TERT, serta delesi CDKN2A dan atau CDKN2B homozigot.<sup>5</sup> Perbedaan karakteristik setiap

tingkatan meningioma menjadikan suatu penanda untuk mengklasifikasikan meningioma sesuai *grading* meningioma diperlukan.

Regulasi proliferasi sel yang diidentifikasi dengan penanda protein dapat digunakan untuk memprediksi karakteristik meningioma.<sup>7</sup> Salah satu penanda *immunohistochemical* (IHC) yang paling sering digunakan adalah Ki-67. Penanda IHC Ki-67 merupakan penanda yang digunakan untuk mengukur proliferasi sel<sup>8</sup> yang mempunyai kemampuan ekspresi sangat tinggi pada meningioma. Selain itu, Ki-67 memiliki indeks pelabelan yang berkorelasi positif dengan setiap tingkatan, risiko kekambuhan, dan kemampuan menginvasi otak dari meningioma.<sup>9,10</sup> Abry dan kolega telah menemukan bahwa Ki-67 sebagai penanda biologis meningioma bermanfaat untuk memprediksi *grading* dan risiko kekambuhan meningioma.<sup>11</sup>

*Gross Total Microsurgical Resection* sebagai pilihan pertama pengobatan pada pasien meningioma sebagian besar memberikan hasil pascaoperasi yang lebih baik.<sup>12</sup> Akan tetapi, kekambuhan dan perkembangan kembali sel tumor pascaoperasi masih sering terjadi yang menyebabkan pasien kembali memiliki prognosis yang buruk.<sup>13,14</sup> Oleh karena itu, sebuah penanda biologis, seperti Ki-67 sangat diperlukan untuk memprediksi risiko kekambuhan dan perkembangan tumor. Diperlukan pengujian efektivitas kemampuan penanda biologis Ki-67 dalam memprediksi *grading* meningioma sehingga penelitian tentang “**Korelasi antara Penanda Ki- 67 dengan Grading Meningioma**” sangat diperlukan.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan menggunakan metode *cross sectional* untuk mengetahui korelasi antara tingkat Ki-67 dengan *grading* meningioma.

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh sampel tumor pasien meningioma yang diambil dari lokasi pengambilan sampel. Besar sampel didapatkan dengan metode *purposive sampling*. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara memilih sampel meningioma dari setiap *grading* meningioma, yaitu *grade 1*, *grade 2*, dan *grade 3*. Tempat pengambilan sampel berlokasi di Rumah Sakit Risa Sentra Medika Mataram. Penghitungan dengan menggunakan rumus Fisher Test, total besar sampel diperoleh sembilan (9) sampel yang diperlukan untuk melakukan penelitian.

Teknik pengumpulan data dalam penelitian ini menggunakan teknik *cross sectional*. Pengumpulan data diperoleh dari sampel tumor meningioma dari RSUD Provinsi NTB.

Analisis data dalam penelitian ini menggunakan analisis deskriptif kuantitatif menggunakan tabel dengan disertai penjelasan. Data yang digunakan merupakan data sekunder yang dikumpulkan dari sampel tumor meningioma.



## HASIL

Penelitian ini dilaksanakan dengan mengambil sampel tumor pasien meningioma dari Rumah Sakit Risa Sentra Medika Kota Mataram selama bulan September – Desember 2022. Sampel penelitian yang dikumpulkan berasal dari pasien tumor meningioma *grade* 1 – *grade* 3 yang berasal dari rentang tahun 2021– 2022.

Jumlah sampel yang terkumpul adalah tiga puluh sampel, dengan total jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian berjumlah sembilan sampel yang mewakili tiga sampel meningioma *grade* 1, tiga sampel meningioma *grade* 2, dan tiga sampel meningioma *grade* 3. Sembilan sampel tersebut dipilih berdasarkan pertimbangan karakteristik sampel, kualitas sampel, dan dana penelitian. Rincian data lengkap dapat dilihat pada **Tabel 1**

**Tabel 1** Karakteristik Sampel Penelitian

Nomor Sampel	<i>Grade</i>
949/22	1
999/22	1
631/22	1
1255/21	2
333/21	2
69/22	2
1798/21	3
2387/21	3
1241/22	3

**Tabel 2** Hasil Uji *Grading* Meningioma dengan Ki-67

Nomor Sampel	<i>Grade</i>	Ki-67 (%)
949/22	1	3
999/22	1	3

631/22	1	5
1255/21	2	1
333/21	2	10
69/22	2	5
1798/21	3	10
2387/21	3	10
1241/22	3	15

Berdasarkan tabel 2, hasil identifikasi *grading* meningioma dengan pewarnaan imunohistokimia Ki-67 berdasarkan klasifikasi meningioma tahun 2021 menurut WHO adalah:

1. Kelompok *grade 1* (<4%) berjumlah tiga sampel (33,3%), yaitu sampel 949/22, 999/22, dan 1255/21;
2. Kelompok *grade 2* (4 – 19%) berjumlah enam sampel (66,7%), yaitu sampel 631/22, 333/21, 69/22, 1798/21, 2387/21, dan 1241/22;
3. Tidak ada sampel yang masuk ke dalam klasifikasi meningioma *grade 3* ( $\geq 20\%$ ).

**Tabel 3** Hasil Uji Normalitas Sampel Meningioma

Grading Meningioma	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Grade 1	0,750	3	0,000
Grade 2	0,996	3	0,878
Grade 3	0,750	3	0,000

Pengujian normalitas dilakukan untuk mengetahui distribusi data yang telah dikumpulkan. Pengujian ini dilakukan menggunakan program aplikasi *statistical package for the social sciences* (SPSS) dengan total sembilan jumlah data. Jumlah data yang kurang dari tiga puluh menyebabkan pengujian normalitas dilakukan dengan menggunakan uji normalitas Shapiro-wilk.

Berdasarkan uji normalitas, ditemukan hasil nilai Sig. yang berbeda-beda pada setiap data *grading* meningioma. Pada *grade* 1, ditemukan Sig. 0,000 ( $< 0,05$ ); *grade* 2, ditemukan Sig. 0,878 ( $> 0,05$ ); sementara pada *grade* 3, ditemukan Sig. 0,000 ( $< 0,05$ ). Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa persebaran data tidak normal sehingga diperlukan uji nonparametrik untuk analisis korelasi antara *grading* meningioma dengan pewarnaan imunohistokimia Ki-67.

**Tabel 4** Hasil Uji Nonparametrik Pewarnaan Ki-67 dengan *Grading* Meningioma

Total N	3
Statistik Tes	3,800 <sup>a</sup>
df	2
Asymptotic Sig.	0,150

Uji nonparametrik diperlukan untuk mengetahui korelasi antara *grading* meningioma dengan pewarnaan Ki-67 karena persebaran data tidak normal. Uji nonparametrik yang dapat dilakukan adalah uji friedman untuk menganalisis data dari tiga variabel, yaitu *grade* 1, *grade* 2, dan *grade* 3.

Berdasarkan hasil uji friedman, ditemukan hasil asymptotic sig. 0,150 ( $> 0,05$ ). Dilihat dari nilai uji friedman, maka dapat hipotesis nol (H0) dalam penelitian diterima dan hipotesis alternatif (Ha) ditolak. H0 dalam penelitian adalah tidak terdapat korelasi antara Ki-67 dengan *grading* meningioma sementara Ha dalam penelitian adalah terdapat korelasi antara Ki-67 dengan *grading* meningioma.

## PEMBAHASAN

### Korelasi Progresitivitas Tumor Meningioma dengan Aktivitas Mitosis

Progresitivitas tumor meningioma dapat ditentukan berdasarkan diagnosis *grading* meningioma. Klasifikasi meningioma menurut WHO pada tahun 2021 dapat ditentukan berdasarkan aktivitas mitosis meningioma yang terbagi menjadi tiga *grading*, yaitu meningioma *grade 1*, *grade 2*, dan *grade 3*. Meningioma *grade 1* memiliki aktivitas mitosis  $< 4$  mitosis/hpf, meningioma *grade 2* dengan aktivitas mitosis  $4 - 19$  mitosis/hpf, dan meningioma *grade 3* dengan aktivitas mitosis  $\geq 20$  mitosis/hpf.<sup>5</sup>

Aktivitas mitosis sel-sel tumor pada pasien meningioma berhubungan dengan progresitivitas tumor.<sup>15</sup> Tingkat progresitivitas tumor senilai 7% dapat terlihat pada pasien meningioma tanpa aktivitas mitosis setelah lima tahun dengan periode tanpa gejala rata-rata 148 bulan. Sementara itu, pasien dengan angka mitosis  $1 - 4$ /hpf dan pasien dengan angka mitosis  $> 4$ /hpf menunjukkan rata-rata nilai kekambuhan 87% dan 90% dalam periode lima tahun dengan periode tanpa gejala yang lebih pendek, yaitu rata-rata 43 bulan dan 16 bulan. Penentuan *grading* meningioma bermanfaat untuk mengetahui aktivitas mitosis sel-sel tumor serta mengetahui progresitivitas tumor.

### **Parameter Lain Penentu *Grading* Meningioma**

Klasifikasi meningioma tidak hanya dapat ditentukan berdasarkan aktivitas mitosis yang dapat dilihat melalui pewarnaan imunohistokimia saja. Klasifikasi meningioma menjadi tiga *grading* juga dapat ditentukan berdasarkan dengan melihat aktivitas pada beberapa fitur histopatologis, seperti tingkat invasi otak, lapisan yang terbentuk, *small-cell foci*, nekrosis sel, makronukleoli, dan hiperselularitas.<sup>16</sup> Fitur histopatologis pada sampel tumor dapat menjadi parameter lain untuk menentukan *grading* meningioma.

Penelitian yang dilakukan oleh Dal Col dan kolega pada tahun 2021 telah menunjukkan bahwa beberapa kriteria patologis dapat menjadi parameter dalam menentukan *grading* meningioma.<sup>16</sup> Berdasarkan hasil penelitian, gambaran kriteria patologis yang paling sering muncul, secara berurutan sebagai berikut: *small-cell foci* > tingkat invasi otak > nekrosis sel > aktivitas mitosis > makronukleolus > lapisan yang terbentuk > hiperselularitas. Oleh karena itu, penentuan *grading* meningioma dapat dipertimbangkan tidak hanya dari satu parameter saja.

## **Korelasi antara Penanda Ki-67 dengan *Grading* Meningioma**

Penanda imunohistokimia Ki-67 merupakan salah satu penanda yang dapat digunakan untuk mendiagnosis meningioma.<sup>18</sup> Penanda Ki-67 dapat menunjukkan aktivitas mitosis pada meningioma. Pada penelitian yang dilakukan oleh Pavelin dan kolega, menemukan hasil korelasi positif antara penanda Ki-67 dan p53 dengan ukuran tumor meningioma.<sup>7</sup> Selain itu, pada penelitian imunohistokimia yang dilakukan pada 580 pasien menunjukkan hasil terjadinya peningkatan nilai Ki-67 pada setiap peningkatan *grading* meningioma.<sup>19</sup>

Sebuah studi literatur yang dilakukan oleh Abry dan kolega dengan cara meninjau penelitian-penelitian tentang korelasi antara penanda Ki-67 dengan *grading* meningioma menemukan hasil bahwa terdapat korelasi positif antara aktivitas mitosis meningioma dengan penanda Ki-67.<sup>11</sup> Hal ini menunjukkan kemampuan penanda Ki-67 dalam memprediksi *grading* meningioma di berbagai lokasi penelitian yang berbeda. Perbedaan regional tingkat proliferasi dapat terjadi karena heterogenitas tumor<sup>17</sup> sehingga dapat memengaruhi hasil penelitian yang memerlukan penghitungan terhadap aktivitas mitosis sel. Selain itu, hasil penelitian juga dipengaruhi oleh

jumlah sampel yang cukup luas dan prosedur pewarnaan imunohistokimia yang dilakukan.

Tidak didapatkan korelasi positif antara penanda Ki-67 dengan *grading* meningioma dalam penelitian ini. Hasil uji friedman menunjukkan nilai  $p=0,150$  ( $> 0,05$ ) sehingga  $H_0$  diterima dan  $H_a$  ditolak. Berdasarkan penelitian, tidak ditemukan korelasi antara penanda Ki-67 dengan *grading* meningioma. Hasil yang ditemukan dapat berbeda dari beberapa penelitian yang telah melakukan uji pewarnaan imunohistokimia terhadap *grading* meningioma karena jumlah sampel yang diuji berbeda dari beberapa penelitian tersebut. Selain itu, terdapat parameter patologis lain yang dapat digunakan untuk menentukan *grading* meningioma sehingga *grading* meningioma tidak hanya dapat ditentukan berdasarkan satu parameter saja.

Hasil penelitian dapat dipengaruhi oleh beberapa hal yang memengaruhi aktivitas mitosis meningioma.<sup>19</sup> Intervensi terapi yang telah dilakukan pada pasien sebelumnya, seperti terapi radiasi dapat memengaruhi aktivitas mitosis meningioma menjadi lebih rendah.<sup>20</sup> Selain itu, status fisik pasien, seperti indeks massa tubuh (IMT) yang termasuk dalam klasifikasi obesitas serta intervensi terapi *hormone-replacement* juga dapat memengaruhi aktivitas mitosis pasien meningioma<sup>21,22</sup>. Oleh karena itu, aktivitas mitosis pada pasien meningioma dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor.

Penanda Ki-67 tidak dapat menjadi parameter utama untuk menentukan *grading* tumor atau meningioma. Devianti dan kolega tidak menemukan korelasi

positif antara penanda Ki-67 dengan prognostik karsinoma payudara.<sup>23</sup>

Hal ini menunjukkan bahwa parameter lain diperlukan untuk menjadi pertimbangan dalam menentukan *grading* tumor atau meningioma. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan mengenai parameter lain yang dapat digunakan untuk menentukan *grading* meningioma.



## **KESIMPULAN**

1. Terdapat perbedaan karakteristik setiap *grading* meningioma.
2. Penanda biologis Ki-67 dapat menjadi penanda aktivitas mitosis meningioma.
3. Tidak terdapat korelasi antara penanda Ki-67 dengan *grading* meningioma.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Dho, Y.-S. *et al.* (2017) „An Updated Nationwide Epidemiology of Primary Brain Tumors in Republic of Korea, 2013“, *Brain Tumor Research and Treatment*, 5(1), p. 16. Available at: <https://doi.org/10.14791/btrt.2017.5.1.16>.
2. Ostrom, Q.T. *et al.* (2019) „CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012– 2016“, *Neuro-Oncology*, 21(Suppl 5), p. v1. Available at: <https://doi.org/10.1093/NEUONC/NOZ150>.
3. Durand, A. *et al.* (2009) „WHO grade II and III meningiomas: A study of prognostic factors“, *Journal of Neuro-Oncology*, 95(3), pp. 367–375. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9934-0>.
4. Lee, J.H. (2008) *Meningiomas Diagnosis, Treatment, and Outcome*, Springer.
5. Louis, D.N. *et al.* (2021) „The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary“, *Neuro-Oncology*, 23(8), pp. 1231–1251. Available at: <https://doi.org/10.1093/NEUONC/NOAB106>.
6. Ahrendsen, J. dan Alexandrescu, S. (2022) *Pathology Outlines - WHO grading of meningiomas*. Available at: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumorwhomeningioma.html> (Accessed: 20 June 2022).
7. Pavelin, S *et al.* (2013) „Expression of Ki-67 and p53 in meningiomas“, *Neoplasma*, 60(5), pp. 607–616. Available at: <https://doi.org/10.4149/neo>.
8. Babu, S. *et al.* (2011) „Meningiomas: Correlation of Ki67 with histological grade“, *Neurology India*, 59(2), pp. 204–207. Available at:

3886.79140.

9. Lanzafame, S. *et al.* (2000) „Correlation between histological grade, MIB-1, p53, and recurrence in 69 completely resected primary intracranial meningiomas with a 6 year mean follow-up“, *Pathology Research and Practice*, 196(7), pp. 483–488. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(00\)80050-3](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(00)80050-3).
10. Pfisterer, W.K. *et al.* (2008) „Implicating chromosomal aberrations with meningioma growth and recurrence: Results from FISH and MIB-I analysis of grades I and II meningioma tissue“, *Journal of Neuro-Oncology*, 87(1), pp.43–50. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11060-007-9498-9>.
11. Abry, E. *et al.* (2010) „The significance of Ki-67/MIB-1 labeling index in human meningiomas: A literature study“, *Pathology Research and Practice*, 206(12),pp. 810–815. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2010.09.002>.
12. Alexiou, G.A. *et al.* (2010) „Management of meningiomas“, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 112(3), pp. 177–182. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.12.011>.
13. Domingues, P.H. *et al.* (2014) „Proposal for a new risk stratification classification for meningioma based on patient age, WHO tumor grade, size, localization, and karyotype“, *Neuro-Oncology*, 16(5), pp. 735–747. Available at: <https://doi.org/10.1093/neuonc/not325>.
14. Stafford, S.L. *et al.* (1998a) „Primarily resected meningiomas: Outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988“, *Mayo Clinic Proceedings*, 73(10), pp. 936–942.
15. Takahashi, J.A. *et al.* (2004) „The combination of mitotic and Ki-67 indices as a useful method for predicting short-term recurrence of meningiomas“, *Surgical Neurology*, 61(2), pp. 149–155. Available at: <https://doi.org/10.1016/S0090->

3019(03)00575-5.

16. Dal Col, P. *et al.* (2021) „Meningioma sampling: how much is enough for the accurate grading of atypical meningiomas?“, *Pathology*, 53(5), pp. 602–607. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.PATHOL.2020.10.024>.
17. Prayson, R.A. (2005) „The utility of MIB-1/Ki-67 immunostaining in the evaluation of central nervous system neoplasms“, *Advances in anatomic pathology*, 12(3), pp. 144–148. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.PAP.0000163957.21409.52>.<https://doi.org/10.4065/73.10.936>.
18. Küçükosmanoğlu, İ. *et al.* (2022) „Evaluation of P57, P53 and Ki67 Expression in Meningiomas“, *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 65(4), pp. 499–506. Available at: <https://doi.org/10.3340/JKNS.2021.0197>.
19. Varlotto, J.M. *et al.* (2015) “Distinguishing grade I meningioma from higher grade meningiomas without biopsy,” *Oncotarget*, 6(35), p. 38421. Available at: <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.5376>.
20. Taylor, A.J. *et al.* (2010) “Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study,” *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(36), pp. 5287–5293. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.0090>.
21. Andersen, L. *et al.* (2013) “Hormone replacement therapy increases the risk of cranial meningioma,” *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 49(15), pp. 3303–3310.
22. Wiedmann, M. *et al.* (2013) “Body mass index and the risk of meningioma,

glioma and schwannoma in a large prospective cohort study (The HUNT Study),”  
*British Journal of Cancer*, 109(1), p. 289. Available at:

<https://doi.org/10.1038/BJC.2013.304>.

23. Devianti, A.A. , E. (2012) „Peningkatan Ekspresi Ki67 Tidak Berhubungan dengan Para-meter Prognostik Histopatologik Karsinoma Payudara Invasif di Sumatera Barat”,*Majalah Patologi Indonesia*, 21(3). Available at: <https://majalahpatologiindonesia.com/p/index.php/patologi/article/view/49> (Accessed: 18 January 2023).