

Hubungan Ekspresi Imunohistokimia Cyclooxygenase-2 (COX-2) dengan Derajat Histopatologi Meningioma

Indri Mahrani, Delyuzar, Joko S Lukito

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara
 Medan

ABSTRAK

Latar belakang

Meningioma adalah neoplasma intrakranial primer yang umum pada orang dewasa, berasal dari sel arachnoid (meningothelial). Gambaran histologis meningioma adalah prediktor penting untuk perilaku tumor. Cyclooxygenase-2 (COX-2) adalah enzim yang diekspresikan dalam berbagai jenis tumor dan diketahui terkait dengan perilaku ganas tumor. Tujuan dari penelitian ini untuk mengevaluasi ekspresi imunohistokimia COX-2 pada meningioma dan mencari hubungannya dengan derajat histopatologik.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian ini adalah 22 blok parafin dengan diagnosis meningioma yang ditentukan derajat histopatologiknya dan diwarnai dengan imunohistokimia COX-2. Penilaian dilihat berdasarkan intensitas warna dan persentase sel yang terwarnai pada sitoplasma. Intensitas warna: 1 (lemah), 2 (sedang), 3 (kuat). Persentase sel yang positif=0 (0%), 1 (<10%), 2 (10-50%), 3 (>50%). Penilaian merupakan penjumlahan intensitas warna dan persentase positif (>4), negatif (<4).

Hasil

Duapuluh dua kasus meningioma: usia rerata=41 tahun, perempuan=90,9%, *meningothelial*=22,7%, derajat I=77,3%. Ekspresinya. COX-2: negatif: 17 kasus (77,3%) semuanya merupakan derajat I. COX-2 positif: 5 kasus (22,7%) (4 kasus derajat II, 1 kasus derajat III). Ekspresi COX-2 pada meningioma berhubungan dengan derajat histopatologik berdasarkan WHO ($p=0,001$).

Kesimpulan

Pada penelitian ini terdapat hubungan antara ekspresi imunohistokimia COX-2 dengan derajat histopatologik, di mana COX-2 lebih terekspresi pada derajat II dan III.

Kata kunci : derajat histopatologik, *cyclooxygenase-2*, meningioma, imunohistokimia.

ABSTRACT

Background

Meningioma is the most common intracranial primary neoplasm in adults, which arise from arachnoid cap (meningothelial) cells. Histological appearance of a meningioma is an important predictor of tumor behavior. Cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme is overexpressed in different types of tumors and is known to be associated with malignant behavior of tumors. The aim of this study was to evaluate cyclooxygenase-2 (COX-2) immunoreactivity in meningioma and to find association with histopathologic grading of meningioma.

Methods

This is an analytical descriptive study with cross sectional approach. The histopathologic grading of 22 samples of meningioma were determined and stained with COX-2 immunohistochemistry. The color intensity: 1 (mild), 2 (moderate), 3 (strong). Percentage of positive cells: 0 (0%), 1 (<10%), 2 (10-50%), 3 (>50%). The evaluation was the sum of color intensity and percentage of positive cells: positive (>4), negative (<4).

Results

Twenty two cases of meningioma: mean age=41 years, 90.9% females, *meningothelial*=22.7%, grade I=77.3%. COX-2 expression: negative: 17 cases (77,3%) all was first degree of malignancy. COX-2 positive: 5 cases (22,7%): 4 cases of second degree and 1 case of third degree of malignancy. The expression of COX-2 in meningioma cells was associated with WHO histopathologic grading ($p=0.001$).

Conclusion

This study showed a relationship between COX-2 immunohistochemical expression and histopathologic grading of meningioma, where COX-2 was more expressed in grades II and III.

Key words: cyclooxygenase-2, histopathologic grading, immunohistochemistry, meningioma.

PENDAHULUAN

Kanker otak meliputi sekitar 85-90% dari seluruh kanker susunan saraf pusat. Di Amerika Serikat insidensi kanker otak ganas dan jinak adalah 21,42 per 100.000 penduduk per tahun (7,25 per 100.000 penduduk untuk kanker otak ganas, 14,17 per 100.000 penduduk per tahun untuk tumor otak jinak). Angka insiden untuk kanker otak ganas di seluruh dunia berdasarkan angka standar populasi dunia adalah 3,4 per 100.000 penduduk. Angka mortalitas adalah 4,25 per 100.000 penduduk per tahun. Mortalitas lebih tinggi pada pria. Astrositoma anaplastik dan glioblastoma multiforme (GBM) meliputi sekitar 38% dari jumlah keseluruhan tumor primer susunan saraf pusat, sedangkan meningioma dan tumor mesenkim lainnya 27%. Sisanya terdiri dari tumor otak primer yang bervariasi, meliputi tumor hipofisis, schwannoma, limfoma SSP, oligodendroglioma, ependimoma, astrositoma, dan meduloblastoma.¹⁻⁵

Meningioma atau *meningothelial cell neoplasm* adalah tumor *non-glia* yang paling umum dari sistem saraf pusat (SSP), dan merupakan tumor jinak intrakranial yang paling sering dijumpai. Meningioma juga merupakan tumor jinak *ekstra-aksial* atau tumor yang terjadi di luar jaringan parenkim otak. Tumor ini berasal dari sel-sel *meningothelial (arachnoidal cap)* yang ditemukan di vili araknoid, membran araknoid, tela koroid dan pleksus koroid, atau berasal dari sel meningothelial yang melapisi sumsum tulang belakang dan otak. Meningioma diperkenalkan pertama sekali oleh Harvey Cushing pada tahun 1922. Istilah meningioma pada saat itu digunakan untuk berbagai neoplasma yang berasal dari sel *meningeal* yang telah ditemukan sebelumnya, yaitu *meningothelioma, endothelioma, arachnothelioma, meningocytoma, leptomeningeal, endothelioma dural, fibroblastoma arachnoidal*, dan jamur pada *duramater*.^{1,2,6,7}

Angka kejadian meningioma di Amerika Serikat pada tahun 2004-2006 adalah 33,8% dari semua tumor intrakranial primer, sedangkan di Italia 13 per 100.000 populasi. Dalam satu penelitian di Italia, angka tetap stabil selama beberapa dekade, namun di Skandinavia, angka kejadiannya mengalami peningkatan dari tahun 1968-1997 yaitu 2,6-4,5 per 100.000 pada wanita, dan 1,4-1,9 pada pria. Pada otopsi,

meningioma ditemukan secara tidak sengaja pada 1,4% kasus.¹⁻³

Meningioma banyak terjadi pada dewasa muda dan usia tua dengan puncak insidensi pada dekade ke 6 dan 7. Pada dewasa muda, meningioma sering terjadi pada dekade ke 3 dan 4. Namun, meningioma juga bisa terjadi pada anak-anak dan pada usia yang sangat tua. Perbandingan angka kejadian pada perempuan dan laki laki adalah 2:1. Pada meningioma yang didiagnosa pada dekade ke 3 dan 4 tersebut diatas, angka kejadian pada perempuan adalah 38% dari semua tumor primer intrakranial, sedangkan pada laki laki adalah 20%.^{1,8,9}

Sebagian besar lokasi meningioma adalah intrakranial, intraspinal atau lokasi orbital, sedangkan intraventrikular dan epidural adalah lokasi yang jarang. Meningioma primer *extra-cranial* merupakan kasus meningioma yang jarang, hal ini telah dilaporkan dari berbagai organ tubuh, antara lain adalah di regio kepala, leher, mulut, hidung dan sinus paranasal. Meningioma primer *extra-cranial* juga pernah dilaporkan pada tempat yang sangat jarang seperti pada paru-paru, mediastinum, kulit, retroperitoneum dan paha.¹

Meskipun sebagian besar meningioma jinak, namun meningioma juga dapat menunjukkan gambaran klinis dan karakteristik histologis yang ganas. Klasifikasi WHO mencoba untuk memprediksi karakteristik klinis dengan sistem penilaian histologis berdasarkan statistik korelasi klinis-patologis yang signifikan. Berdasarkan klasifikasi WHO, meningioma di bagi menjadi 3 derajat, yaitu *benign* (derajat I: 90%): *meningothelial; fibrous; transitional; psammomatous; angioblastic; myxocystic; lymphoplasmacyterich; metaplastic; secretory. Atypical* (derajat II: 6-8%): *chordoid; clear cell; atypical. Anaplastic/malignant* (derajat III: 2-4%): *papillary; rhabdoid; anaplastic*.^{1,3}

Penentuan derajat histopatologi sangat penting dalam menentukan prognosis dan pilihan terapi. Meningioma derajat I dapat diterapi dengan reseksi lengkap, namun lokasi anatomi yang sulit, seperti di dasar tengkorak, dapat membuat operasi ini menjadi sulit, sehingga dapat menyebabkan risiko morbiditas neurologis sebanyak 44-90%. Meningioma derajat II dan III sering memerlukan kombinasi dari

pembedahan dan radioterapi, walaupun pada beberapa literatur dikatakan bahwa meningioma termasuk radio resisten.¹

Angka kekambuhan meningioma tergantung dari tindakan bedah yang dilakukan pada saat pengangkatan tumor. Simpson membagi atas 5 tingkat disebut sebagai kriteria Simpson yaitu: derajat I jika pengangkatan tumor lengkap, derajat II jika pengangkatan tumor lengkap, dengan koagulasi dural, derajat III jika pengangkatan tumor lengkap, tanpa koagulasi ikatan dural atau reseksi sinus dan tulang yang mengalami hiperostosis, derajat IV jika reseksi subtotal, dan derajat V jika dekompresi biopsi.⁴

Terapi meningioma adalah bedah reseksi, pra operasi embolisasi, *adjuvant* radioterapi, dan kombinasi kemoterapi. Namun, efektifitas terapi terutama kemoterapi masih terbatas, dan saat ini tidak ada pengobatan standar untuk meningioma derajat II dan III yang rekurensi setelah operasi dan terapi radiasi.⁵

Targeting terapi molekular meningioma dilakukan berdasarkan perubahan molekul pada tumorigenesis. Ekspresi beberapa reseptor faktor pertumbuhan, termasuk *platelet derived growth factor receptor* (PDGFR), *epidermal growth factor receptor* (EGFR), dan *basic fibroblast growth factor receptor* (BFGFR) telah diidentifikasi di meningioma. Namun, uji klinis obat targeting molekular terhadap reseptor faktor pertumbuhan dilaporkan kurang efektif.⁵

Cyclooxygenase-2 (COX-2) dan produknya, eikosanoid, adalah molekul target yang mungkin dapat digunakan untuk pengobatan meningioma. COX-2 terlibat dalam aktivitas tumorigenesis beberapa jenis kanker, termasuk tumor otak. COX-2 adalah enzim pada jalur biosintetik dari prostaglandin (PG), tromboksan dan prostasiklin dari asam arakhidonat. Anti COX-2 berfungsi untuk membatasi sintesis prostaglandin dari asam arakhidonat. Terdapat dua bentuk COX yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 berfungsi sebagai *housekeeping gen* pada hampir semua jaringan normal. COX-2 terangsang selama proses inflamasi, nyeri dan kanker.⁵

Overekspresi COX-2 terdapat pada berbagai jenis tumor, dan berhubungan dengan keganasan tumor. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mahzouni *et al.*, ada hubungan yang kuat antara ekspresi COX-2 dengan

derajat histopatologik meningioma, di mana tumor yang lebih agresif akan mengekspresikan COX-2 dengan intensitas lebih, sehingga dapat membantu untuk menentukan penanganan dan prognostik meningioma. Namun, menurut Pistolesi S *et al.*, hubungan ekspresi COX-2 dengan derajat histopatologik meningioma masih kontroversial, sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Lin *et al.*, menyatakan tidak ada hubungan.⁵ Mengingat bahwa peran COX-2 sebagai faktor prognostik pada meningioma masih kontroversial, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional*, yang bertujuan untuk menganalisis hubungan ekspresi COX-2 dengan derajat histopatologik meningioma. Antibodi primer yang digunakan adalah COX-2 *monoclonal antibody*, *mouse anti-human*, Dako, dengan pengenceran 1:100, selama 60 menit, selanjutnya digunakan antibodi sekunder *PolyVue Plus™ Enchanter* (*Diagnostic Biosystems*).

Sampel pada penelitian ini adalah sediaan blok parafin yang berasal dari jaringan otak yang didiagnosis meningioma di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP Haji Adam Malik Medan yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi, dengan menggunakan rumus didapatkan sampel sejumlah 22. Pada penelitian ini, slaid didiagnosis sebagai meningioma *direview* oleh peneliti dan spesialis patologi anatomi kemudian ditentukan tipe histopatologinya. Kemudian dilakukan pemotongan ulang blok parafin dan dilakukan pewarnaan imunohistokimia COX-2. Hasil pewarnaan imunohistokimia COX-2 dievaluasi kembali oleh dua orang spesialis patologi bersama dengan peneliti kemudian dinilai ekspresinya. Ekspresi COX-2 adalah tampilan warna coklat pada sitoplasma sel pada 10 lapangan pandang besar, dengan pembesaran 400x (mikroskop Olympus BX 51), di mana ekspresinya dinilai dengan cara melihat persentase dan distribusi sel tumor yang terwarnai. Penilaian persentase adalah 0 (0%), 1 (<10%), 2 (10-50%), 3 (>50%), sedangkan intensitas pewarnaan, yaitu 1 (lemah), 2 (sedang) dan 3 (kuat). Ekspresi dinilai dengan cara

penjumlahan distribusi dan intensitas, jika >4 dinyatakan positif, dan ≤4 dinyatakan negatif, selanjutnya dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis.⁶

HASIL

Penelitian ini dilakukan terhadap 22 sampel meningioma yang bertujuan untuk menganalisis hubungan COX-2 dengan derajat histopatologis meningioma. Berikut ini adalah hasil penelitian yang diperoleh.

Pada penelitian ini diketahui bahwa rerata umur penderita meningioma pada penelitian ini adalah 41 tahun, dengan simpangan baku 12,22 tahun. Jenis kelamin yang terbanyak adalah perempuan (90,9%), tipe histopatologi terbanyak adalah *fibroblastic* (27,3%), dan derajat histopatologik terbanyak adalah derajat I (77,3%). Karakteristik penderita meningioma dapat dilihat pada Tabel 1

Tabel 1. Karakteristik penderita meningioma.

Karakteristik	Jumlah (n)	(%)	Total
Usia (tahun)			
41 ± 12,22	17	33,3	22
Jenis kelamin			
Laki-laki	2	9,1	
Perempuan	20	90,9	22
Tipe histopatologi			
<i>Meningothelial</i>	5	22,7	
<i>Fibroblastic</i>	6	27,3	
<i>Transitional</i>	3	13,6	
<i>Mycrocystic</i>	3	13,5	
<i>Atypical</i>	2	9,1	
<i>Clear cell</i>	2	9,1	
<i>Anaplastic</i>	1	4,6	22
Derajat meningioma			
I	17	77,3	
II	4	18,2	
III	1	4,5	22

Pada penelitian ini, diketahui bahwa ekspresi imunohistokimia COX-2 positif pada 5 kasus (22,7%), yaitu 4 kasus derajat II, 1 kasus derajat III, dan negatif pada 17 kasus meningioma derajat I (77,3%).

Tabel 2. Distribusi penderita meningioma berdasarkan ekspresi imunohistokimia COX-2.

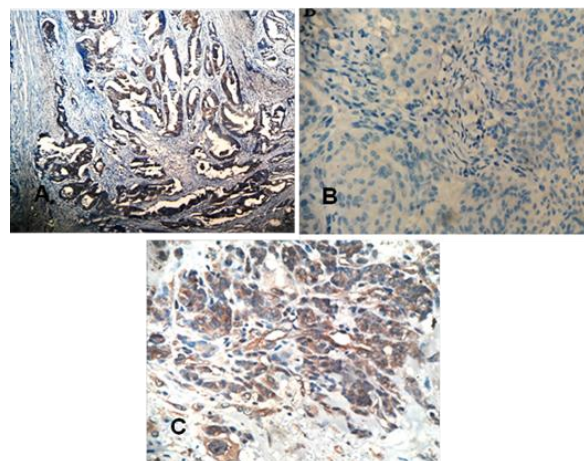
COX-2	Jumlah (n)	Persentase (%)
Negatif	17	77,3
Positif	5	22,7
Jumlah	22	100

Pada penelitian ini, dilakukan uji statistik Kruskal-Wallis untuk menguji hubungan antara derajat histopatologi meningioma dengan ekspresi imunohistokimia COX-2, dan diperoleh *p-value*=0,001 (*p*<0,05). Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara derajat histopatologi meningioma dengan ekspresi imunohistokimia COX-2, di mana COX-2 lebih terekspresi pada kasus derajat III, dibandingkan derajat I dan II. Tabulasi silang distribusi derajat meningioma berdasarkan ekspresi imunohistokimia COX-2 dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Tabulasi silang hubungan derajat histopatologik meningioma dengan ekspresi imunohistokimia COX-2 dengan derajat histopatologi meningioma.

COX-2	Derajat meningioma			<i>p-value</i> *
	I	II	III	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Negatif	17 (100)	0 (0)	0 (0)	0,001
Positif	0 (0)	4 (80)	1 (20)	
Jumlah	17	4	1	

*Uji Kruskal-Wallis



Gambar 1. Ekspresi imunohistokimia COX-2 pada meningioma. A. Kontrol positif pulasan COX-2 pada adenokarsinoma rektum (100X); B. Ekspresi negatif pulasan COX-2 (200X); C. Ekspresi positif pulasan COX-2 pada meningioma derajat III (400X).

DISKUSI

Penelitian ini dilakukan terhadap 22 sampel meningioma dengan tujuan untuk menilai hubungan ekspresi imunohistokimia COX-2 dengan derajat histopatologik meningioma pada masing-masing sampel. Rerata umur penderita meni-

ngioma pada penelitian ini adalah 41 tahun dengan simpangan baku 12,22 tahun. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa insidensi tertinggi terjadi pada usia pertengahan (30-60 tahun). Penelitian Moon *et al.*, terhadap 55 penderita meningioma, juga menunjukkan hal yang hampir sama, di mana rerata umurnya adalah 48,4 tahun, sedangkan penelitian Mahzouni *et al.*, pada tahun 2012-2013, di Iran, mendapatkan rerata umur penderita meningioma $53,0 \pm 13,2$ tahun.^{1,5,6,7}

Penderita meningioma pada penelitian ini lebih banyak dijumpai pada perempuan (90,9%) dibandingkan laki-laki (9,1%). Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa meningioma lebih sering dijumpai pada perempuan dibanding laki-laki, dengan perbandingan 2:1. Penelitian Valotassiou *et al.*, mendapatkan rasio perbandingannya adalah 1,9 (38%):1 (20%), hal ini dianggap berhubungan dengan hormon estrogen, progesteron, dan reseptor androgen. Penelitian Custer *et al.*, juga menunjukkan hal yang sama, di mana dijumpai adanya peningkatan risiko meningioma pada wanita yang menderita karsinoma payudara, begitu juga sebaliknya.⁸ Kemudian, dijumpai adanya peningkatan pertumbuhan tumor yang terjadi selama kehamilan dan pada fase luteal dari siklus menstruasi pada wanita dengan meningioma dan karsinoma payudara, serta peningkatan risiko untuk kedua tumor ini seiring dengan pertambahan usia. Untuk kasus meningioma telah dilaporkan peningkatan jumlah penderita pasca pubertas pada wanita dibandingkan dengan laki-laki, dengan rasio tertinggi 3,15:1 pada masa reproduksi.^{5,9}

Pada penelitian ini diperoleh distribusi tipe histopatologi meningioma yang paling banyak adalah tipe *fibroblastic* (27,3%). Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa tipe histopatologi meningioma yang paling sering adalah *fibroblastic*, *meningothelial*, dan *transitional*. Hal ini juga sesuai dengan penelitian Kato *et al.*, terhadap 76 penderita meningioma, di mana tipe histologi yang paling banyak dijumpai adalah *fibroblastic*, *meningothelial*. Hal serupa juga dijumpai pada penelitian Backer *et al.*, terhadap 196 penderita meningioma, di mana *fibroblastic*, *meningothelial*, dan *transitional* adalah tipe histologi yang banyak dijumpai.^{1,6}

Pada penelitian ini derajat histopatologik meningioma yang paling banyak dijumpai adalah derajat I (77,3%). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kato *et al.*, di mana dijumpai 44 penderita meningioma derajat I (57,9%) dari 76 penderita meningioma. Demikian juga halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Bucker *et al.*, dari 196 penderita meningioma dijumpai 78 (40%) penderita meningioma derajat I.^{6,8}

Ekspresi pulasan imunohistokimia COX-2 negatif pada lebih banyak kasus, yaitu pada 17 kasus (77,3%) meningioma, dan positif hanya pada 5 kasus (22,7%). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kato *et al.*, yang menyebutkan bahwa dari 76 kasus meningioma yang diteliti, COX-2 lebih banyak negatif, yaitu pada 39 kasus (51,31%) dan positif pada 37 kasus (48,68%) meningioma. Penelitian yang dilakukan oleh Mahzouni *et al.*, juga menunjukkan bahwa COX-2 lebih banyak negatif, yaitu pada 57 kasus (63,33%) dari 90 kasus meningioma yang diteliti.²⁴ Namun, penelitian yang dilakukan oleh Pistolesi *et al.*, menyebutkan ekspresi COX-2 terdeteksi pada 46 kasus (82,14%) dari 56 kasus meningioma yang diteliti.^{5,8}

Pada Tabel 3 diketahui bahwa setelah dilakukan uji statistik Kruskal-Wallis untuk menguji hubungan antara derajat histopatologik meningioma dengan ekspresi pulasan imunohistokimia COX-2 diperoleh $p\text{-value}=0,001$ ($p<0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara derajat histopatologik meningioma dengan ekspresi pulasan imunohistokimia COX-2, di mana COX-2 lebih terekspresi pada derajat II dan III dibandingkan dengan derajat I. Hasil ini sesuai dengan beberapa studi yang menyatakan adanya hubungan antara COX-2 dengan derajat histopatologik meningioma (Kato *et al.*, 2014; Mahzouni *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2013; Buccoliero *et al.*, 2007; Pistolesi *et al.*, 2007; Lin *et al.*, (2003).^{5,9-12}

KESIMPULAN

Pada penelitian ini terdapat hubungan antara ekspresi imunohistokimia COX-2 dengan derajat histopatologik, di mana COX-2 lebih terekspresi pada derajat II dan III.

DAFTAR PUSTAKA

1. Von Delming A, Burger PC, Nakazato Y, Ohgaki H, Kleihues P. Meningioma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. World Organization Classification of Tumours 4th Ed. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon: IARC Press; 2007.
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran. Tumor Otak. 2015:1-118.
3. Chen ZC, Wang CP, Hsiao JK, Ko JY, Tseng HM, Yao YT. Angiomatous type of jugular foramen meningioma with neck extension: differential diagnosis from paraganglioma and schwannoma. Wiley Periodicall. 2007; 29: 763-98.
4. Valotassiou V, Leondi A, Angelidis G, Psimadas D, Georgoulas P. SPECT and PET imaging of meningiomas. Hindawi. 2012; 2012: 1-11.
5. Pistolesi S, Boldrini L, Gisfredi S, Ursino S, Ali G, Nuti S, *et al.* Expression of cyclooxygenase-2 and its correlation with vasogenic brain edema in human intracranial meningiomas. Informa Healthcare USA, Inc. 2007; 25: 555-62.
6. Kato Y, Nishihara H, Mohri H, Kanno H, Kobayashi H, Taichi K, *et al.* Clinicopathological evaluation of cyclooxygenase-2 expression in meningioma: immunohistochemical analysis of 76 cases of low and high-grade meningioma. Springer. 2012; 31:23-30.
7. Grondahl TB, Moen BH, Torp SH. The histopathological spectrum of human meningiomas. Int J Clin Exp Pathol. 2012; 5: 231-42.
8. Custer BS, Koepsell TD, Mueller BA. The Association between breast carcinoma and meningioma in women. Am Cancer Society. 2002; 94: 1626-35.
9. Buccoliero AM, Castiglione F, Degl'Innocenti DR, Arganini L, Taddei A, Ammannati F, *et al.* Cyclooxygenase-2 (COX-2) overexpression in meningiomas real time PCR and immunohistochemistry. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2007; 15: 187-92 .
10. Lin CD, Kenyon L, Hyslop T, Hammond E, Andrews DW, Curran WJ, *et al.* Cyclooxygenase-2 (COX-2) Expression in Human Meningioma as a Function of Tumor Grade. Am J Clin Oncol. 2003; 26: 98-102.
11. Lee SH, Lee YS, Hong YG, Kang CS. Significance of COX-2 and VEGF expression in histopathologic grading and invasiveness of meningiomas. APMIS. 2013; 122: 16-24.
12. Mahzouni P, Sarmadi T. An observational study on the expression of cyclooxygenase-2 in meningioma. Advanced Biomed Res. 2014; 3: 1-4.