

LABORATORY SCIENCE

Progesterone Receptor Expression in Histopathological Subtypes of Benign Orbitocranial Meningiomas

Naima Lassie, Agus Supartoto

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Universitas Gadjah Mada
Sardjito General Hospital, Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Meningioma is the most common benign brain tumor which has several subtypes histopathologically. Previous studies indicate that progesterone receptors (PR) plays important role in the tumor behavior and may determine its prognosis. However, whether different subtypes show similar PR expression remains unclear. This study aimed to evaluate PR expression, in many histopathological subtypes of benign orbitocranial meningiomas.

Methods: Eighty one patients visiting Sardjito General Hospital with benign orbitocranial meningioma (WHO grade I) between 2010-2013 were included. Tumor specimens were obtained for histopathology assessment and PR expression using immunohistochemistry examination, including the intensity of expression.

Results: There were 72 (88.9%) women and 9 (22.2%) men, aged between 21-72 years old. PR was positive in 71.6% patients (76.4% women). There were different subtypes of meningioma as follows: meningotheliomatous (44.4%), transitional (33.3%), and fibrous (14.8%). PR was positive in 72.2% meningotheliomatous, 70.4% in transitional, and 66.7% fibrous subtype. Other subtypes of benign meningioma (microcystic, angiomatous, *lymphoplasmacyte-rich*, and metaplastic) were not found in our study. But, this finding was not statistically significant using Pearson correlation test ($p>0.05$).

Conclusion: The majority of patients with meningioma were women. The most common histopathological subtypes were meningotheliomatous and transitional, of which more than 70% was PR positive. However, there were very little variations in PR expression among different subtypes of benign orbitocranial meningioma.

Keywords: orbitocranial meningioma, progesterone receptor (PR) expression, histopathological subtype

Meningioma adalah tumor jinak tumbuh lambat dan bertanggung jawab pada sekitar 15-20% tumor intrakranial.¹ Tumor ini diperkirakan tumbuh dari lapisan sel *arachnoidal meninges*.² Tempat yang paling sering dijumpai adalah di bawah konveksitas tengkorak, falx tentorium, diikuti oleh *sphenoidal ridges*, area suprasella, dan *olfactory groove*. Semua meningioma adalah tumor dengan batas yang tegas dengan

kapsul tipis. Pertumbuhannya lambat dan umumnya akan menekan otak dan mengerosi struktur di sekitarnya.²

Meningioma merupakan 3-9% dari seluruh tumor orbita. Meningioma orbita primer ditemukan pada 0,4-2% dari seluruh kasus meningioma intrakranial. Meningioma orbita sekunder diyakini lebih banyak ditemukan dibandingkan primer.³ Meningioma intraorbita memiliki gambaran klinis sesuai

dengan letak tumor. Kehilangan visus tanpa rasa nyeri sering dijumpai pada meningioma yang berasal dari *nerve sheath*. Proptosis atau efek pendesakan massa sering dijumpai pada kasus meningioma intraorbita sekunder.⁴ Meningioma intraorbita dilaporkan memiliki gambaran histopatologis yang mirip dengan gambaran meningioma intrakranial, dengan tipe meningoeliasial dan transisional yang paling sering ditemukan.⁴

Patogenesis terjadinya meningioma hingga saat ini masih belum diketahui secara mendalam. Namun, beberapa abnormalitas sitogenetik pada meningioma telah dilaporkan. Mutasi dari gen neurofibromatosis tipe 2 (NF2) yang berlokasi pada kromosom 22q12, banyak ditemukan pada penderita meningioma. Perubahan sitogenetik lain meliputi delesi kromosom 1p, 6, 10, 14, dan 19.⁵

Secara umum, tumor jenis ini adalah jinak, namun ditemukan juga beberapa kasus yang menunjukkan gambaran atipikal dan anaplastik.² Salah satu indikator prognosis yang diterima untuk meningioma adalah *World Health Organization (WHO) grading system*, yang membedakan tiga derajat malignansi: derajat I (benigna), derajat II (atipikal), dan derajat III (anaplastik).⁶

Jenis-jenis histopatologi meningioma yang termasuk kategori WHO *grade* I (benigna) adalah meningioma meningoeliasial, fibrous (fibroblastik), transisional (*mixed*), psammomatous, angiomatous, mikrokistik, *lymphoplasmocyte-rich*, dan metaplastik.⁷ Meskipun dikategorikan benigna, meningioma yang termasuk *grade* I WHO ini dapat menginvasi dura, dural sinus, tengkorak, dan kompartemen ekstrakranial seperti orbita, jaringan lunak, dan kulit.⁷ Adanya invasi ini menyebabkan kesulitan dalam reseksi tumor.

Karena keterbatasan informasi dari pemeriksaan histopatologis rutin untuk memperkirakan perilaku meningioma, berbagai pemeriksaan tambahan banyak diteliti, termasuk sitogenetik dan pemeriksaan dan pemeriksaan penanda imunohistokimia.⁸

Hormon seks diduga berperan dalam patogenesis meningioma, seperti peningkatan pertumbuhan tumor selama kehamilan dan

perubahan ukuran selama menstruasi. Data observasional juga menunjukkan bahwa menopause dan ooforektomi merupakan faktor proteksi terhadap perkembangan meningioma, sedangkan adipositas berhubungan positif dengan penyakit ini.⁹

Berbagai studi menunjukkan bahwa sebagian besar meningioma mengekspresikan reseptor hormon pada membran sel, dengan berbagai variasi.¹⁰ Studi menunjukkan reseptor progesteron yang positif ditemukan secara signifikan pada meningioma benigna dan berasosiasi dengan prognosis yang lebih baik. Diperkirakan ini disebabkan oleh insidensi mitosis yang lebih tinggi pada sel-sel tumor pada reseptor progesteron yang rendah levelnya dan juga angiogenesis meningkat dengan tidak ditemukannya reseptor progesteron.^{6,11}

Hingga saat ini, tindakan bedah masih merupakan standar terapi meningioma, dengan tujuan utama adalah pengangkatan total massa tumor, termasuk dura dan tulang.¹² Pada beberapa kasus, seperti usia tua, masalah medis, letak tumor yang sulit diakses, reseksi inkomplit, dan rekurensi, tindakan bedah saja mungkin tidak cukup. Pada kondisi tersebut, jika pemeriksaan reseptor progesteron ditemukan positif, sebagai tambahan terapi radioterapi, manipulasi hormonal dapat dipertimbangkan.¹¹ Telah diteliti penggunaan mifepristone, suatu anti-progesteron, pada pasien meningioma yang tidak dapat direseksi. Regresi tumor yang bermakna secara klinis dilaporkan pada pasien pria dan wanita premenopause.¹³

Pasien dengan indeks reseptor progesteron tertinggi akan mendapatkan manfaat paling baik dari suatu terapi anti-progesteron, jika terapi hormonal bekerja langsung pada reseptor progesteron.¹² Dari penelitiannya, disimpulkan bahwa indeks reseptor progesteron tertinggi didapatkan pada pasien usia di bawah 50 tahun, dengan kategori meningioma WHO *grade* I, subtype meningoeliasial dengan indeks proliferasi sel yang rendah.¹²

Jaringan meningeal (sel arakhnoid) normal sebenarnya juga mengekspresikan reseptor progesteron dengan frekuensi yang lebih jarang dibandingkan jaringan meningioma.¹⁴

Jaringan tumor meningioma subtype meningotheial yang berdiferensiasi baik memiliki banyak kesamaan dengan sel arakhnoid normal. Tidak mengherankan jika ekspresi tumor progesteron paling tinggi ditemukan pada subtype meningotheial.¹² Suatu studi lebih lanjut mengenai kekuatan ekspresi reseptor progesteron pada berbagai subtype meningioma perlu dilakukan.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian *cross sectional* yang membandingkan perbedaan kekuatan ekspresi reseptor progesteron pada masing-masing varian histopatologi meningioma benigna (WHO *grade I*).

Delapan puluh satu blok parafin dari 81 pasien dengan meningioma orbitokranial benigna yang dilakukan operasi di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta dari tahun 2007-2013, dengan hasil patologi anatomi menunjukkan jenis meningioma benigna menurut kriteria WHO 2007, diikutsertakan dalam studi ini.

Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah pasien dengan blok parafin yang sudah rusak, tidak cukup untuk dilakukan pembedahan, dan data rekam medis tidak lengkap.

Jenis-jenis histopatologi meningioma derajat I (benigna) menurut kriteria WHO 2007 adalah meningioma meningotheial, *fibrous*, transisional, *psammomatous*, *angiomas*, *microcystic*, *lymphoplasmocyte-rich*, dan *metaplastic*.

Kekuatan ekspresi reseptor progesteron didapatkan dari hasil pewarnaan imunohistokimia untuk reseptor progesteron. Kekuatan ekspresi reseptor progesteron ini dinyatakan dalam persen (%) sel imunopositif dan dalam skor, yaitu skor 0, 1, 2, 3, dan 4 menurut Hsu et al: (a) skor 0 jika 0% nukleus positif; (b) skor 1 jika <1% nukleus positif; (c) skor 2 jika 1-9% nukleus positif; (d) skor 3 jika 10-49% nukleus positif; dan (e) skor 4 jika >50% nukleus positif.¹⁵ Pembacaan dilakukan di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x dalam 10 lapang pandang dengan imunoreaktif tertinggi. Ekspresi

reseptor progesteron dihitung dalam persen (%) sel imunopositif yang terlihat pada inti sel, dihitung 100 sel/lapang pandang.

Data yang ada dianalisis dengan menggunakan SPSS 16.0. Hubungan antara jenis histopatologi meningioma benigna dan kekuatan ekspresi reseptor progesteron dianalisis dengan menggunakan *Pearson correlation test* dengan tingkat kemaknaan jika $p < 0.005$.

Tabel 1. Karakteristik pasien meningioma orbitokranial benigna

Total pasien	81
Umur (tahun, mean±SD)	47,02±8,9
Jenis kelamin	
Laki-laki	9 (11,1%)
Perempuan	72 (88,9%)
Jenis histopatologi meningioma WHO <i>grade I</i>	100±268,3
Meningotheial/meningotheliomatous	36 (44,4%)
Transisional (<i>mixed</i>)	27 (33,3%)
Fibrous	11 (13,6%)
Psammomatous	7 (8,6%)
Angiomatosa	0
Mikrokistik	0
<i>Lymphoplasmocyte-rich</i>	0
Metaplastik	0
Status ekspresi reseptor progesteron (PR)	
PR (+)	59 (72,8%)
PR (-)	22 (27,2%)

HASIL

Di antara 81 subjek, 9 di antaranya laki-laki, dan 72 adalah wanita. Usia subjek antara 21-72 tahun dengan rata-rata usia 47,02±8,9. Subtipe histopatologi yang ditemukan dalam studi ini ada empat jenis: (a) meningotheial (44,4%), merupakan subtype yang paling banyak ditemui; (b) transisional (33,3%); (c) fibrous (13,6%); dan (d) psammomatous (8,6%). Jenis histopatologi angiomatosa, mikrokistik, *lymphoplasmocyte-rich*, dan metaplastik tidak ditemukan.

Di antara seluruh tumor, 72,8% di antaranya positif mengekspresikan reseptor progesteron dan 27,2% tidak mengekspresikan.

Dari masing-masing subtype histopatologi, masing-masing mengekspresikan reseptor

progesteron (PR) dengan jumlah yang mirip. Subtipe meningotheial mengekspresikan PR rata-rata $22,92 \pm 22,08\%$ sel imunopositif, subtipe fibrous mengekspresikan PR rata-rata $19,04 \pm 21,62\%$ sel imunopositif, subtipe transisional mengekspresikan PR sebanyak $28,05 \pm 25,18\%$ sel imunopositif, dan subtipe psammomatous mengekspresikan PR sebesar $12,20 \pm 10,81\%$ sel imunopositif. Dengan uji korelasi Pearson, perbedaan ekspresi reseptor progesteron pada berbagai subtipe tersebut tidak bermakna secara statistik ($p=0,953$).

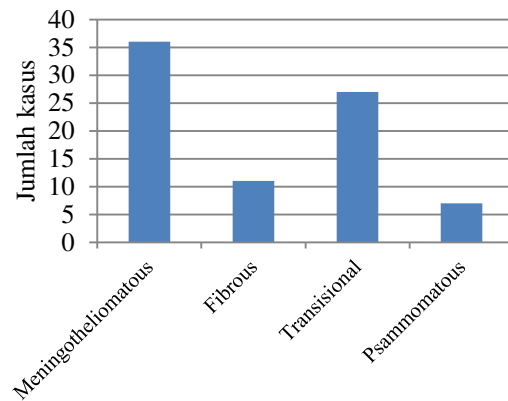
Jika hasil dalam persen (%) sel imunopositif tersebut dikategorikan berdasarkan skor menurut Hsu et al¹⁵, maka didapatkan hasil sebagai berikut: (a) subtipe meningotheial dengan skor 0 sebanyak 25%, skor 1 tidak ditemukan, skor 2 sebanyak 5,5%, skor 3 sebanyak 44,4%, dan skor 4 sebanyak 13,9%; (b) subtipe transisional dengan skor 0 sebanyak 29,6%, skor 1 tidak ditemukan, skor 2 sebanyak 7,4%, skor 3 sebanyak 40,7%, skor 4 sebanyak 22,2%; (c) subtipe fibrous dengan skor 0 sebanyak 36,4%, skor 1 tidak ditemukan, skor 2 sebanyak 18,2%, skor 3 sebanyak 36,4%, dan skor 4 sebanyak 9%; dan (d) subtipe psammomatous dengan skor 0 sebanyak 14,3%, skor 1 tidak ditemukan, skor 2 sebanyak 28,6%, skor 3 sebanyak 57,1%, dan skor 4 tidak ditemukan. Dengan uji korelasi Pearson, temuan skor di antara masing-masing subtipe histopatologis tersebut secara statistik tidak berbeda signifikan ($p=0,882$).

Tabel 2. Persentase skor masing-masing subtipe secara histopatologi

Subtipe	Skor (%)				
	0	1	2	3	4
Meningoethelial	25	-	5,5	44,4	13,9
Transisional	29,6	-	7,4	40,7	22,2
Fibrous	36,4	-	18,2	36,4	9
Psammomatous	14,3	-	28,6	57,1	-

Tabel 3. Rata-rata sel imunopositif pada masing-masing kelompok

Jenis Histopatologi	Persentase (%) sel imunopositif (mean±SD)
Meningoethelial	$22,92 \pm 22,08$
Fibrous	$19,04 \pm 21,62$
Transisional	$28,05 \pm 25,18$
Psammomatous	$12,20 \pm 10,81$



Gambar 1. Distribusi jumlah kasus pada berbagai jenis histopatologi meningioma benigna

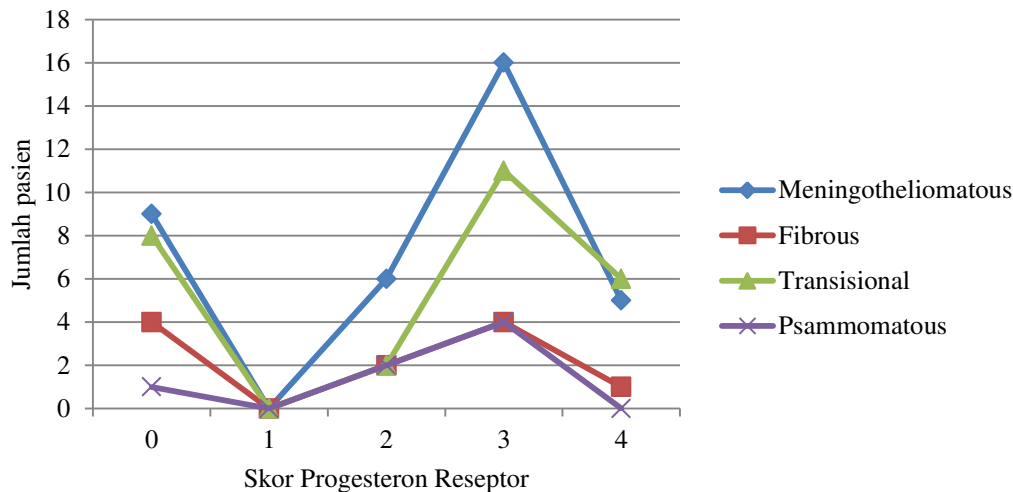
DISKUSI

Studi ini menunjukkan meningioma banyak terjadi pada wanita. Dalam studi ini, 88,9% subjek adalah wanita. Hal ini sesuai dengan studi lain sebelumnya.¹¹

Reseptor progesteron positif pada 72,9% kasus. Hal ini sesuai dengan studi oleh Taghipour et al, yang mendapatkan hasil positif pada 68,6%.¹¹ Reseptor progesteron negatif pada subjek pria didapatkan lebih banyak daripada subjek wanita. Reseptor progesteron pada pria didapatkan negatif pada 55,6%, sedangkan pada wanita negatif hanya pada 23,6%. Namun, laporan oleh Wahab et al, reseptor progesteron justru lebih banyak positif pada pria (sebanyak 91%), sedangkan pada wanita hanya sebesar 81% yang positif.¹

Berbagai studi menunjukkan bahwa sebagian besar meningioma mengekspresikan reseptor hormon pada membran sel dengan berbagai variasi.¹⁰ Studi menunjukkan reseptor progesteron yang positif ditemukan secara signifikan pada meningioma benigna dan berasosiasi dengan prognosis yang lebih baik. Diperkirakan hal ini disebabkan oleh insidensi mitosis yang lebih tinggi pada sel-sel tumor pada reseptor progesteron yang rendah levelnya dan juga angiogenesis meningkat dengan tidak ditemukannya reseptor progesteron.^{6,11}

Pada studi ini didapatkan subtipe meningotheial (44,4%) merupakan subtipe yang paling banyak ditemukan, diikuti subtipe

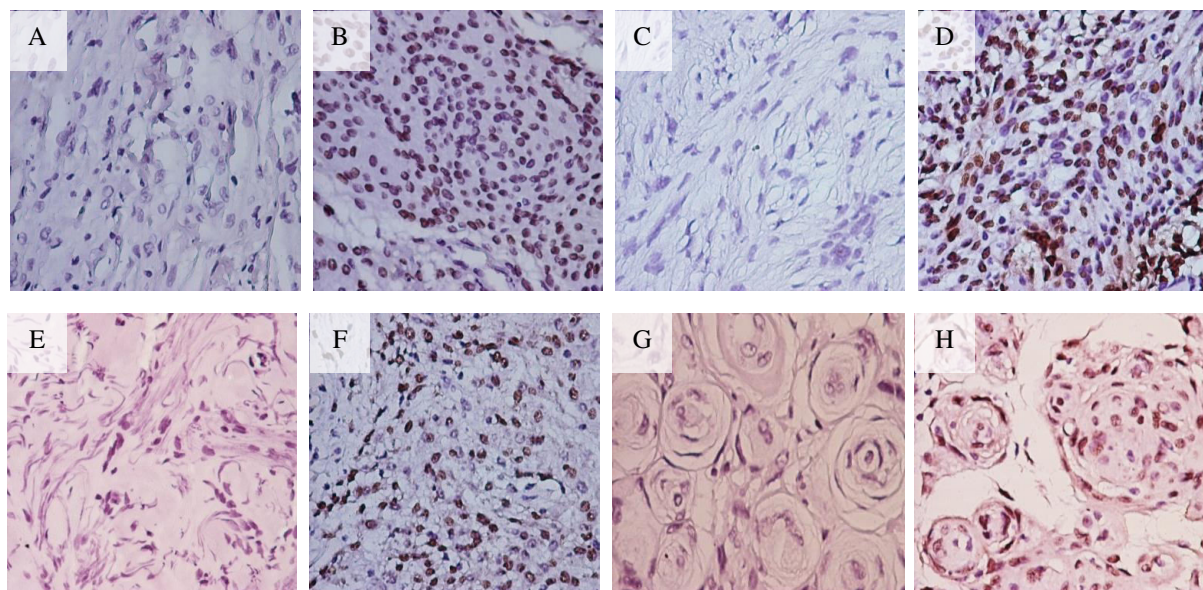


Gambar 2. Distribusi skor ekspresi reseptor progesteron pada berbagai jenis histopatologi meningioma benigna

transisional (33,3%) dan fibrous (13,6%). Sekitar 80% dari seluruh meningioma adalah tumor yang tumbuh lambat dan masuk kategori WHO *grade* I. Varian histopatologis yang paling sering didiagnosis dari spesimen patologis adalah meningioma meningoethelial, fibrous, dan transisional.⁷

Subtipe meningoethelial mengekspresikan PR rata-rata $22,92 \pm 22,08\%$ sel imunopositif, subtipe fibrous mengekspresikan PR rata-rata $19,04 \pm 21,62\%$ sel imunopositif, subtipe transisional mengekspresikan PR rata-rata sebanyak $28,05 \pm 25,18\%$ sel imunopositif, dan subtipe psammomatous mengekspresi-

kan PR sebesar $12,20 \pm 10,81\%$ sel imunopositif. Dari masing-masing subtipe histopatologi, masing-masing mengekspresikan reseptor progesteron dengan jumlah yang mirip. Dengan uji korelasi Pearson, perbedaan ekspresi reseptor progesteron pada berbagai subtipe tersebut tidak bermakna secara statistik ($p=0,953$). Hal ini berbeda dari studi sebelumnya yang menemukan bahwa indeks PR tertinggi didapatkan pada pasien usia di bawah 50 tahun, dengan kategori meningioma WHO *grade* I, subtipe meningoethelial dengan indeks proliferasi sel yang rendah.¹²



Gambar 3. Berbagai subtipe histopatologi meningioma benigna: **A)** meningoethelial, PR-negatif; **B)** meningoethelial, 53,60% imunopositif, PR-positif skor 4; **C)** fibrous, PR-negatif; **D)** fibrous, 59,36% imunopositif, PR-positif skor 4; **E)** transisional, PR-negatif; **F)** transisional, 64,01% imunopositif, PR-positif skor 4; **G)** psammomatous, PR-negatif; dan **H)** psammomatous, 12,09% imunopositif, PR-positif skor 2

Tampilan histopatologis meningioma adalah prediktor penting untuk perilaku tumor dan seringkali menjadi faktor dalam pengambilan keputusan mengenai terapi. Sekitar 80% dari seluruh meningioma adalah tumor yang tumbuh lambat dan masuk kategori WHO *grade I*.⁷ Semua subjek yang diperiksa pada studi ini merupakan kategori WHO *grade I* yang memiliki makna klinikopatologis yang mirip, angka rekurensi paling rendah, dan *five-year survival rate* yang tinggi.⁵

Studi menunjukkan reseptor progesteron yang positif ditemukan secara signifikan pada meningioma benigna dan berasosiasi dengan prognosis yang lebih baik. Diperkirakan ini disebabkan oleh insidensi mitosis yang lebih tinggi pada sel-sel tumor pada reseptor progesteron yang rendah levelnya dan juga angiogenesis meningkat dengan tidak ditemukannya reseptor progesteron.^{6,11} Karena semua subjek berada pada kelompok derajat yang sama (benigna), dengan tingkat prognosis yang mirip, sehingga ekspresi reseptor progesteron pada berbagai subtipe meningioma hanya menunjukkan sedikit variasi.

KESIMPULAN

Mayoritas pasien dengan meningioma adalah wanita. Subtipe histopatologis yang paling sering ditemukan adalah meningothelial dan transisional, dengan lebih dari 70% di antaranya PR-positif. Namun demikian, hanya terdapat sedikit perbedaan intensitas ekspresi PR antar tiap subtipe histopatologi.

Referensi

1. Wahab MM, Al-Azzawi FF. Meningioma and hormonal influences. *Climacteric* 2003;6(4):285-92

2. Hilbig A, Barbosa-Coutinho LM. Meningioma and hormonal receptors, immunohistochemical study in typical and non-typical tumors. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56(2):193-9
3. Boulos PT, Dumont AS, Mandell JW. Meningioma the orbit: contemporary considerations. *Neurosurgery Focus Ment* 2001;10(5)
4. Jain D, Ebrahimi KB, Miller NR, Eberhart CG. Intraorbital meningiomas: a pathologic review using current World Health Organization criteria. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:766-70
5. Patil S, Perry A. Central nervous system: brain, spinal cord and meninges. In: PA Humphrey et al (ed). *The Washington manual of surgical pathology*. Washington: Lippincott Williams & Wilkins; 2008
6. Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, Rosahl SK, Ostertag H, Samii M. The prognostic value of progesterone receptor status in meningioma. *J Clin Pathol* 2004;57:1033-7
7. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics and meningiomas. *Lancet Neurol* 2006;5:1045-54
8. Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma histopathology. *Neurosurg Focus* 2007;23(4):1-9
9. Wahab MM, Al-Azzawi FF. Meningioma and hormonal influences. *Climacteric* 2003;6(4):285-92
10. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, et al. Meningioma. *Critical Review in Oncology/Hematology* 2008; 6:153-71
11. Taghipour M, Rakei SM, Monabati A, Nejad MN. The role of estrogen and progesterone receptors in grading of the malignancy of meningioma. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2007;9(1):17-21
12. Wolfsberger S, Doostkam S, Schwartz HGB, Roessler K, Trotsenburg M, et al. Progesterone-receptor index in meningiomas correlation with clinic-pathological parameters and review of the literature. *Neurosurg Rev* 2004;27:238-45
13. Grunberg SM, Weiss MH, Russell CA, Spitz IM, Ahmadi J, et al. Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma. *Cancer Investigation* 2006;24:727-33
14. Leases CGS, Meurer RT, Coutinho LB, Ferreira NP, Pereira-Lima JFS, Oliveira MC. Immunohistochemical expression of aromatase and estrogen, androgen and progesterone receptors in normal and neoplastic human meningeal cells. *Neuropathology* 2010;30:44-9
15. Hsu D, Efrid JT, Hedley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *Journal of Neurosurgery* 1997;86(1):113-20