



## PERBEDAAN EKSPRESI p53 DAN PR (PROGESTERONE RECEPTOR) PADA MENINGIOMA DERAJAT I, II, III DI RSUP DR.KARIADI

Edy Prasetyo<sup>1)</sup>, Udadi Sadhana<sup>2)</sup>, Meira Dewi Kusuma Astuti<sup>2)</sup>

### THE DIFFERENCE BETWEEN EXPRESSION OF P53 AND PR (PROGESTERONE RECEPTOR) ON MENINGIOMA GRADE I, II, III IN KARIADI HOSPITAL BETWEEN 2011 TO 2014

#### ABSTRACT

**Background:** Meningioma derived from arachnoid membrane cells in the meninges, accounts for about 30% of all primary tumors in the brain. WHO 2016 is divided into 3 grades: Grade I (benign), Grade II (atypical) and Grade III (anaplastic). The histopathological-grading system has not been able to predict the prognosis and recurrence of meningioma, so it takes a protein and hormonal marker that is responsible for the process of tumorigenesis. The purpose of this study was to determine the difference between expression of p53 and PR on meningioma grade I, II, III in Kariadi Hospital between 2011 to 2014.

**Methods:** A total of 30 samples of meningioma that have been classified then given an immunohistochemistry staining p53 and PR. Its expression is assessed by Allred score.

**Results:** From 30 samples obtained 14 grade I, 10 grade II and 6 grade III. Number of women 23 (76.67%) and men 7 (23.33%), incidence of meningioma most at age 36-45 years that is as many as 19 cases (63.33%) and at least age 5-11 year was only one case (3.33%). The Kruskal Wallis test got p value of p53 expression result on every degree of meningioma is 0.163. The p value of PR expression at each degree of meningioma was 0.045.

**Conclusion:** There is no significant difference result of p53 expression examination and there is difference of expression of PR with third grade meningioma.

**Keywords:** Meningioma, p53, PR

#### ABSTRAK

**Latar belakang:** Meningioma berasal dari sel-sel selaput arachnoid pada meninges, menyumbang sekitar 30% dari semua tumor primer di otak. WHO 2016 membagi menjadi 3 grade : Grade I (jinak), Grade II (atipik) dan Grade III (anaplastik). Sistem derajat histopatologi tersebut belum mampu memprediksi prognosis dan rekurensi meningioma, sehingga dibutuhkan penanda protein dan hormonal yang bertanggung jawab pada proses tumorigenesis. Tujuan penelitian ini mengetahui perbedaan ekspresi p53 dan PR pada meningioma grade I, II, III di RSUP Dr. Kariadi periode antara tahun 2011 sampai 2014.

**Metode:** Sebanyak 30 sampel meningioma yang telah diklasifikasikan diberi pewarnaan khusus imunohistokimia p53 dan PR. Ekspresinya dinilai dengan menggunakan Allred score.

**Hasil:** Dari 30 sampel didapatkan 14 grade I, 10 grade II dan 6 grade III. Jumlah wanita 23(76,67%) dan laki-laki 7(23,33%), kejadian meningioma terbanyak pada usia 36-45 tahun yaitu sebanyak 19 kasus (63,33%) dan paling sedikit usia 5-11 tahun sebanyak 1 kasus (3,33%). Dari hasil uji Kruskal Wallis didapatkan nilai p hasil pemeriksaan ekspresi p53 pada tiap derajat meningioma adalah 0,163. Nilai p hasil pemeriksaan ekspresi PR pada tiap derajat meningioma adalah 0,045.

**Simpulan:** Tidak terdapat perbedaan bermakna hasil pemeriksaan ekspresi p53 dan terdapat perbedaan ekspresi PR dengan ketiga grade meningioma.

**Kata kunci:** Meningioma, p53, PR

<sup>1)</sup> Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

<sup>2)</sup> Staf Pengajar Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

## PENDAHULUAN

Meningioma diperkenalkan oleh salah satu dokter bedah saraf asal Amerika, yang bernama Harvey Cushing pada tahun 1922.<sup>1</sup> Meningioma merupakan tumor primer jinak memiliki banyak variasi pola histologist, paling sering pada orang dewasa, perbandingan wanita dan laki-laki 3 : 1, tumbuh lambat dan jarang bersifat agresif kadang dikaitkan dengan neurofibromatosis 2 sekitar 1–6%. Kekambuhan sering muncul beberapa waktu setelah operasi pengangkatan tumor sehingga dibutuhkan reoperasi untuk menurunkan risiko morbiditas dan mortalitasnya.<sup>2,3</sup> Derajat histopatologi yang dipublikasikan oleh *World Health Organization* (WHO) 2016 belum mampu menghubungkan antara gambaran histologi dengan tingkat rekurensi dan prognosisnya sehingga dibutuhkan variable lain untuk menjawabnya misalnya dengan menggunakan marker p53 dan *progesterone receptor* (PR).<sup>3,4</sup>

Beberapa peneliti telah menemukan akumulasi protein p53 inaktif pada meningioma dengan grade yang semakin tinggi dan meningioma yang rekuren contohnya Kamei, *et al*, pada tahun 2000, namun beberapa peneliti yang lain belum mampu menghubungkan peran p53 terhadap kejadian meningioma karena minimnya data yang diperoleh. Penelitian lain mendapatkan ada hubungan antara status hormonal terutama reseptor progesterone dengan derajat histopatologi sel-sel tumor yang kemudian digunakan sebagai faktor prognosis dari meningioma. Ekspresi reseptor progesterone pada sel-sel meningioma bervariasi berdasarkan jenis kelamin dan gambaran *histology (suptype)* yang kemudian dihubungkan dengan derajat meningioma dan tingkat rekurensi meningioma. Peneliti lain menyatakan bahwa PR diekspresikan lebih banyak pada meningioma derajat I kira-kira antara 55–80% dan diekspresikan lebih banyak pada wanita tetapi ada peneliti yang tidak menemukan hubungan PR dengan derajat meningioma, sebagian lagi ada yang meneliti bahwa ekspresi PR tergantung dari jenis meningiomanya, beberapa telah ada uji coba untuk pemberian terapi hormonal dengan pemberian hormone progesterone agonis pada hewan coba dengan meningioma.<sup>5,6</sup>

Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang tahun 2011–2014, mencatat bahwa angka

kejadian meningioma menempati insiden terbanyak dari seluruh tumor otak yaitu sekitar 75 kasus berdasarkan hal itu disertai referensi penelitian terdahulu maka peneliti tertarik melakukan penelitian kasus meningioma tersebut dengan melihat perbedaan ekspresi p53 dan *progesterone reseptor* (PR) pada meningioma grade I, II, III di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi.

## METODE

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan deskriptif analitik (observasional) dengan pendekatan potong lintang, lokasi penelitian dilakukan di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan RSUP Dr. Kariadi dengan waktu penelitian 1 Januari 2011 – 31 Desember 2014. Sampel penelitian yang didapatkan kemudian dilakukan seleksi dan rediagnosis sehingga memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, pada penelitian ini dari 75 sampel yang didapatkan, yang memenuhi criteria hanya 30 sampel dengan 14 sampel merupakan meningioma derajat I, 10 sampel meningioma derajat II dan 6 sampel merupakan derajat III pembagian derajat ini berdasarkan pembagian menurut WHO 2016 sebagai variable bebas, untuk variabel terikatnya digunakan ekspresi p53 dan ekspresi PR dengan *antibody primer* (Dako) *monoclonal mouse* p53 dan *monoclonal mouse anti-human PR clone* PgR 636 Ref : N1630, Lot : 011415 dari Dako co. Pengecatan imunohistokimia *slide* di periksa oleh 2 orang pemeriksa secara *blind* dengan nilai kappa >99%. Pemeriksaan dengan menggunakan mikroskop Olympus LED CX22. *Slide* imunohistokimia dinilai positif jika pada inti (tercat coklat atau hitam, *diffus/ granular*) untuk 10 LPB (400 x), dihitung 500 sel tumor per lapang pandang. Penghitungan dilakukan secara semikuantitatif dengan metode *Allred Score* yaitu sistem skoring berdasarkan 2 karakteristik, yaitu intensitas sel yang terwarnai secara keseluruhan (*intensity score/IS*) dan persentase sel tumor yang terwarnai (*proportion score/PS*). Pada sistem *Allred score* dilakukan penjumlahan IS dan PS. Nilai skoringnya adalah 0 sampai 8. Jika hasilnya 0 sampai 2 artinya negatif dan 3 sampai 8 artinya positif.<sup>7,8</sup> Analisis data menggunakan SPSS *Windows* versi 17. Sebelum dilakukan uji hipotesis, data yang terkumpul terlebih dulu dilakukan proses editing,

coding, entrying, dan cleaning data, kemudian dilakukan analisa uji statistik berdasarkan jenis data yang peneliti gunakan yaitu skala ordinal. Untuk melihat perbedaan antara ketiga kelompok derajat meningioma dilakukan dengan uji *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney*.

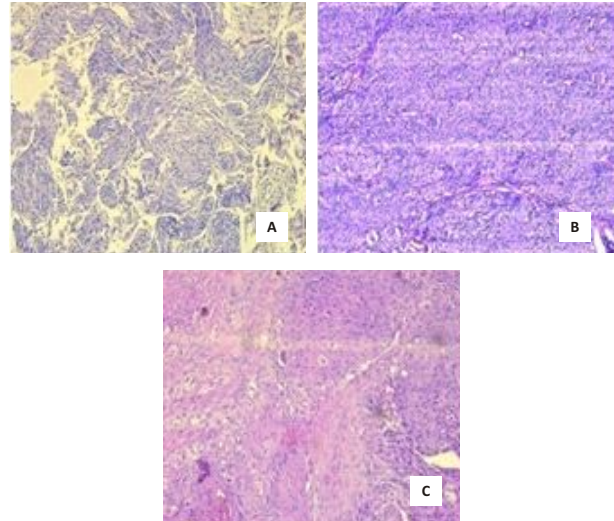
**HASIL**

Karakteristik sampel bisa dilihat pada Tabel 1.

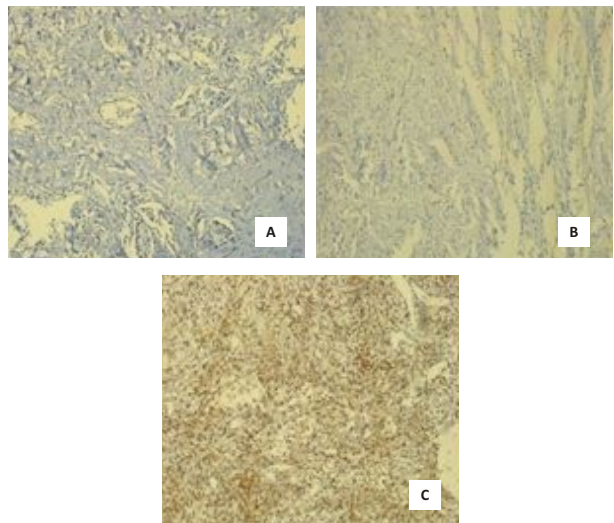
**Tabel 1.** Distribusi Frekuensi Karakteristik Sampel Meningioma di RSUP Dr. Kariadi mulai 1 Januari 2011 – 31 Desember 2014 (N=30)

Karakteristik Sampel	Frekuensi	%
<b>Jenis kelamin</b>		
Perempuan	23	76,7%
Laki-laki	7	23,3%
<b>Umur Sampel</b>		
36-45 tahun	19	63,3%
46-55 tahun	3	10%
56-65 tahun	3	10%
26-35 tahun	2	6,7%
17-25 tahun	2	6,7%
5-11 tahun	1	3,3%
<b>Meningioma</b>		
Derajat I	14	46,7%
Derajat II	10	33,3%
Derajat III	6	20%
<b>Ekspresi p53 positif</b>		
Derajat I	3	21,4%
Derajat II	4	40%
Derajat III	1	16,7%
<b>Ekspresi PR Positif</b>		
Derajat I	8	57,1%
Derajat II	5	50%
Derajat III	1	16,7%

Tabel 1 menunjukkan bahwa pada penelitian ini peneliti menggunakan 30 sampel yang diambil pada periode 1 Januari 2011 – 31 Desember 2014, terdiri atas 14 kasus meningioma derajat I, 10 kasus meningioma derajat II dan 6 kasus meningioma derajat III. Data yang peneliti ambil meliputi jenis

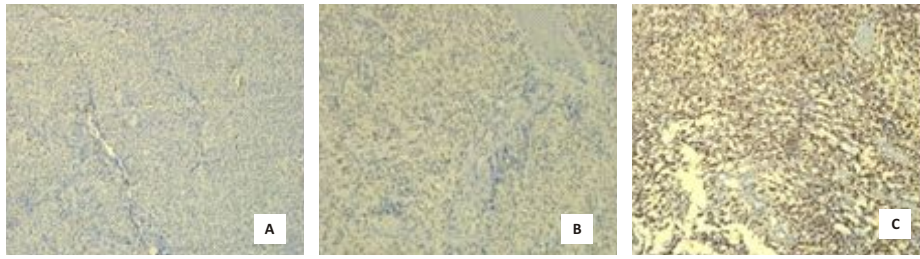


**Gambar 1.** Gambaran histopatologi (HE) :  
A. Meningioma derajat I (400x), B. Meningioma derajat II (400x).  
C. Meningioma derajat III (100x).

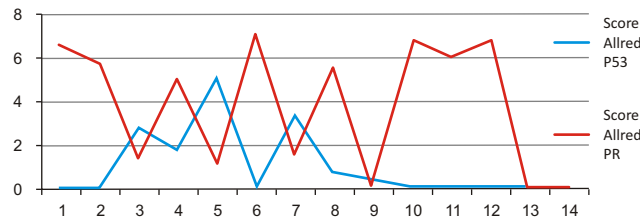


**Gambar 2.** Ekspresi p53, inti tercat coklat:  
A. Ringan (400x). B. Sedang (400x). C. Kuat (400x)

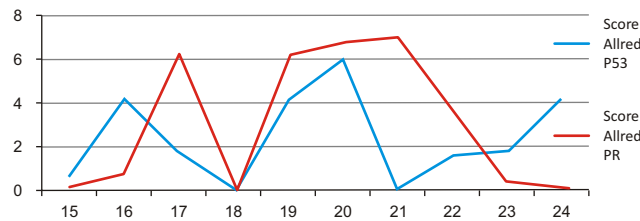
kelamin, usia, pulasan immunohistokimia p53 dan PR. Penderita meningioma tertinggi terjadi pada perempuan sebanyak 23 orang (76,67%) dan terendah pada laki-laki sebanyak 7 orang (23,33%). Kejadian meningioma terbanyak pada usia 36-45 tahun yaitu sebanyak 19 orang (63,33%), dan paling sedikit usia 5-11 tahun, yaitu sebanyak 1 orang (3,33%). Ekspresi p53 positif pada meningioma derajat I tampak pada 3 sampel (21,4%) pada meningioma derajat II terdapat 4 sampel (40%) dan pada meningioma derajat III tampak 1 sampel (16,7%) sedangkan ekspresi PR



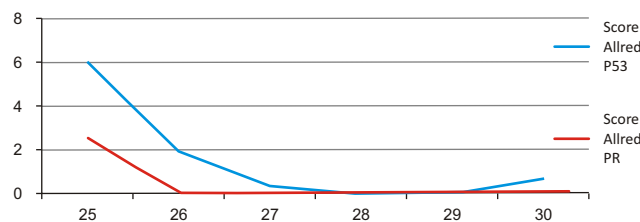
Gambar 3. Ekspresi PR, inti tercatat coklat : A. Ringan (400x). B. Sedang (400x), C. Kuat(400x)



Gambar 4. Ekspresi p53 dan PR pada meningioma derajat I



Gambar 5. Ekspresi p53 dan PR pada meningioma derajat II



Gambar 6. Ekspresi p53 dan PR pada meningioma derajat III

Tabel 2. Uji Hipotesis

Jenis spesies	P53	PR
Kruskal Wallis I, II, III	0,163	0,045
Mann Whitney I-II	0,059	0,636
Mann Whitney I-III	0,427	0,015
Mann Whitney II-III	0,410	0,042

positif pada meningioma derajat I didapatkan 8 sampel (57,1%) pada meningioma derajat II ada 5 sampel (50%) dan meningioma derajat III terdapat 1 sampel (16,7%).

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menyebutkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna dari ekspresi p53 pada meningioma derajat I, II dan III dimana nilai  $p=0,163$  hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Rao dkk 2009, yang menyimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan ekspresi p53 yang signifikan secara statistik antara derajat meningioma. Hasil penelitian ekspresi PR menunjukkan terdapat perbedaan ekspresi PR pada meningioma derajat I, II dan III dengan nilai  $p=0,045$ . Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Roser dkk 2004 yang menyatakan

meningioma jinak 80% berekspresi positif pada pemeriksaan imunohistokimia dengan PR.<sup>7</sup>

### Ekspresi p53 pada meningioma

Hasil penelitian ekspresi p53 dari 14 sampel meningioma derajat I didapatkan hasil positif pada 3 sampel (21,43%) dan negatif pada 11 sampel (78,57%), untuk meningioma derajat II dari 10 sampel didapatkan hasil positif pada 4 sampel (40%) dan negatif pada 6 sampel (60%) sedangkan untuk meningioma derajat III dari 6 sampel didapatkan hasil positif pada 1 sampel (16,67%) dan negatif pada 5 sampel (83,33%), uji statistik *Kruskal Wallis*, didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,163 begitu pula dengan uji *Mann Whitney* antara ekspresi p53 dengan meningioma derajat I-II nilai  $p=0,059$  dan ekspresi p53 dengan meningioma derajat I-III nilai  $p=0,427$  serta ekspresi p53 dengan meningioma derajat II-III nilai  $p=0,410$  artinya tidak terdapat perbedaan antara ekspresi p53 terhadap ketiga derajat meningioma. Penelitian ini sesuai dengan beberapa peneliti yang menyatakan bahwa *pathway* p53 tidaklah penting dalam etiologi meningioma mereka juga berpendapat bahwa mutasi p53 pada meningioma sangat jarang terjadi.<sup>9</sup> Peneliti lain menjelaskan tentang kemiripan ekspresi p53 pada meningioma orbita dari berbagai derajat histologi yang berbeda.<sup>11</sup> Penelitian berbeda menyatakan bahwa terdapat hubungan bermakna antara ekspresi p53 terhadap derajat histologi meningioma,<sup>12</sup> tetapi ada juga yang menyebutkan kurangnya ekspresi abnormal dari p53 atau Mdm2 pada sel meningioma.<sup>13</sup>

Abnormalitas gen p53 telah dijumpai pada banyak jenis tumor, oleh karena itu banyak peneliti menduga bahwa terdapatnya gen p53 pada sel tumor dapat dianggap sebagai *marker* untuk potensi tumor yang lebih ganas, meskipun demikian signifikansi klinis abnormalitas p53 pada meningioma masih sangat sedikit dipahami.<sup>14</sup>

### Ekspresi PR pada meningioma

Meningioma lebih banyak dijumpai pada perempuan dari pada laki-laki dengan perbandingan 3,2 : 1, presentase perempuan pada meningioma derajat I sebesar 71,42%, derajat II sebesar 90% dan derajat III sebesar 66,66%. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian

yang dilakukan oleh Donny dkk, 2013

Meningioma juga telah dilaporkan mengalami peningkatan pertumbuhan selama kehamilan dan fase luteal pada siklus menstruasi. Ekspresi reseptor progesteron tertinggi di meningioma jinak (50–80%), dan berbanding terbalik dengan tingkat proliferasi dan derajat meningioma.<sup>4</sup>

Hasil penelitian ekspresi PR dari 14 sampel meningioma derajat I didapatkan hasil positif pada 8 sampel (57,14%) dan negatif pada 6 sampel (42,86%), untuk meningioma derajat II dari 10 sampel didapatkan hasil positif pada 5 sampel (50%) dan negatif pada 5 sampel (50%) sedangkan untuk meningioma derajat III dari 6 sampel didapatkan hasil positif pada 1 sampel (16,67%) dan negatif 5 sampel (83,33%). Uji *Kruskal Wallis* didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,045, *Mann Whitney* antara derajat I dan II tidak terdapat perbedaan dimana  $p=0,636$  sedangkan untuk derajat I dan III terdapat perbedaan bermakna dengan  $p=0,015$  begitu juga pada derajat II dan III terdapat perbedaan bermakna dengan  $p=0,042$ . Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian yang menyatakan bahwa PR positif ditemukan secara signifikan pada meningioma benigna dan berasosiasi dengan prognosis yang lebih baik.<sup>15</sup> Menyatakan seperti pada tumor payudara, ekspresi PR berguna dalam terapi hormonal pada meningioma yang tidak bisa direseksi secara total dan pada kasus meningioma dengan rekurensi tinggi seperti pada meningioma derajat II dan derajat III.<sup>16,17</sup>

### SIMPULAN

Ekspresi p53 pada meningioma derajat I, II, III tidak berbeda, namun untuk ekspresi PR terdapat perbedaan.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Pendleton C, Olivi A, Brem H, Quinones-Hinojosa A, Harvey Cushing's early treatment of meningiomas: the untold story. *World Neurosurg.* 2013, 80, 217–221
2. Perry A, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler O.D, Cavenee W.K, Meningioma. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC: Lyon 2016; pp. 231–144
3. Hortobagyi T, Bencze J, Varkoly G, Kouhsari M.C, Klekner A. Meningioma recurren. *Open Med.* 2016, 11, 168–173
4. Kumar, Vinay, Cotran, et al. 2007. Buku Ajar Patologi Anatomi Edisi 7 Vol. 2. Jakarta: EGC pp 367–378
5. Pavelin S, Becic K, Forempoher G, Mrklic I, Pogorelic Z,

- Titlic M, Andelinovic S Expression of Ki-67 and p53 in meningiomas. 2013;60(5):480-5. doi:10.4149/neo\_2013\_062.
6. Hortobágyi T, Bencze J, Murnyák B, Kouhsari MC, Bognár L, György Marko-Varga Pathophysiology of meningioma growth in pregnancy DOI 10.1515/med-2017-0029
  7. Murnyak B, Szepesi R, Hortobagyi T, (molekular genetics of familial tumour syndromes of central nervous system). Orv. Hetil. 2015, 156, 171-177 (in Hungarian)
  8. Fedchenko N, Reifenrath J, Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue a review. Diagn Pathol. 2014;9: 221.
  9. Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, Rosahl SK, Ostertag H, Samii M: The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. J Clin Pathol 57:1033-1037, 2004
  10. Mashiyama S, Murakami Y, Yoshimoto T, Sekiya T, Hayashi K. Detection of p53 gene mutation in human brain tumors by single-strand conformation polymorphism analysis of polymerase chain reaction products. Oncogene 1991; 6: 1313-1318.
  11. Hei Y, Zhang XW, Wang Y, Lu XZ, Yang XJ, Xiao LH. The features of pathology and immunohistochemistry in orbital meningiomas. Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2006 Nov;42(11):998-1001.
  12. Vishwa JA, Takeshima Y, Sugiyama K, Kurisu K, Nishisaka T, Fukuhara T, Inai K. Immunohistochemical study of Ki-67 (MIB-1), p53 protein, p21WAF1, and p27KIP1 expression in benign, atypical and anaplastic meningiomas. Hum Pathol 2001;32:970-5
  13. Pykett MJ1, Landers J, George DL. Expression patterns of the p53 tumor suppressor gene and the mdm2 proto-oncogene in human meningiomas. J Neurooncol. 1997 Mar;32(1):39-44.
  14. Ohkoudo M, *et al*, Ekspresion p53, MDM2 protein and Ki-67 Antigen in Recurrent Meningioma. 1998 J Neurooncol 38:41-49.
  15. Naima Lassie, Agus Supartoto Progesterone Receptor Expression in Histopathological Subtypes of Bening Orbitocranial Meningiomas. Ophthalmol Ina 2016;42(1):91-96
  16. Carrol R. *et al*., 2000. Expression of a subset steroid receptor cofactors is associated with progesterone receptor expression in meningioma. Clin Canc Res, Volume 6, pp. 3570-3575.
  17. Bernauer S. The human membrane progesterone receptor gene: Genomic structure and promoter analysis. DNA sequence (homepage on internet). 2001 (cite 2016 Sep 4); 12 ( 1 ) A v a i l a b l e f r o m <http://www.tandfonline.com/loi/imdn19>