

Gambaran pewarnaan imunohistokimia S100 pada meningioma di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan

Gatot Aji Prihartomo ¹, Abdul Gofar Sastrodiningrat ¹, Iskandar Japardi¹, Sufida ²

Departemen Ilmu Bedah Saraf ¹, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik Medan Departemen Patologi Anatomi ², Murni Teguh Memorial Hospital Medan

Abstrak

Pendahuluan : Studi ini menjelaskan dan mendeskripsikan ekspresi pewarnaan imunohistokimia S100 pada meningioma.

Metode: Spesimen sampel dari pasien meningioma yang telah dilakukan operasi pengangkatan tumor di RSUP H. Adam Malik Medan telah dilakukan pewarnaan dasar hematoxylin eosin dan telah dikonfirmasi dengan pewarnaan imunohistokimia *Epithelial Membrane Antigene* (EMA) sebagai meningioma. Slide yang representatif dibuat parafin blok dan selanjutnya dilakukan pewarnaan imunohistokimia S100. *Staining intensity* (SI) dihitung skornya dari skala 0-3 (dari yang tidak menyerap warna sampai yang paling kuat menyerap warna). Kemudian dilihat karakteristik jenis kelamin, usia, lokasi tumor, grading meningioma *World Health Organization* (WHO), jenis histopatologi, dan rekurensi tumor dari spesimen meningioma yang mengekspresikan pewarnaan imunohistokimia S100.

Hasil: Tiga puluh satu spesimen meningioma diklasifikasikan gradingnya menurut kriteria WHO: benign 28/31 (90.3%), atypical 2/31 (6.5%) dan anaplastic 1/31 (3.2%). Ketiga kriteria ini diklasifikasikan lagi menurut jenis histopatologinya. Meningothelial meningioma merupakan jenis histopatologi yang paling banyak 17/31 (54.8%). Dari keseluruhan spesimen sampel, hanya 11/31 (35.5%) spesimen yang mengekspresikan pewarnaan S100, sisanya 20/31 (64.5%) tidak mengekspresikan pewarnaan S100. Dari 11 spesimen yang mengekspresikan pewarnaan S100, meningioma benign mengekspresikan 8/28 (28.6%) dan fibroblastic meningioma merupakan jenis histopatologi yang paling kuat mengekspresikan S100 (+3).

Kesimpulan: Hasil yang diperoleh dari studi ini sesuai dengan yang dijelaskan oleh literatur sebelumnya. **Kata Kunci:** *imunohistokimia; S100; meningioma*

Abstract

Introduction: This study explores and describe the S100 immunohistochemical staining in meningioma.

Methods: Sample specimens collected from patients who had meningioma undergo tumor removal surgery in the Adam Malik General Hospital Medan has previously been carried out basic hematoxylin eosin staining and was confirmed as meningioma by *Epithelial Membrane Antigene* (EMA) immunohistochemical staining. Representative slides are made of paraffin blocks and then performed S100 immunohistochemical staining. Staining intensity (SI) was score on scale 0-3 (from no staining to strong staining). Then viewed the characteristics of gender, age, location of tumor, World Health Organization (WHO) meningioma grade, histopathologic

type, and tumor recurrence of meningioma specimens that express S100 immunohistochemical staining.

Results: Thirty-one specimens of meningioma classified according to WHO criteria: benign 28/31 (90.3%), atypical 2/31 (6.5%) and anaplastic 1/31 (3.2%). These three criteria are classified according to histopathologic type. Meningothelial meningioma is the most widely histopathological types 17/31 (54.8%). Of the overall sample specimens, only 11/31 (35.5%) specimens expressed S100 immunohistochemical staining, the remaining 20/31 (64.5%) did not express. Of the 11 specimens that express S100 staining, benign meningiomas express 8/28 (28.6%) and fibroblastic meningiomas are the most strong S100 immunohistochemical staining(+3) between all the histopathologic type.

Conclusion: In general, the results obtained from this study correspond by previous literature.

Keyword: *immunohistochemical staining; S100; meningioma*

PENDAHULUAN

Meningioma adalah suatu tumor jinak yang terjadi pada selaput otak susunan saraf pusat. Meningioma berasal dari *arachnoid cap cells*, suatu lapisan neuroektodermal yang membentuk lapis luar dari selaput araknoid dan vili araknoid. Tumor ini terjadi sekitar 20% dari semua tumor primer intrakranial dengan insiden yang telah dilaporkan sebesar 4.4 per 100,000 orang per tahun dan terdiagnosis pada rata-rata penderita berumur 63 tahun.¹ Meningioma merupakan tumor jinak dengan prognosis yang baik, pemahaman akan sifat neurobiologis tumor akan mengakibatkan perbaikan umum pelayanan kesehatan.

Sampai saat ini, ekspresi protein S100 diyakini hanya terbatas pada sel glial dalam sistem saraf pusat (SSP). Namun, beberapa peneliti telah menunjukkan distribusi protein S100 diluar SSP yaitu, protein S100 secara imunohistokimia terlokalisasi dalam sel-sel stellata dari adenohipofisis, dalam sel-sel satelit *dorsal root ganglion* dan medula adrenal, dalam melanosit dan sel-sel di kulit, dalam sel-sel kondrosit dan sel-sel kelenjar getah bening retikular dan spleen.

Disisi lain, melanoma ganas, *granular sel myoblastoma* dan *malignant histiocytosis* juga ditemukan mengandung protein S100 selain tumor glial dan *schwannoma*. Dengan demikian, protein S100 tidak dianggap benar-benar sebagai protein spesifik pada SSP, tetapi umumnya dipercaya bahwa sel-sel yang disebutkan diatas, terlepas dari jaringan³ normal atau ganas, berasal dari neuroektoderm dan mesenkim.

Ekspresi pewarnaan histokimia S100 pada meningioma tertentu tidak terduga. Meningioma biasanya dianggap mewakili tumor yang timbul dari meningen. Para embriolog menjelaskan bahwa sel dari leptomening berasal dari *neural crest*, sedangkan sel-sel lain dari meningen adalah sel fibroblas yang berasal dari jaringan mesenkim disekitarnya.

Penjelasan ini membuat kita lebih mudah untuk memahami mengapa meningioma memiliki berbagai penampilan histologis, dan mengapa meningioma sering merupakan bagian dari displasia hereditas dari *neural shets* yang dikenal sebagai penyakit *Von Recklinghausen*.²

Pewarnaan imunohistokimia S100 merupakan pewarnaan standar untuk melanoma dan schwannoma. Pewarnaan imunohistokimia S100 cukup jarang digunakan untuk menegakkan diagnosis meningioma. Penulis juga belum mendapatkan suatu literatur yang spesifik menggambarkan karakteristik meningioma dengan ekspresi pewarnaan S100.

METODE

Desain yang digunakan pada penelitian ini adalah deskriptif retrospektif pada populasi penderita meningioma yang menjalani operasi pengangkatan tumor intracranial dan spinal di RSUP H. Adam Malik medan dalam rentang periode Februari 2010- Februari 2013.

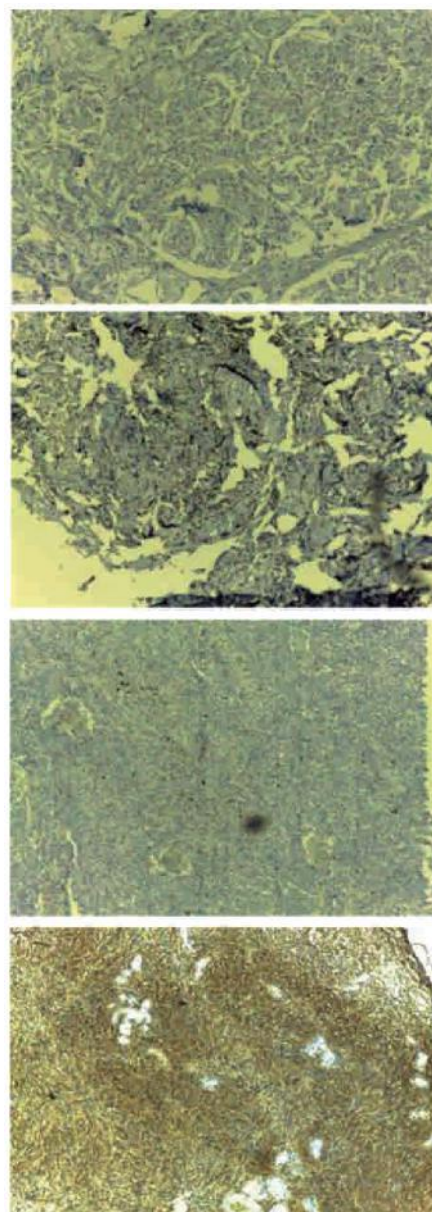
Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik total sampling yaitu seluruh spesimen blok parafin meningioma dari pasien-pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah sampel yang diperoleh sebanyak 31 sampel blok parafin.

Seluruh spesimen blok parafin meningioma dikumpulkan dan dilakukan pencatatan data-data pasien yang diperoleh

dari rekam medik pasien dan data assessmen departemen bedah saraf. Data yang dicatat meliputi nama, jenis kelamin, usia, lokasi tumor, grading WHO, jenis histopatologi dan rekurensi tumor.

Imunohistokimia

Blok parafin meningioma yang telah diseleksi di potong dengan microtome dengan ketebalan 4 micron lalu difiksasi pada slides yang dilapisi oleh polilisine. Kemudian dilakukan pewarnaan imunohistokimia S100 produksi DAKO corporation, Denmark. Proses pewarnaan memakan waktu lebih kurang 270 menit, setelah itu dilakukan pengamatan dibawah mikroskop elektron. Staining intensity (SI) dihitung skornya dari skala 0- 3 (dari yang tidak menyerap warna sampai yang paling kuat menyerap warna).



Gambar 1. Staining intensity (SI): a. meningioma yang tidak menyerap pewarnaan IHC S100; b. +1 staining; c. +2 staining; d. +3 staining. 4

HASIL

Tabel 1. Distribusi berdasarkan karakteristik sampel Paramet

Parameter	Sampel N = 31
Jenis kelamin	
Laki-laki	11 (35.5)
Perempuan	20 (64.5)
Kelompok usia	
20-29	4 (12.9)
30-39	8 (25.8)
40-49	13 (41.9)
50-59	5 (16.2)
60-69	1 (3.2)
Lokasi tumor	
Convexity	8 (25.8)
Parasagital	8 (25.8)
Sphenoid ridge	2 (6.5)
Falx	1 (3.2)
Tuberculum sellae	3 (9.7)
Foramen magnum	1 (3.2)
Petroclival	1 (3.2)
Enplaque	1 (3.2)
Olfactory groove	1 (3.2)
Spine	3 (9.7)
Posterior fossa	2 (6.5)
Grade WHO	
Benign	28 (90.3)
Atypical	2 (6.5)
Anaplastic	1 (3.2)
Jenis histopatologi	
Meningothelial	17 (54.8)
Fibroblastic	4 (12.9)
Psammomatous	2 (6.5)
Transitional	4 (12.9)
Secretory	1 (3.2)
Atypical	2 (6.5)
Anaplastic	1 (3.2)
Rekurensi	
Ya	4 (12.9)
Tidak	27 (87.1)
Staining intensity S100	
0	20 (64.5)
+1	3 (9.7)
+2	1 (3.2)
+3	7 (22.6)

Grade WHO, n	SI Pewarnaan S 100			
	0	+1	+2	+3
Benign	20	1	1	6
Atypical	0	2	0	0
Anaplastic	0	0	0	1

Setelah dilakukan *cross tabulation* antara SI dan grade WHO diperoleh data dari 28 kasus meningioma *benign*, 20 kasus tidak menunjukkan intensitas pewarnaan S100, 1 kasus menunjukkan intensitas pewarnaan yang sedikit, 1 kasus menunjukkan intensitas pewarnaan sedang dan 6 kasus menunjukkan intensitas pewarnaan kuat.

Dari 2 kasus *atypical* meningioma, keduanya menunjukkan intensitas pewarnaan sedikit dan dari 1 kasus *anaplastic* meningioma menunjukkan intensitas pewarnaan S100 kuat.

Tabel 3. Distribusi *staining intensity* S100 berdasarkan jenis histopatologi

Grade WHO, n	SI Pewarnaan S 100			
	0	+1	+2	+3
Meningothelial	15	1	0	1
Fibroblastic	0	0	0	4
Psammomatous	2	0	0	0
Transitional	3	0	1	0
Secretory	0	0	0	1
Atypical	0	2	0	0
Anaplastic	0	0	0	1

Dari semua sampel meningioma, hanya 11 (35.48%) sampel yang menunjukkan intensitas pewarnaan terhadap protein S100. Dari semua jenis histopatologi hanya *fibroblastic*, *secretory* dan *atypical meningioma* yang menunjukkan intensitas pewarnaan yang kuat (+3) terhadap protein S100.

PEMBAHASAN

Dari 31 sampel meningioma pada penelitian ini didapatkan sampel berjenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan dengan sampel laki-laki, dimana sampel perempuan 20 orang (64.5%) dan laki-laki 11 orang (35.5%) dengan perbandingan 1.8:1.

Temuan ini sama dengan literatur Meningioma Pamir dan Peter Black tahun 2010 yang diperoleh dari Center of Brain Tumor Registry of The United States (CBTRUS). Disebutkan bahwa kasus meningioma pada wanita dua kali lebih banyak daripada kasus meningioma pada pria.³

Berdasarkan umur penderita pada studi ini ditemukan bahwa pada kelompok umur 40-49 merupakan rentang usia yang paling sering menderita meningioma. Pada kelompok umur ini ditemukan meningioma pada 13 orang (41.9%).

Studi yang dilakukan oleh Marwin, diperoleh rata-rata umur penderita meningioma adalah 63 tahun, dan studi yang dilakukan Einav et al, tidak ditemukan perbedaan secara statistik pewarnaan protein S100 terhadap jenis kelamin dan umur.⁴

Berdasarkan lokasi tumor, meningioma *convexity* dan meningioma parasagital merupakan lokasi tersering tumor ini dengan 8 orang penderita (25.8%), hal ini juga sesuai dengan laporan pada literatur sebelumnya dimana disebutkan distribusi meningioma intrakranial adalah sebagai berikut, *convexity* (35%); *para sagittal* (20%); *sphenoid ridge* (20%); *intraventricular* (5%); *tuberculum sellae* (3%); *infratentorial* (13%); dan lain-lain (4%).^{1,5,6}

Berdasarkan grade meningioma menurut kriteria WHO, diperoleh frekuensi terbanyak adalah tipe meningioma *benign* sebanyak 28 (90.3%) kasus diikuti oleh tipe *atypical* meningioma sebanyak 2 (6.5%) kasus dan tipe *anaplastic* meningioma sebanyak 1 (3.2%) kasus. Hal ini juga relatif sama dengan hasil studi-studi yang pernah dilakukan sebelumnya. Jenis histopatologi yang paling banyak pada penelitian ini

adalah meningotheelial meningioma.

Meningotheelial sebanyak 14 kasus (70%), diikuti oleh transitional meningioma 3 kasus (15%), fibroblastic meningioma 2 kasus (10%), dan atypical meningioma 1 kasus (5%). Dari semua meningioma hanya 11 kasus (35.48%) yang menunjukkan pewarnaan protein S100, dan dari jenis histopatologinya hanya pada jenis meningotheelial, fibroblastic, transitional, secretory dan anaplastic yang menunjukkan intensitas pewarnaan pada protein S100 dan khusus pada jenis ⁶ fibroblastic, semuanya (4 kasus) menunjukkan intensitas pewarnaan protein S100 yang paling kuat (+3). Persentase pewarnaan S100 lebih besar pada penelitian ini dibandingkan penelitian yang dilakukan oleh Perry et al,⁷ dan Calisaneller et al,⁸ mendapatkan pewarnaan positif S100 pada meningioma sebanyak 20% dan pada jenis fibroblastic sebanyak 80%. Dari studi Hancq disebutkan bahwa protein S100 memiliki peran dalam rekurensi tumor pada meningioma WHO grade 1 yang direksi secara total.⁹

KESIMPULAN

Dalam penelitian ini didapatkan 31 kasus meningioma intrakranial pada RSUP H. Adam Malik Medan dalam kurun waktu penelitian sekitar tiga tahun dengan rata-rata umur 46.20 (SD 16.3) tahun dan dengan dominasi jenis kelamin perempuan terhadap laki-laki dengan ratio 1.8 : 1.

Berdasarkan lokasi terjadinya meningioma, urutan paling sering adalah convexity meningioma dan parasagital meningioma (masing-masing 8 penderita, 25.8%). Tiga puluh satu spesimen meningioma diklasifikasikan gradingnya menurut kriteria WHO, benign 28/31 (90.3%); atypical 2/31 (6.5%); dan anaplastic 1/31 (3.2%). Ketiga kriteria ini diklasifikasikan lagi menurut jenis histopatologinya. Meningotheelial meningioma merupakan jenis histopatologi yang paling banyak 17/31 (54.8%).

Dari keseluruhan spesimen sampel, hanya 11/31 (35.5%) spesimen yang mengekspresikan pewarnaan S100, sisanya 20/31 (64.5%) tidak mengekspresikan pewarnaan S100 dan ekspresi pewarnaan S100 yang positif didominasi oleh jenis kelamin perempuan.

Dari 11 spesimen yang mengekspresikan pewarnaan S100, meningioma benign mengekspresikan 8/28 (28.6%) dan fibroblastic meningioma merupakan jenis histopatologi yang paling kuat mengekspresikan S100 (+3).

DAFTAR PUSTAKA

1. Marwin C, Perry A. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J Neuro Oncol*. 2010;99:379-91.
2. Tabuchi K, Ohnishi R, Furuta T. Immunohistochemical demonstration of S-100 protein in meningioma. *Neurol Med Chir*. 1984;24:466-70.
3. Sav A, Scheithauer BW. Neuropathology of meningiomas. In: Pami MN, Black P, Fahlbusch R, editors. *Meningiomas: a comprehensive text*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. p. 99-120.
4. Einav S, Itshayek E, Kark J. Serum S100 level after meningioma surgery: a comparison of two laboratory assays. *BMC Clinical Pathology*. 2008;8:1-7.
5. Otsuka S, Tamiya T, Ono Y, Michiue H, Kurozumi K, Daido S. The relationship between peritumoral brain edema and the expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in intracranial meningiomas. *J Neuro Oncol*. 2004;70:349-57.
6. Louis DN, Scheithauer BW, Budka H. Meningiomas. In: Kleihues P, Cavenee WK, editors. *Pathology and genetics of tumours of the nervous system*. Lyon: IARC Press; 2000. p. 176-180.
7. Perry A, Scheithauer BW. Nascimento immunophenotypic spectrum of meningeal hemangiopericytoma: a comparison with fibrous meningioma and solitary fibrous tumor of meninges. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:1354-60.
8. Calisaneller T, Ozen O, Altinors N. Tentorium schwannoma mimicking meningioma: an unusual location. *Turkish Neurosurgery*. 2008;18:316-9.
9. Hancq S, Salmon I, Brotchi J. S100A5: a marker of recurrence in WHO grade I meningiomas. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2004;30:178-87.