

Ekspresi Matriks Metalloproteinase-9 Lebih Tinggi pada Adeno-karsinoma Asinar Prostat Derajat Tinggi Dibandingkan dengan Derajat Rendah

Ni Made Mahastuti, AAAN Susraini, Herman Saputra

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
Denpasar*

ABSTRAK

Latar belakang

Agresivitas adenokarsinoma asinar prostat antara lain ditentukan oleh peningkatan derajat diferensiasi yang dinilai berdasarkan skor *Gleason*. Peningkatan agresivitas ini diiringi oleh peningkatan kemampuan invasi dan metastasis yang merupakan salah satu penyebab kematian karena kanker. Matriks metalloproteinase-9 merupakan salah satu enzim proteolitik yang terlibat pada proses invasi dan metastasis karsinoma prostat. Beberapa penelitian yang menghubungkan MMP-9 dengan agresivitas karsinoma prostat tampaknya masih menunjukkan ketidakesuaian hasil. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan bahwa ekspresi matriks metalloproteinase-9 lebih tinggi pada adenokarsinoma asinar prostat derajat tinggi dibandingkan dengan derajat rendah.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode analitik potong lintang. Sampel penelitian ialah 18 sediaan blok parafin dari penderita adenokarsinoma asinar prostat derajat tinggi dan 18 derajat rendah yang diperiksa secara histopatologi di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah dan Laboratorium RS Prima Medika Denpasar sejak tanggal 1 Januari 2012 sampai dengan 31 Desember 2014. Dilakukan pulasan imunohistokimia MMP-9 pada semua sampel. Hasil penelitian dianalisis dengan uji Mann-Whitney.

Hasil

Ekspresi MMP-9 pada kelompok derajat tinggi lebih tinggi dibandingkan derajat rendah ($p=0,001$). Jumlah kasus adenokarsinoma asinar prostat terbanyak berada pada kelompok umur 60-69 tahun (55,55%).

Kesimpulan

Pemeriksaan ekspresi MMP-9 penting dilakukan untuk menentukan tingkat agresivitas tumor yang berdasarkan pada derajat diferensiasi tumor sehingga dapat direncanakan terapi yang lebih efektif

Kata kunci: adenokarsinoma asinar prostat, derajat rendah, derajat tinggi, ekspresi MMP-9.

ABSTRACT

Background

The aggressiveness of acinar adenocarcinoma of the prostate is determined by an increase in the degree of differentiation as assessed by Gleason score. Increased aggressiveness is accompanied by an increase in the ability of invasion and metastasis. MMP-9 is one of the proteolytic enzymes involved in the process of invasion and metastasizing of prostate carcinoma. Some studies linking MMP-9 with aggressiveness of prostate adenocarcinoma still show conflicting result. This study aims to prove that the expression of MMP-9 in high grade was higher compared to low grade acinar adenocarcinoma of the prostate.

Methods

This study used a cross sectional analytical method. The samples were taken from paraffin blocks that consist of 18 high grade and low grade acinar adenocarcinoma of the prostate respectively in the Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine University of Udayana/RSUP Sanglah Denpasar and laboratory of Prima Medika Hospital in Denpasar from 1st January 2012 to 31st December 2014. Immunohistochemical staining of MMP-9 was performed in all samples. The study results were then analyzed by Mann-Whitney test.

Results

MMP-9 immunoreactivity was significantly higher in high grade than low grade ($p=0.001$). The highest number of cases were in the 60-69 years age group (55.55%).

Conclusion

MMP-9 expression was an important examination to determine the level of tumour aggressiveness which were predetermined by its grade for more effective therapy.

Key words: acinar adenocarcinoma of the prostate, high grade, low grade, MMP-9 expression.

PENDAHULUAN

Karsinoma prostat khususnya adenokarsinoma asinar prostat merupakan keganasan yang paling sering ditemukan pada laki-laki dan penyebab kematian karena kanker kedua di dunia barat.¹ Setiap tahunnya tercatat 10.000 pasien meninggal dunia akibat kanker prostat di Inggris.^{2,3} Di Indonesia, berdasarkan data Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI tahun 2009, adenokarsinoma asinar prostat berada di peringkat ke sepuluh dari seluruh keganasan dan merupakan peringkat pertama dari keganasan yang paling sering terjadi pada laki-laki. Berdasarkan data registrasi kanker berbasis patologi pada tahun 2009 di Denpasar, adenokarsinoma asinar prostat berada pada peringkat ketujuh dan merupakan peringkat pertama keganasan pada laki-laki.⁴

Karsinoma prostat merupakan keganasan yang cukup menakutkan karena gejala awalnya seringkali tidak spesifik sehingga penderita cenderung datang untuk berobat pada stadium yang sudah lanjut. Dikatakan 75% penderita dapat hidup dalam 10 tahun bila saat didiagnosis ditemukan kanker yang terbatas pada organ prostat, 55% bila mengalami perluasan regional dan 15% bila telah mengalami metastasis jauh.⁵ Kemampuan invasi dan metastasis suatu karsinoma sangat penting pada progresivitas dan agresivitas sel ganasnya karena merupakan penyebab utama kesakitan dan kematian akibat kanker.⁶ Pada karsinoma prostat khususnya adenokarsinoma tipe asinar, agresivitas ini ditentukan oleh derajat tumor yang dinilai berdasarkan skor Gleason. Semakin besar nilai skor Gleason maka semakin buruk dan agresif sifat tumor tersebut. Perubahan fenotip sel kanker menjadi agresif umumnya berhubungan dengan perilaku invasif dan melibatkan peningkatan ekspresi proteinase yang mampu merusak komponen matriks ekstraselular sehingga memudahkan penyebaran sel kanker.⁷

Matriks metalloproteinase (MMP) ialah kelompok endopeptidase yang bergantung pada zinc dan terlibat dalam degradasi matriks ekstraselular baik pada proses fisiologis maupun patologis. Pada karsinoma prostat matriks metalloproteinase-9 terlibat pada semua tahap progresivitas sel kanker mulai dari proliferasi, angiogenesis, apoptosis, *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) dan metastasis.⁷ Matriks

metalloproteinase-9 mengalami regulasi melalui interaksi antara sel tumor dengan lingkungan mikro di sekitarnya seperti sel stroma, sel endotel, dan sel radang. Peranan sel radang seperti makrofag, neutrofil, sel mast, sel dendritik dan sel T pada inisiasi dan progresi tumor sudah sangat diakui. Sel tumor mampu menghasilkan faktor-faktor pro-inflamasi dan MMP yang berperan pada agresivitas tumor.⁸ *Co-culture* sel tumor dengan sel stroma secara *in vitro* mampu meningkatkan ekspresi pro-MMP-9 pada sel tumor dan menekan regulasi inhibitorynya (TIMPs) di sel stroma. Selain itu, *co-culture* sel tumor dengan sel endotel juga mampu meningkatkan ekspresi MMP-9 dan kemampuan invasi sel tumor melalui peningkatan sekresi *IL-6* oleh sel endotel tempat aktivasinya dilakukan melalui jalur TGF- β . *CXC chemokine receptor-4* (CXCCR4) ialah sitokin lain yang berperan penting pada metastasis karsinoma prostat melalui peningkatan regulasi VEGF dan MMP-9 baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Hal ini semakin menguatkan bukti bahwa sitokin dan faktor pertumbuhan yang dikeluarkan oleh sel tumor, endotel dan sel radang di lingkungan mikro tumor bersama-sama meregulasi ekspresi MMP-9 melalui jalur autokrin maupun parakrin.⁷

Beberapa penelitian yang menghubungkan ekspresi MMP-9 dengan derajat diferensiasi berdasarkan skor Gleason sudah pernah dilakukan, namun masih terdapat ketidaksesuaian hasil. Penelitian oleh Castellano *et al.* (2008) dan Trudel *et al.* (2010) menemukan bahwa ekspresi kuat MMP-9 erat hubungannya dengan skor Gleason yang tinggi.^{9,10} Penelitian lain yang menilai tingkat ekspresi MMP-9 pada sel kanker prostat menemukan terjadi peningkatan ekspresi MMP-9 seiring dengan meningkatnya skor Gleason, namun tidak terdapat perbedaan bermakna antara tumor dengan skor Gleason 2 hingga 6 dan kanker derajat tinggi dengan skor Gleason 7 hingga 10.¹¹ Penelitian lain juga menunjukkan tidak tampak hubungan yang signifikan antara kadar MMP-9 serum dengan skor Gleason.^{12,13}

Tujuan penelitian ini untuk membuktikan bahwa ekspresi matriks metalloproteinase-9 lebih tinggi pada adenokarsinoma asinar derajat tinggi dibandingkan dengan derajat rendah pada prostat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian jenis kuantitatif non eksperimental, menggunakan *design* deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian dilakukan di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah sejak 10 Maret 2015 hingga 1 Juni 2015. Populasi penelitian ini ialah semua blok parafin dari bahan operasi atau TURP penderita adenokarsinoma asinar prostat derajat tinggi dan derajat rendah yang diperiksa secara histopatologi pada Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah dan Laboratorium Patologi Anatomi RS Prima Medika di Denpasar sejak 1 Januari 2012 sampai 31 Desember 2014 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi sampel ialah sediaan berasal dari bahan biopsi dan operasi yang mengandung jaringan tumor, sediaan merupakan tumor primer, dan sampel memenuhi syarat untuk diinterpretasi sebagai adenokarsinoma asinar prostat. Sedangkan kriteria eksklusi sampel ialah blok parafin yang rusak dan berjamur, banyak mengandung jaringan nekrotik, perdarahan dan peradangan supuratif. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi terdiri atas 18 kasus adenokarsinoma asinar prostat derajat tinggi dan 18 kasus adenokarsinoma asinar prostat derajat rendah.

Adenokarsinoma asinar prostat ialah tumor epitel ganas invasif yang terdiri dari sel-sel sekretorik.¹⁴ Arsitektur kelenjar yang terbentuk dari sel tumor tampak berukuran lebih kecil dibandingkan kelenjar normal dan dilapisi oleh selapis sel epitel kuboid atau kolumnar rendah tanpa lapisan sel basal. Kelenjar tampak kehilangan struktur *branching* dan *papillary infolding* serta tersusun lebih padat dan bertumpuk. Sitoplasma sel tumor berwarna jernih pucat hingga amfofilik. Inti sel berukuran besar dan mengandung satu hingga lebih anak inti yang juga berukuran besar.¹⁵ Interpretasi histomorfologi ini dilihat dengan pulasan hematoksilin dan eosin (H&E), menggunakan mikroskop cahaya binokuler Olympus CX21. Interpretasi diawali dengan pembesaran lemah 40 kali untuk melihat arsitektur kelenjar kemudian dengan pembesaran kuat 400 kali untuk melihat morfologi inti. Adenokarsinoma asinar prostat derajat tinggi ialah tumor epitel ganas invasif

yang terdiri dari sel-sel sekretorik dengan jumlah skor Gleason 7 hingga 10.¹¹ Adenokarsinoma asinar prostat derajat rendah ialah tumor epitel ganas invasif yang terdiri dari sel-sel sekretorik dengan jumlah skor Gleason 2 hingga 6.¹¹ Skor Gleason ialah penjumlahan *pattern* primer dan sekunder yang dibentuk oleh sel tumor. *Pattern* primer (pola arsitektur terbanyak dalam tumor) maupun sekunder (pola arsitektur kedua terbanyak dalam tumor) dibagi menjadi *pattern* 1 hingga 5. *Pattern* 1 menunjukkan pola nodul berbatas tegas dari asinus-asinus berukuran sedang (lebih besar dari kelenjar di *pattern* 3), berbentuk bulat oval, *uniform*, terpisah namun tersusun rapat. *Pattern* 2 menyerupai *pattern* 1, masih berbatas tegas namun pada tepi nodul dapat ditemukan infiltrasi yang minimal. Kelenjar-kelenjar tersusun lebih longgar dan tidak *uniform* seperti *pattern* 1. *Pattern* 3 menunjukkan ukuran dan bentuk kelenjar yang sangat bervariasi, lebih kecil dari *pattern* 1 dan 2, menginfiltrasi ke dalam dan diantara asini prostat yang normal. *Pattern* 4 terdiri dari kelenjar dengan struktur *hypernematoid*, kelenjar-kelenjar berbentuk kribiform, *fused gland*, atau kelenjar dengan batas yang tidak jelas dengan lumen kelenjar yang tidak teratur. *Pattern* 5 hanya memperlihatkan sedikit sekali struktur kelenjar dan lebih banyak mengandung struktur lembaran *solid*, *cords*, sarang-sarang, atau sel-sel *single*.¹

Preparat hasil pulasan hematoksilin dan eosin (H&E) sesuai nomor-nomor yang telah dikumpulkan, dievaluasi ulang oleh peneliti dan dua ahli patologi untuk memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sehingga didapat dua kelompok data, yaitu adenokarsinoma asinar prostat derajat tinggi dan derajat rendah. Pada preparat yang sulit dievaluasi dilakukan potong ulang blok dan dipulas dengan pulasan rutin menggunakan Harris hematoksilin dan eosin. Setelah itu dilakukan pemotongan ulang blok parafin untuk diwarnai dengan pewarnaan imunohistokimia MMP-9 dengan menggunakan antibodi primer monoklonal MMP-9 dari Abcam. Sediaan diamati secara semikuantitatif dengan mikroskop cahaya binokuler Olympus CX21 menggunakan pembesaran 40 kali untuk melihat distribusi sel yang terpulas positif, dan pembesaran 400 kali untuk melihat intensitas pewarnaan pada sel yang terpulas positif. Sel yang mengekspresikan MMP-9 akan tampak

berwarna coklat pada sitoplasma sel epitel ganas maupun stroma. Penilaian ekspresi MMP-9 dibuat berdasarkan perkalian skor persentase sel yang terpulask positif dan intensitas pewarnaannya (Oguic *et al.* 2014).¹¹ Berdasarkan persentase sel yang terpulask positif oleh MMP-9 maka dibagi menjadi skor 0-3 yaitu: 0 (tidak terpulask), 1+ (<25% sel terpulask), 2+ (25-75% sel terpulask) dan 3+ (>75% sel terpulask). Berdasarkan intensitas warna coklat pada sel ganas yang menunjukkan pulask positif MMP-9 maka dibagi menjadi skor 0-3 yaitu :0 (negatif), 1 (lemah), 2 (sedang) dan 3 (kuat). Skor persentase sel yang terpulask positif kemudian dikalikan dengan skor intensitasnya, sehingga didapatkan hasil perkalian 0-9 dan dibagi menjadi skor 0-3 yaitu: Negatif: 0, positif ringan: +1 (1-2), positif sedang: +2 (3-4) dan positif kuat: +3 (5-9). Kontrol internal positif berasal dari jaringan tumor adenokarsinoma prostat yang terpulask positif terhadap MMP-9.

Data pengamatan mikroskopis disajikan dalam bentuk tabel dan deskriptif. Dalam penelitian ini data ekspresi MMP-9, terlebih dahulu diuji normalitas datanya. Berdasarkan hasil analisis dengan uji Shapiro-Wilk didapatkan data MMP-9 tidak berdistribusi normal sehingga digunakan uji nonparametric, yaitu uji Mann-Whitney. Pada penelitian ini, analisa statistik terhadap data penelitian dilakukan dengan menggunakan program komputer SPSS 16,0 for windows.

HASIL

Disribusi sampel berdasarkan umur pada penelitian ini menunjukkan jumlah kasus adenokarsinoma asinar prostat terbanyak berada pada kelompok usia 60 hingga 69 tahun, masing-masing 44,44% pada derajat rendah dan 66,67% pada derajat tinggi.

Tabel 1. Distribusi sampel berdasarkan umur dan diagnosis histopatologik.

Umur (tahun)	Adenokarsinoma asinar prostat	
	Derajat rendah n (%)	Derajat tinggi n (%)
40-49	1 (5,56%)	0 (0%)
50-59	2 (11,11%)	2 (11,11%)
60-69	8 (44,44%)	12 (66,67%)
70-79	5 (27,78%)	2 (11,11%)
80-89	2 (11,11%)	2 (11,11%)

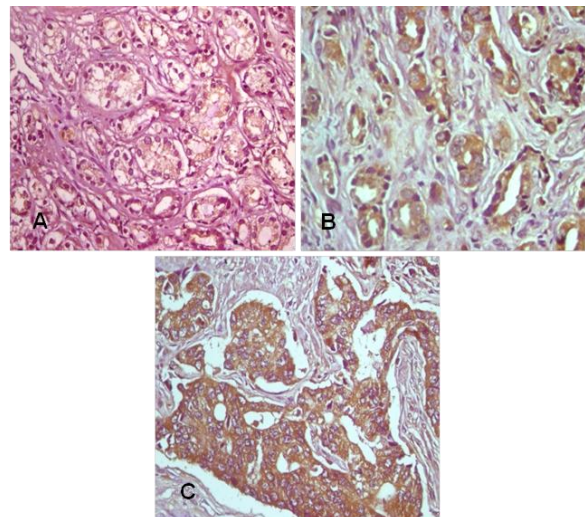
Analisis komparabilitas diuji berdasarkan median ekspresi MMP-9 antara kelompok

derajat rendah dan derajat tinggi. Hasil analisis kemaknaan dengan uji Mann-Whitney disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Perbandingan ekspresi MMP-9 antar kelompok.

Kelompok subjek	n	Median MMP-9	U	p
Rendah	18	4,0 (2,0-6,0)	13,50	0,001
Tinggi	18	7,5 (6,0-9,0)		

MMP-9 terekspresi pada seluruh sel tumor dengan distribusi dan intensitas yang bervariasi (Gambar 1). Pada Tabel 2 tampak skor hasil perkalian ekspresi MMP-9 pada kelompok derajat rendah memiliki rentang antara 2 hingga 6 dengan median 4,0 sedangkan kelompok derajat tinggi memiliki rentang antara 6 hingga 9 dengan median 7,5. Analisis kemaknaan dengan uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa nilai U=13,5 dan nilai p=0,001. Hal ini berarti bahwa ekspresi MMP-9 lebih tinggi pada kelompok adenokarsinoma asinar prostat derajat tinggi dibandingkan derajat rendah (p<0,05).



Gambar 1. Imunohistokimia MMP-9 pada kasus adenokarsinoma asinar prostat. A. Intensitas pulask lemah; B. Intensitas pulask sedang; C. Intensitas pulask kuat (pembesaran 400 x).

DISKUSI

Adenokarsinoma asinar prostat paling sering terjadi pada usia di atas 64 tahun dan jarang pada usia di bawah 50 tahun. Meskipun demikian, pernah pula dilaporkan kejadian

karsinoma prostat pada anak usia di bawah 10 tahun dan usia antara 10 hingga 21 tahun.¹ Penelitian ini menggunakan sampel blok parafin yang diambil dari bahan biopsi atau operasi dengan jumlah kasus adenokarsinoma asinar prostat derajat tinggi dan rendah terbanyak pada usia antara 60 hingga 69 tahun. Tingginya kejadian adenokarsinoma asinar prostat pada usia lanjut disebabkan karena adanya paparan terhadap hormon androgen dalam waktu yang lama, dimana hormon tersebut berperan penting dalam perkembangan dan pertumbuhan adenokarsinoma asinar prostat.¹⁵ Di samping itu, akumulasi mutasi somatik selama proses penuaan juga memudahkan terjadinya transformasi ganas pada usia tua. Dikatakan bahwa sekitar 80% dari keseluruhan kanker dapat baru terdeteksi saat usia di atas 50 tahun dan dikaitkan dengan proses penuaan. Selama proses penuaan terjadi akumulasi perubahan genetik maupun epigenetik, akumulasi radikal bebas akibat tekanan oksidatif serta kerusakan progresif mekanisme perbaikan DNA, kontrol siklus sel dan pembaharuan sel punca yang terlibat dalam karsinogenesis.¹⁶⁻¹⁸

MMP-9 dihasilkan baik oleh sel tumor itu sendiri maupun interaksi antara sel tumor dengan lingkungan sekitarnya seperti sel fibroblas di stroma, sel endotelial, sel polimorfonuklear (PMN), keratinosit, makrofag dan beberapa sel epitel sehingga aktivasi dan produksinya sangat dipengaruhi oleh interaksi komponen tersebut di atas. Faktor pertumbuhan dan sitokin yang disekresikan oleh sel tumor, stroma, dan sel radang di lingkungan mikro tumor bersama-sama dapat meningkatkan ekspresi MMP-9 melalui jalur autokrin dan parakrin. Interaksi sel tumor dengan sel stroma mampu meningkatkan ekspresi pro-MMP-9 di sel tumor dan menekan regulasi inhibitorynya (TIMPs) di sel stroma sehingga mempengaruhi keseimbangan MMP-9 dan TIMPs. Selain itu, peningkatan sekresi IL-6 melalui jalur TGF- β yang terjadi akibat interaksi sel tumor dan sel endotel juga mampu meningkatkan ekspresi MMP-9. Sitokin lain yang berperan penting pada metastasis adenokarsinoma asinar prostat melalui peningkatan regulasi VEGF dan MMP-9 baik secara *in vitro* maupun *in vivo* ialah CXC chemokine receptor-4 (CXCR4).⁷

Pada penelitian ini, MMP-9 tampak terpulsa pada sebagian besar sel tumor dan sel

stroma baik yang berdiferensiasi tinggi maupun rendah dengan tingkat ekspresi yang berbeda-beda. Hasil analisis statistik yang membandingkan tingkat ekspresi MMP-9 pada kelompok sel tumor berdiferensiasi tinggi maupun rendah menunjukkan perbedaan yang sangat bermakna yaitu ekspresi pada adenokarsinoma asinar prostat derajat tinggi lebih tinggi dibandingkan derajat rendah ($p < 0,05$).

Ini membuktikan bahwa pada adenokarsinoma asinar prostat, derajat diferensiasi tumor sebanding dengan agresivitasnya.⁷ Derajat diferensiasi ditentukan melalui skor Gleason yang didapat melalui penjumlahan Gleason *pattern* terbanyak pertama dan kedua.¹ Pada penelitian ini skor Gleason untuk derajat diferensiasi tinggi umumnya mengandung komponen Gleason *pattern* 3 atau lebih yang menunjukkan pola lebih infiltratif dibandingkan Gleason *pattern* yang lebih rendah. Pola infiltratif ini menyebabkan lebih banyak sel tumor dapat berinteraksi dengan lingkungan mikro di sekitarnya seperti stroma, pembuluh darah maupun sel radang polimorfonuklear dan makrofag.

Intensitas kuat sebagian besar didapatkan pada sel tumor dan sel stroma dengan derajat diferensiasi tinggi karena pola infiltratifnya menyebabkan interaksi sel tumor dengan stroma menjadi lebih luas. Di samping itu proliferasi sel yang tinggi juga berperan pada produksi MMP-9. Temuan ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang mendapatkan adanya hubungan bermakna antara ekspresi MMP-9 dengan derajat diferensiasi. Penelitian yang dilakukan oleh Castellano *et al.* (2008) ini menggabungkan ekspresi osteopontin dan MMP-9 serta membandingkannya dengan derajat diferensiasi adenokarsinoma asinar prostat.⁹ Penelitian lain yang menelusuri kemampuan MMP-9 sebagai faktor prognosis menemukan adanya peningkatan bermakna ekspresi MMP-9 pada adenokarsinoma asinar prostat derajat tinggi namun tidak dapat dijadikan sebagai salah satu faktor prognostik karsinoma prostat.¹⁰ Tidak sejalan dengan penelitian ini, Oguic *et al.* (2014) menemukan perbedaan tidak bermakna pada tingkat ekspresi MMP-9 antara adenokarsinoma asinar prostat derajat tinggi dan rendah. Perbedaan bermakna hanya ditemukan pada jaringan tumor dengan batas reseksi yang mengandung sel tumor.¹¹

Pada penelitian ini ditemukan pula satu kasus adenokarsinoma asinar prostat derajat rendah yang memiliki skor lebih tinggi dibandingkan skor maksimal kelompok derajat rendah. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan faktor-faktor yang mempengaruhi ekspresi MMP-9, di antaranya keseimbangan antara jumlah enzim dan penghambatnya (TIMP-1), lokalisasi periseluler dan perubahan bentuk laten MMP-9 menjadi bentuk aktifnya. Sebuah studi yang menggunakan sampel karsinoma tiroid papiler membuktikan bahwa bentuk aktif MMP-9 tidak dapat menggambarkan keseluruhan aktivitas MMP-9. Pada studi tersebut didapatkan bahwa ekspresi MMP-9 aktif tidak berkorelasi dengan beberapa faktor klinikopatologik seperti luasnya invasi dan metastasis, sementara yang berkorelasi secara signifikan ialah ekspresi MMP-9 total.¹⁹ Di samping itu interaksi tumor dan lingkungan sekitar juga ikut mempengaruhi ekspresi MMP-9, yaitu semakin banyak sel tumor berinteraksi dengan lingkungan sekitarnya maka semakin kuat ekspresinya. Pada kasus tersebut tampak sel tumor tersusun membentuk pola kelenjar kecil yang infiltratif diantara stroma dan kelenjar normal.

Pada proses keganasan, MMP-9 bukan hanya memiliki kemampuan dalam mendegradasi kolagen tipe IV, komponen utama membran basalis epitel dan vaskular; fibronektin dan gelatin yang memegang peranan penting dalam proses invasi dan metastasis, namun juga memiliki potensi pro-onkogenik, antara lain transformasi neoplastik, inisiasi tumor dan instabilitas genetik. MMP-9 juga dikenal sebagai gen penting yang berhubungan dengan proses transisi epitel menjadi mesenkimal (EMT) dan sekaligus menjadi penyebab EMT. EMT tipe 3 fundamental untuk progresi tumor menjadi metastasis melalui reaktivasi dediferensiasi sel kanker maupun aktivasi dalam sel punca yang menginduksi fenotip dan motilitas sel kanker menjadi invasif.^{20,21}

Selanjutnya MMP-9 yang berasal dari neutrofil mengatur penarikan perisit, apoptosis, pengambilan dan mobilisasi sumsum tulang yang mengandung prekursor angiogenik ke stroma tumor sehingga meningkatkan proses angiogenik dan vaskulargenik. Pada saat proses angiogenik oleh sel tumor terjadi, MMP-9 juga memicu tumbul angiogenik melalui mobilisasi dan aktivasi mitogen angiogenik matriks

penyimpanannya. Selain itu MMP-9 mampu melepaskan faktor pertumbuhan FGF dan VEGF, *urokinase plasminogen activator* (uPA), *serpin protease nexin-1* (PN-1) yang penting pada proses invasi dan angiogenesis.¹⁹⁻²²

Tingginya ekspresi MMP-9 yang sejalan dengan peningkatan derajat tumor pada penelitian ini menunjukkan peranan penting MMP-9 pada setiap tahap progresivitas tumor sehingga dapat dijadikan sebagai marka penting agresivitas adenokarsinoma asinar prostat.

KESIMPULAN

Eksresi MMP-9 pada adenokarsinoma asinar prostat derajat tinggi lebih tinggi dibandingkan dengan derajat rendah sehingga dapat digunakan sebagai marka agresivitas adenokarsinoma asinar prostat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Epstein JI, Cubilla AL, Humphrey PA. The normal prostate gland. In: Silverberg SG, Gardner Jr WA, Sobin LH, editors. AFIP Atlas of Tumor Pathology, tumor of the prostate gland, seminal vesicles, penis and scrotum fourth series fascicle 14. Washington DC: American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology; 2011.
2. Bickers B, Aukim-Hastie C. Review: New molecular biomarkers for the prognosis and management of prostate cancer-the post PSA Era. *Anticancer Res.* 2009;29:3289-98.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2008; 58: 71-96.
4. Anonim. Registrasi Kanker di Denpasar. Dalam: Kanker di Indonesia Tahun 2007 Data Histopatologik. Jakarta: Direktorat Jendral Pelayanan Medik, Departemen Kesehatan RI, Badan Registrasi Kanker, Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia, Yayasan Kanker Indonesia; 2009.
5. Raphael. Key Cancer Incidence and Mortality Data 2008. West Midlands: West Midlands Cancer Intelligence Unit; 2010.
6. Xu D, McKee, CM, Cao Y, Ding Y, Kessler BM, Muschel RJ. Matrix metalloproteinase-9 regulates tumor cell invasion through cleavage of protease nexin-1. *Cancer Res.* 2010;70 6988-98.

7. Gong Y, Chippada-venkata UD, William K. Review: roles of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in prostate cancer progression. *Cancers*. 2014; 6: 1298-1327.
8. Deryugina EI dan Quigley PJ. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2006; 25: 9-34.
9. Castellano G, Malaponte G, Mazzarino MC, Figini M, Marchese F, Gangemi P, Travali S, *et al*. Activation of the osteopontin/Matrix metalloproteinase-9 pathway correlates with prostate cancer progression. *Clin Cancer Res*. 2008; 14: 7470-80.
10. Trudel D, Fredet Y, Meyer F, Tetu B. Matrix metalloproteinase 9 is associated with gleason score in prostate cancer but not with prognosis. *J Humpath*. 2010; 41: 1694-701.
11. Oguic R, Mozetic V, Tesar EC, Cupic DF, Mustac E, Dordevic G. Research article: Matrix metalloproteinases 2 and 9 immun-expression in prostate carcinoma at the positive margin of radical prostatectomy specimens. *Pathol Res Int*. 2014: 1-8.
12. Incorvaia L, Badamenti G, Rini G, Arcara C, Fricano S, Sferrazza C, *et al*. MMP-2, MMP-9 and actin a blood levels in patient with breast cancer or prostate cancer metastatic to the bone. *Anticancer Res*. 2007; 27: 1519-26.
13. Gonzales R, M-Fresno R, R-Ugarteburu G, Ariaga GP, Cima L, Samoana-A F, *et al*. Expression of matrix metalloproteinase-9 in prostate cancer. Preliminary experience. *Arch Esp Urol*. 2010; 63: 119-24.
14. Sakr WA, Montironi R, Epstein JI, Rubin MA, De Marzo AM, Humphrey PA, *et al*. Prostatic intraepithelial neoplasia. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. WHO: Pathology and genetics tumours of urinary and male genital organs. Lyon: IARC; 2004.
15. Epstein JI dan Lotan TL. Prostate. In: Kumar F, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015.
16. Anisimov VN. Carcinogenesis and aging 20 years after: escaping horizon. *Mech Ageing Dev*. 2009; 130: 105-21.
17. Bassi PF, Sacco E. Cancer and aging: the molecular pathway. *Urol Oncol*. 2009; 27: 620-7.
18. Gunduz G, Fiskin K. Aging and cancer: molecular facts and awareness for Turkey. *Turk J Biomol*. 2014; 38: 708-19.
19. Marečko I, Cvejić D, Šelemetjev S, Paskaš S, Tatić S, Paunović I. *et al*. Enhanced activation of matrix metalloproteinase-9 correlates with the degree of papillary thyroid carcinoma infiltration. *Croat Med J*. 2014; 55: 128-37.
20. Gialeli C, Theocharis AD, Karamanos NK. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS J*. 2010; 278: 16-27.
21. Farina AR, Mackay AR. Gelatinase B/MMP-9 in tumour pathogenesis and progression. *Cancers* 2014; 6: 240-96.
22. Patil DP, Kundu GC. MMP-9 {matriks metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase)}. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2006; 10: 168-70.