

## Analisa Imunoekspresi *Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer* (EMMPRIN) pada Karsinoma Sel Ginjal Subtipe Sel Jernih yang Telah Metastasis dan Tidak Bermetastasis

Hasna Dewi, Abdul Hadi Hassan, Bethy S. Hernowo  
 Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran  
 RSUP Dr. Hasan Sadikin  
 Bandung

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Karsinoma sel ginjal subtipe sel jernih (KSGSJ) merupakan keganasan epitelial terbanyak dari seluruh kejadian karsinoma sel ginjal, yang insidensinya menunjukkan peningkatan, dengan angka mortalitas yang masih tinggi. Prognosis KSGSJ akan menurun pada kasus-kasus yang telah bermetastasis. Tujuan penelitian ini untuk melihat peranan penanda molekuler *extracellular matrix metalloproteinase inducer* (EMMPRIN) dalam hubungannya dengan kejadian metastasis pada KSGSJ.

#### Metode

Penelitian ini dilakukan secara *cross sectional analitic* terhadap 36 kasus KSGSJ di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, yang terdiri atas 18 kasus kelompok non metastasis dan 18 kasus kelompok metastasis. Pemeriksaan semikuantitatif berupa skor imunoreaktif imunohistokimia EMMPRIN dilakukan terhadap semua kasus.

#### Hasil

Penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara skor imunoreaktif EMMPRIN pada kelompok KSGSJ metastasis dan non metastasis ( $p=0,001$ ;  $OR=34$  (3,611-320,10)).

#### Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan bahwa semakin kuat imunoekspresi EMMPRIN, semakin besar kemungkinan terjadinya metastasis pada KSGSJ.

**Kata kunci:** EMMPRIN, KSGSJ, metastasis, skor imunoreaktif.

### ABSTRACT

#### Background

Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) was a most common subtype encountered in renal cell carcinoma; which its incidence increases, with high mortality index. Prognosis of clear cell renal cell carcinoma decreases at metastatic cases. The aim of this study is to analyze the role of *extracellular matrix metalloproteinase inducer* (EMMPRIN) protein in predicting metastatic ccRCC.

#### Methods

A cross sectional analysis study of 36 ccRCC cases conducted in the Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine, University of Padjadjaran/Dr. Hasan Sadikin Hospital, consisting of 18 cases of metastatic and non-metastatic cases respectively.

#### Results

This study show different significant proportion of EMMPRIN immunoreactive score between the metastatic and non-metastatic group ( $p=0.001$ ;  $OR=34$  (3.611-320.10)).

#### Conclusion

Based on this study, we concluded that the stronger EMMPRIN immunoeexpression, the greater the likelihood of metastasis in ccRCC.

**Key words:** ccRCC, EMMPRIN, immunoreactive score, metastasis1.

## PENDAHULUAN

Karsinoma sel ginjal subtipe sel jernih (KSGSJ)/ *clear cell renal cell carcinoma* merupakan subtipe keganasan terbanyak dari seluruh kejadian karsinoma sel ginjal, yang berasal dari sel epitel yang melapisi tubulus proksimal.<sup>1</sup> Prognosis KSGSJ lebih buruk dibandingkan dengan subtipe *papillary* atau *chromophobe*.<sup>2</sup> Sel-sel tumor bersitoplasma jernih atau eosinofilik yang berkelompok diantara banyak pembuluh darah merupakan karakteristik histopatologi subtipe ini.<sup>1,2</sup>

Insidensi karsinoma sel ginjal terjadi sekitar 2-3% dari seluruh kasus kanker dengan angka kematiannya 1,4 per 100.000 penduduk.<sup>3</sup> Insidensi ini menunjukkan peningkatan 2% setiap tahunnya selama dua dekade terakhir.<sup>4</sup> Jumlah penderita KSG di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada 1995-2009 sebanyak 99 orang (33% dari seluruh kasus kanker ginjal) yang menunjukkan kecenderungan peningkatan bila data dilihat setiap lima tahun.<sup>5</sup> Karsinoma sel ginjal subtipe sel jernih terjadi sekitar 80-90% dari insidensi karsinoma sel ginjal.<sup>3</sup>

Prognosis KSG dipengaruhi oleh banyak faktor, yang secara garis besar dibedakan menjadi faktor anatomi, histologi, klinis dan molekuler. Prognosis pasien KSGSJ akan menurun ketika tumor telah bermetastasis ke kelenjar getah bening atau bahkan ke organ lain. Pada beberapa penelitian, angka kesintasan lima tahun menjadi 40-10% untuk tumor-tumor yang telah bermetastasis ke kelenjar getah bening atau vena (stadium tiga) dan kurang dari 6% pada tumor-tumor yang telah bermetastasis ke organ lain (stadium empat).<sup>6</sup> Adanya metastasis ke kelenjar getah bening regional atau metastasis jauh menyebabkan prognosis yang buruk pada KSGSJ, dan mempengaruhi penatalaksanaan yang diberikan.<sup>7,8</sup> Oleh karena itu pengetahuan mengenai mekanisme molekuler dan pola penyebaran metastasis KSGSJ sangat penting dan dapat menjadi strategi pengobatan di masa akan datang.

*Extracellular matrix metalloproteinase inducer* (EMMPRIN) adalah protein transmembran permukaan sel yang merupakan bagian dari superfamili imunoglobulin dan dikode oleh gen yang terletak pada kromosom 19p13.3.<sup>9,10</sup> EMMPRIN merupakan glikoprotein multifungsional yang dapat memodifikasi lingkungan mikrotumor melalui aktivasi proteinase, menginduksi angiogenesis pada tumor dan sel stroma, mengatur pertumbuhan dan resistensi obat.<sup>9,11</sup>

Peningkatan ekspresi EMMPRIN pada jaringan tumor secara klinis berhubungan dengan perilaku agresif dan prognosis yang buruk dengan merangsang sel tumor dan fibroblast peritumoral untuk meningkatkan sekresi *matriks metalloproteinase* (MMP) yang mampu memecahkan/merusak protein matriks ekstraselular guna mendukung proses proliferasi sel tumor, invasi dan metastasis.<sup>12</sup> Penelitian Zheng dkk pada karsinoma gaster menunjukkan hubungan signifikan antara EMMPRIN dengan ukuran tumor, invasi ke dalam miometrium, invasi ke pembuluh limfe, MMP-2, MMP-9, dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sel tumor karsinoma gaster.<sup>13</sup> Begitu pula penelitian Nakamura pada karsinoma endometrium yang mendapatkan bahwa ekspresi EMMPRIN yang meningkat berhubungan signifikan dengan stadium, derajat histopatologi, dalamnya invasi ke miometrium dan survival pada pasien.<sup>14</sup>

Penelitian mengenai KSGSJ di Indonesia masih belum banyak dilakukan, dan sampai saat ini belum ada penanda molekuler yang pasti untuk dijadikan prediktor kejadian metastasis dan prognosis pasien KSGSJ di Indonesia. Penelitian ini dilakukan untuk melihat gambaran ekspresi protein EMMPRIN serta hubungannya dengan kejadian metastasis pada KSGSJ.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analisis *cross sectional*, untuk melihat keterkaitan antara imunoekspresi EMMPRIN dengan kejadian metastasis pada KSGSJ. Bahan penelitian adalah blok parafin dari pasien yang didiagnosis secara histopatologi sebagai KSGSJ periode 1 Januari 2006 sampai 31 Agustus 2015 di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, yang terdiri atas 18 kasus KSGSJ non metastasis dan 18 kasus KSGSJ yang telah metastasis ke kelenjar getah bening ataupun organ lain.

Imunoekspresi EMMPRIN adalah gambaran imunoreaktif sel tumor berwarna coklat pada sitoplasma dan atau membran sel terhadap pulasan imunohistokimia (IHK) menggunakan *mouse monoclonal antibody raise against human EMMPRIN* (Santa Cruz Biotechnology, California) dengan pengenceran 1:250. Penilaian imunoekspresi ini terdiri dari dua nilai yaitu nilai intens positifitas yang merupakan perhitungan kualitatif, dan nilai distribusi positifitas dalam bentuk perhitungan kuantitatif, sehingga pemeriksaan ini bersifat semikuantitatif berdasarkan Remmele *imunoreactive score* (IRS).<sup>15-17</sup>

Tabel 1. Kriteria penilaian imunoreaksi EMMPRIN.

Intensitas sel positif (i)		Distribusi positivitàs (d)		Skor imuno-reaktif (i x d)
Poin	Keterangan	Poin	Keterangan	
0	Tidak ada	0	Tidak ada	0-12
1	Lemah	1	<10%	
2	Sedang	2	10-50%	
3	Kuat	3	51-80%	
		4	≥81%	

Skor imunoreaktif kemudian dikategorikan sebagai berikut: Tidak reaktif, skor=0; rendah, skor=1-3, sedang, skor=4-6; tinggi, skor=>6. Selanjutnya skor imunoreaktif 4 dijadikan *cut off point* dalam menentukan nilai positif dan negatif imunoekspresi EMMPRIN. Sediaan KSGSJ dengan skor imunoreaktif kurang dari 4 dikelompokkan menjadi kelompok negatif, sedangkan jika lebih dari 4 termasuk kelompok positif.<sup>17</sup> Sehingga, kelompok negatif terdiri dari kasus dengan intensitas warna sama dengan kontrol negatif (tidak reaktif) dan kasus dengan skor rendah, sedangkan kelompok positif terdiri dari kasus-kasus dengan skor sedang dan tinggi.

Pemeriksaan IHK dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya merk Olympus tipe CX21. Pada pemeriksaan awal menggunakan pembesaran 100x, kemudian diperbesar menjadi 400x untuk melihat intensitas warna. Untuk mendapatkan hasil analisis IHK yang objektif, pemeriksaan dilakukan oleh dua orang ahli patologi anatomi. Kedua orang ahli tersebut tidak diberikan informasi tentang jaringan yang diperiksa apakah dari kelompok telah bermetastasis atau kelompok non metastasis, bila terdapat hasil yang tidak cocok dari kedua orang ahli tersebut, maka penilaian dilakukan bersama untuk mendapatkan suatu hasil.

Data dalam penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, ada tidaknya metastasis, serta skor imunoreaktif EMMPRIN yang dianalisis menggunakan program SPSS versi 21.0 for Windows. Data numerik yang didapatkan pada penelitian ini dinilai dengan uji normalitas *Shapiro Wilks test*. Uji statistik yang digunakan untuk membandingkan rerata variabel numerik antara kedua kelompok adalah uji t tidak berpasangan karena data berdistribusi normal. Uji statistik *chi-square* untuk data kategorik digunakan untuk membandingkan karakteristik kedua kelompok jika syarat terpenuhi, untuk tabel 2x2, sedangkan selain tabel 2x2 menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov*. Kriteria kemaknaan yang digunakan adalah nilai p apabila

$p < 0,05$  artinya signifikan secara statistik, dan  $p > 0,05$  tidak signifikan secara statistik.

**HASIL**

Tabel 2. Karakteristik seluruh sampel penelitian.

Karakteristik	N= 36
Usia	tahun
Median	51
Range (min-max)	17-78
Jenis kelamin	
Laki-laki	25 (69,4%)
Perempuan	11 (30,6%)

Tabel 3. Karakteristik usia dan jenis kelamin pada kedua kelompok.

Variabel	Kelompok		p value
	Kasus metastasis (n=18)	Non metastasis (n=18)	
Usia			0,221
Median	53	49	
Range (min-max)	31-78	17-70	
Jenis kelamin			0,278
Laki-laki	11 (61,1%)	14 (77,8%)	
Perempuan	7 (38,9)	4 (22,2%)	

Keterangan: Untuk data numerik nilai p dihitung berdasarkan uji t tidak berpasangan. Untuk data kategorik, nilai p dihitung berdasarkan uji *chi-square*. Nilai kemaknaan p berdasarkan nilai  $p < 0,05$ .

Tabel 3 menjelaskan perbandingan antara usia dan jenis kelamin pada kedua kelompok. Hasil uji statistik diperoleh nilai  $p > 0,05$  yang berarti tidak bermakna secara statistik. Oleh karena itu, tidak terdapat perbedaan usia dan jenis kelamin yang bermakna antara kelompok KSGSJ non metastasis dan KSGSJ bermetastasis.

Tabel 4. Karakteristik proporsi skor imunoreaktif EMMPRIN pada kedua kelompok.

VARIABEL skor imunoreaktif EMMPRIN	Kelompok		p value
	Kasus metastasis (n=18)	Non metastasis (n=18)	
Tidak reaktif	0 (0,0%)	1 (5,6%)	0,001**
Rendah	1 (5,6%)	11 (61,1%)	
Sedang	4 (22,2%)	5 (27,8%)	
Tinggi	13 (72,2%)	1 (5,6%)	

Untuk data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Kolmogorov Smirnov*. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai  $p < 0,05$ . Tanda\*\* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  artinya bermakna secara statistik.

Tabel 4 menjelaskan karakteristik umum skor imunoreaktif EMMPRIN pada kelompok kasus metastasis dan non metastasis. Hasil uji statistik diperoleh nilai  $p < 0,05$  yang berarti bermakna secara statistik, oleh karena itu terdapat

perbedaan skor imunoreaktif EMMPRIN yang bermakna antara kedua kelompok.

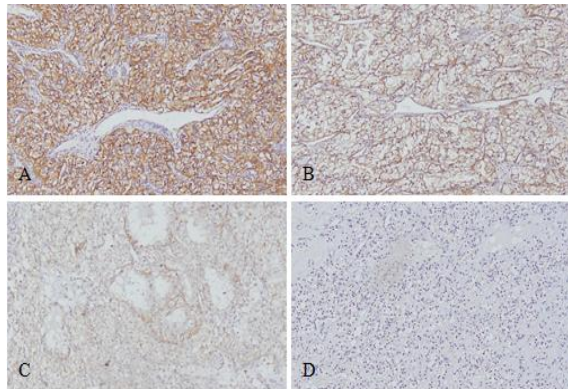
Tabel 5. Hubungan imunoekspresi EMMPRIN dengan metastasis.

Imuno- ekspresi EMMPRIN	Kelompok		OR (CI 95%)	Nilai p
	Metastasis (n=18)	Nonmetas- tasis (n=18)		
Positif	17 (94,4%)	6 (33,3%)	34 (3,61- 320,10)	0,001**
Negatif	1 (5,6%)	12 (66,7%)		

Untuk data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji statistik *chi-square*. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai  $p < 0,05$ . Tanda\*\* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  artinya bermakna secara statistik.

Tabel 5 menjelaskan hubungan antara Imunoekspresi EMMPRIN dengan kelompok kasus metastasis dan non metastasis. Nilai OR (CI 95%) menunjukkan sebesar 34 menyatakan bahwa imunoekspresi EMMPRIN yang positif mempunyai kemungkinan 34 kali telah bermetastasis dibandingkan dengan yang negatif atau mempunyai kemungkinan metastasis sebesar 97% [(OR/1+OR) 100%].

Hasil pulasan imunohistokimia EMMPRIN pada penelitian ini 35 kasus (97,2%) yang reaktif dan 1 kasus (2,7%) tidak reaktif. Berdasarkan *cut-off point* skor imunoreaktif 4, terdapat 13 kasus (36,1%) negatif terhadap pulasan EMMPRIN dan 23 kasus (63,8%) positif terhadap pulasan EMMPRIN.



Gambar 1. Ekspresi EMMPRIN. A. Intensitas kuat; B. Intensitas sedang; C. intensitas lemah; D. Tidak reaktif (Pembesaran 100x).

**DISKUSI**

Pada penelitian ini, insidensi KSGSJ terjadi pada pasien berusia di atas 40 tahun sebanyak 75%, dan pria dua kali lebih sering dibandingkan wanita. Hal ini sesuai dengan WHO dan *EAU guidelines on renal cell carcinoma*, yaitu

insidensi KSG meningkat setelah usia 40 tahun dan predominan pada pria dengan perbandingan 2-3:1.<sup>1,3</sup> Median usia pasien pada penelitian ini adalah 51 tahun dari rentang usia 17 hingga 78 tahun, sedangkan pada penelitian KSG di RS. Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2011 oleh Doddy Hami Seno dkk mendapatkan median usia 52 tahun dengan kisaran usia 6 hingga 83 tahun.<sup>5</sup>

Proses metastasis merupakan proses kompleks yang melibatkan banyak faktor. Interaksi antara sel tumor dengan lingkungan mikrotumor yang terdiri dari matriks ekstraseluler dan sel-sel seperti fibroblast, sel-sel inflamasi serta sel endotel, merupakan langkah penting dalam proses metastasis.<sup>18,19</sup> *Matrix metalloproteinase* (MMP) merupakan protein utama yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler. Aktivitas MMP yang meningkat dapat menyebabkan perubahan pada matriks ekstraseluler dan membran basal serta mampu mempengaruhi adhesi sel oleh cadherin. Hilangnya E-cadherin dalam sel dapat menyebabkan terjadinya *epitel-to mesenchymal transition* (EMT).<sup>19</sup>

*Extracellular matrix metalloproteinase inducer* (EMMPRIN) merupakan protein transmembran pada permukaan sel yang berfungsi sebagai modulator produksi MMP melalui fibroblast peritumoral pada lingkungan mikrotumor.<sup>20,21</sup> EMMPRIN selain menstimulasi fibroblast untuk menghasilkan MMP juga dapat menginduksi terjadinya angiogenesis dengan mengatur ekspresi VEGF melalui jalur PI3K-Akt.<sup>22</sup> Penelitian Zheng dkk pada karsinoma gaster menemukan bahwa ekspresi EMMPRIN berkorelasi dengan ukuran tumor, kedalaman invasi, invasi pembuluh limfe, MMP2, MMP9 dan VEGF tumor.<sup>23</sup> Nakamura dkk yang juga meneliti peran EMMPRIN pada karsinoma endometrium mendapatkan bahwa ekspresi EMMPRIN yang tinggi secara signifikan merupakan prediktor prognosis yang buruk dengan terjadinya proliferasi sel, migrasi dan invasi melalui TGF- $\beta$ , EGF, VEGF, MMP-2, MMP-9 dan peningkatan ekspresi SNAIL (protein regulator EMT) serta penurunan ekspresi E-cadherin.<sup>24</sup>

Ekspresi EMMPRIN pada penelitian KSGSJ ini adalah 97,2%, terdiri dari 12 kasus (33,3%) dengan skor imunoreaktif rendah, 9 kasus (25%) dengan skor imunoreaktif sedang dan 14 kasus (38,9%) dengan skor imunoreaktif

tinggi. Hasil ini tidak jauh berbeda dari penelitian Matotaka Sato dkk pada 50 kasus KSG, mendapatkan intensitas lemah sekitar 28%, sedang 36% dan kuat 36%.<sup>25</sup> Skor imunoreaktif tinggi penelitian ini banyak ditemukan pada kelompok kasus metastasis (72,2%), sedangkan skor imunoreaktif rendah banyak ditemukan di kelompok non metastasis (61,1%). Berdasarkan analisa statistik, didapatkan hubungan yang bermakna antara imunoekspresi EMMPRIN dengan kejadian metastasis pada KSGSJ dengan  $p=0,001$  dan  $OR=34$ . Hal ini sesuai dengan penelitian Liang dkk yang melaporkan overekspresi EMMPRIN banyak terdapat pada pasien KSG lanjut (*advanced RCC*) dan berhubungan dengan prognosis yang buruk.<sup>26</sup> Penelitian Matotaka Sato dkk juga menyimpulkan hal yang sama, yaitu terdapat hubungan yang bermakna antara skor EMMPRIN dan metastasis.<sup>25</sup>

*Extracellular matrix metalloproteinase inducer* (EMMPRIN) yang berhubungan langsung dengan proses invasi dan metastasis, dengan merangsang sel tumor dan fibroblast peritumoral untuk mensekresi MMP, sehingga terjadi degradasi matriks ekstraselular yang luas.<sup>25</sup> EMMPRIN memfasilitasi MMP-dependent dan independent angiogenesis.<sup>9</sup> Penelitian Zhu dkk menyimpulkan bahwa ekspresi EMMPRIN penting dalam pertumbuhan, invasi dan metastasis sel *hepatocellular carcinoma* melalui modulasi produksi MMP.<sup>10,27</sup> Penelitian Tian dkk pada *astrocytic glioma* juga menyimpulkan bahwa ekspresi EMMPRIN berkontribusi dalam proses invasi dan metastasis. Penelitian mengenai peran EMMPRIN juga dilakukan oleh Adithi dkk pada invasif Retinoblastoma yang menyimpulkan bahwa EMMPRIN berperan dalam MMP-2 upregulation. EMMPRIN mendukung EMT melalui aktivasi MMP pada proses invasi dan progresi sel-sel tumor *oral squamous cell carcinoma*.<sup>10</sup> Bougateg dkk yang meneliti ekspresi EMMPRIN pada melanoma maligna menemukan bahwa EMMPRIN meningkatkan regulasi VEGFR-2 melalui HIF-2 $\alpha$  yang mengakibatkan peningkatan proliferasi dan migrasi sel.<sup>28</sup> Penelitian Zhou dkk pada pasien osteosarkoma menemukan bahwa peningkatan ekspresi VEGF mempunyai korelasi yang kuat dengan peningkatan ekspresi EMMPRIN dan menyimpulkan bahwa kombinasi ekspresi VEGF dan EMMPRIN secara signifikan mempengaruhi *overall survival* dan *disease-free survival*

sehingga dapat memprediksi survival yang buruk pada pasien osteosarkoma.<sup>29</sup> Pada *urothelial carcinoma*, EMMPRIN membantu terjadinya invasi dengan mempengaruhi sekresi MMP2, MMP9, MMP14 dan VEGF.<sup>10</sup>

Peran EMMPRIN diperkuat dengan interaksinya dengan protein lain seperti *cyclophilins* (CyP), *monocarboxylate transporters* (MCT) dan *integrin*.<sup>9,10,26</sup> *Cyclophilins A* (CypA) berperan dalam induksi MMP, adhesi, migrasi dan berhubungan dengan jalur sinyal Akt, ERK1/2, MAPK dan NF- $\kappa$ B. Sedangkan MCT berperan dalam proses glikolisis dan metabolisme laktat yang penting dalam menjaga keseimbangan pH.<sup>9,26</sup> Zhang dkk menemukan bahwa ekspresi EMMPRIN dalam hubungannya dengan MCT1 dan MCT4 mempengaruhi invasi dan metastasis serta kemosisensitivitas pada sel kanker serviks.<sup>30</sup>

Pada penelitian ini, terdapat perbedaan proporsi distribusi skor imunoreaktif EMMPRIN pada kelompok kasus metastasis dan non metastasis (Tabel 4 dan 5) Nilai OR (CI 95%) sebesar 34 menyatakan bahwa imunoekspresi EMMPRIN yang positif mempunyai kemungkinan 34 kali telah bermetastasis dibandingkan dengan yang negatif atau mempunyai kemungkinan metastasis sebesar 97%. Semakin tinggi skor imunoreaktif yang diperoleh, semakin besar kemungkinan terjadinya metastasis.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat perbedaan distribusi proporsi skor imunoreaktif EMMPRIN pada KSGSJ yang telah metastasis dan KSGSJ non metastasis. Skor imunoreaktif tinggi banyak ditemukan pada kelompok kasus metastasis, sedangkan skor imunoreaktif rendah banyak ditemukan di kelompok kontrol/non metastasis. Kasus KSGSJ dengan imunoekspresi EMMPRIN yang positif, mempunyai kemungkinan telah bermetastasis sebesar 97%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemeriksaan IHK EMMPRIN dapat membantu klinisi dalam memberi gambaran progresivitas dan prognosis penderita KSGSJ. Imunoekspresi EMMPRIN  $\geq 4$  (positif) tergolong dalam kasus KSGSJ beresiko tinggi metastasis. EMMPRIN terlibat dalam proses metastasis KSGSJ. Oleh karena itu, diharapkan adanya penelitian lebih lanjut tentang terapi tepat sasaran yang bekerja sebagai inhibitor protein EMMPRIN pada KSGSJ diperlukan, agar

pemberian obat yang bekerja sebagai inhibitor EMMPRIN dapat dipertimbangkan.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Grignon DJ, JN E, SM B, H M. Clear cell renal cell carcinoma. Dalam: Eble JN SG, Epstein JI, Sesterhenn IA, editor. WHO classification of tumours pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Edisi. Lyon: IARC Press; 2004. hal. 9-25.
2. MacLennan GCL. Neoplasma of the kidney. Dalam: Bostwick DG, Cheng L, editors. Urologic Surgical Pathology. Edisi. USA: Mosby Elsevier; 2008. hal. 82-7.
3. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, *et al.* EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010; 58: 398-406.
4. Garcia JA, Rini BI. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2007; 57: 112-25.
5. Seno DH, Mochtar CA, Umbas R. Tingkat kesintasan dan faktor prognostik pasien karsinoma sel ginjal di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Rumah Sakit Kanker Dharmais. *Indonesian J Cancer.* 2012; 6.
6. Ordonez NG, Rosai J. Urinary tract. Dalam: JR, editor. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Edisi. China: Mosby Elsevier; 2011. hlm. 1183-94.
7. Pili RKE, Rodriguez R. Cancer of the Kidney. Dalam: Niederhuber JE AJ, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, editor. *Abeloff's Clinical Oncology.* Edisi: Elsevier Inc.; 2014. hlm. 1416-44.
8. Otaibi MA, Tanguay S. Locally advanced renal cell carcinoma. *Canadian Urological Association Journal. Journal de l'Association des urologues du Canada.* 2007; 1: S55-61.
9. Weidle UH, Scheuer W, Eggle D, Klostermann S, Stockinger H. Cancer-related issues of CD147. *Cancer Genomics & Proteomics.* 2010; 7: 157-69.
10. Xiong L, Edwards CK, 3rd, Zhou L. The biological function and clinical utilization of CD147 in human diseases: a review of the current scientific literature. *Int J Mol Sci.* 2014; 15: 17411-41.
11. Iacono KT, Brown AL, Greene MI, Saouaf SJ. CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology. *Exp Mol Pathol.* 2007; 83: 283-95.
12. Tang Y, Kesavan P, Nakada MT, Yan L. Tumor-stroma interaction: positive feedback regulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) expression and matrix metalloproteinase-dependent generation of soluble EMMPRIN. *Mol Cancer Res.* 2004; 2: 73-80.
13. Zheng HC, Takahashi H, Murai Y, Cui ZG, Nomoto K, Miwa S, *et al.* Upregulated EMMPRIN/CD147 might contribute to growth and angiogenesis of gastric carcinoma: a good marker for local invasion and prognosis. *British J Cancer.* 2006; 95: 1371-8.
14. Nakamura K, Kodama J, Hongo A, Hiramatsu Y. Role of emmprin in endometrial cancer. *BMC Cancer.* 2012; 12: 191:1-11. doi:10.1186/1471-2407-12-191.
15. Perek B, Malinska A, Misterski M, Nowicka DO, Zabel M, Perek, *et al.* Preexisting High Expression of Matrix Metalloproteinase-2 in Tunica Media of Saphenous Vein Conduits Is Associated with Unfavorable Long-Term Outcomes after Coronary Artery Bypass Grafting. *BioMed Res Int.* 2013; Article ID 730721: 1-9.
16. Ditsch N, Toth B, Mayr D, Lenhard M, Gallwas J, Weissenbacher T, *et al.* The association between vitamin D receptor expression and prolonged overall survival in breast cancer. *The journal of histochemistry and cytochemistry. J Histochem Society.* 2012; 60: 121-9.
17. Lin F. Expression profiles of somatostatin receptor subtypes in active and "silent" corticotroph cell, "silent" gonadotroph cell and null cell adenomas. [Disertasi] Frankfurt, Jerman: Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Medizinische Fakultät; 2012. Tersedia dari <https://opus4.kobv.de/opus4-fau/frontdoor/index/index/year/2012/docId/2708>
18. Mbeunkui F, Johann DJ, Jr. Cancer and the Tumor Microenvironment: a review of an essential relationship. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009; 63: 571-82.
19. Shao YW, Khokha R, Hill RP. Tumor progression and metastasis. Dalam: Tannock IF, Hill RP, Bristow RG, Harrington L, editors. *The Basic Science of Oncology.* 5<sup>th</sup> edition. US: McGraw-Hill Education; 2013. hlm 219-39

20. Zucker S, Hymowitz M, Rollo EE, Mann R, Conner CE, Cao J, *et al.* Tumorigenic potential of extracellular matrix metalloproteinase inducer. *Am J Pathol.* 2001; 158: 1921-8.
21. Braundmeier AG, Dayger CA, Mehrotra P, Belton RJ, Jr., Nowak RA. EMMPRIN is secreted by human uterine epithelial cells in microvesicles and stimulates metalloproteinase production by human uterine fibroblast cells. *Reprod Sci.* 2012; 19: 1292-301.
22. Tang Y, Nakada MT, Rafferty P, Larajo J, McCabe FL, Millar H, *et al.* Regulation of vascular endothelial growth factor expression by EMMPRIN via the PI3K-Akt signaling pathway. *Mol Cancer Res. MCR.* 2006; 4: 371-7.
23. Zheng HC, Takahashi H, Murai Y, Cui ZG, Nomoto K, Miwa S, *et al.* Upregulated EMMPRIN/CD147 might contribute to growth and angiogenesis of gastric carcinoma: a good marker for local invasion and prognosis. *British J Cancer.* 2006;95:1371-8.
24. Nakamura K, Kodama J, Hongo A, Hiramatsu Y. Role of emmprin in endometrial cancer. *BMC Cancer.* 2012; 12: 191.
25. Sato M, Nakai Y, Nakata W, Yoshida T, Hatano K, Kawashima A, *et al.* EMMPRIN promotes angiogenesis, proliferation, invasion and resistance to sunitinib in renal cell carcinoma, and its level predicts patient outcome. *PloS one.* 2013; 8(9): e74313.
26. Qu X, Wang C, Zhang J, Qie G, Zhou J. The role of CD147 and/or Cyclophilin A in kidney disease. Hindawi publishing corporation. 2014.
27. Zhu S, Li Y, Zhang Y, Wang X, Gong L, Han X, Yao L, Lan M, Zhang W. Expression and clinical implications of HAb18G/CD147 in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2014 doi: 10.1111/hepr.12320.
28. Bougateg F, Menashi S, Khayati F, Naimi B, Porcher R, Podgorniak MP, *et al.* EMMPRIN promotes melanoma cells malignant properties through a HIF-2alpha mediated up-regulation of VEGF-receptor-2. *PloS One.* 2010; 5: e12265.
29. Zhou Q, Zhu Y, Deng Z, Long H, Zhang S, Chen X. VEGF and EMMPRIN expression correlates with survival of patients with osteosarcoma. *Surg Oncol.* 2011; 20: 13-9.
30. Zhang F, Zeng YL, Zhang XG, Chen WJ, Yang R, Li SJ. RNA interference targeting extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) inhibits growth and increases chemosensitivity in human cervical cancer cells. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013; 34: 429-35.