

Hubungan Ekspresi Matriks Metaloproteinase-9 dengan Jenis Histopatologi Karsinoma Serviks dan Invasi Limfovaskular

¹Meta Oktora, ¹Salmiah Agus, ²Pelsi Sulaini

¹Departemen Patologi Anatomi, ²Departemen Obstetri Ginekologi
 Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas
 Padang

ABSTRAK

Latar belakang

Matriks metaloproteinase 9 (MMP-9) merupakan enzim proteolitik yang diduga berperan penting dalam progresivitas suatu keganasan khususnya pada serviks. Adanya invasi limfovaskular (LVI) dan ekspresi MMP-9 yang tinggi akan menyebabkan proses degradasi jaringan serviks menjadi lebih cepat dan mempermudah proses metastasis. Jenis adenokarsinoma diduga memiliki prognostik yang buruk dibanding karsinoma sel skuamosa (KSS). Penelitian ini bertujuan untuk melihat persentase ekspresi MMP-9 dan hubungannya dengan jenis histopatologik karsinoma serviks dan invasi tumor limfovaskular.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode analitik potong lintang. Sampel pada penelitian ini sebanyak 36 kasus yang terdiri atas 18 sampel KSS dan 18 sampel adenokarsinoma. Sampel diperoleh dari blok parafin yang berasal dari tindakan operasi atau biopsi di laboratorium Patologi Anatomi yang berada di Sumatera Barat. Sediaan di-review dan dinilai invasi tumor limfovaskular. Pewarnaan imunohistokimia dilakukan dengan antibodi primer MMP-9, kemudian ekspresinya dinilai pada stroma dan sitoplasma sel.

Hasil

Ekspresi MMP-9 ditemukan positif sebanyak 80,6% pada semua sampel, di mana 41,1% pada KSS dan 58,6% pada adenokarsinoma serviks. Rerata ekspresi MMP-9 pada KSS 17,4 dan pada adenokarsinoma 19,56. Ekspresi MMP-9 positif pada semua sampel dengan LVI.

Kesimpulan

Tidak terdapat hubungan ekspresi MMP-9 dengan jenis histopatologi karsinoma serviks ($p=0,088$) dan LVI ($p=0,566$). Rata-rata ekspresi MMP-9 tinggi pada jenis adenokarsinoma, tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p=0,563$).

Kata kunci : adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa (KSS), LVI, MMP-9.

ABSTRACT

Background

Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) is a proteolytic enzyme assumed to have an important role in cervical carcinogenesis. Limfovascular invasion (LVI) and higher expression of MMP-9 will make cervical tissue degradation faster, invasion process and metastasis easier. Adenocarcinoma is suspected of having poor prognostic than squamous cell carcinoma (SCC). The aim of this study was to examine the relationship between expression of MMP-9 with histopathological cervical carcinoma and LVI.

Methods

A cross sectional analytic study was performed on 36 sample that divided into 18 KSS and 18 adenokarsinoma. Samples were taken from block paraffin from surgery or biopsy in Anatomic Pathology laboratories are located in West Sumatra. Sample are reviewed and found the LVI. Immunohistochemical was staining with primary antibody MMP-9 then its expression were assessed in stroma and cytoplasmic cell tumour.

Results

MMP-9 expression was found positive in 80.6% (41.1% for SCC and 58.6% for cervical adenocarcinoma). The mean of expression of SCC was 17.4 and cervical adenocarcinoma was 19.56. Expression of MMP-9 was positive in LVI sample.

Conclusion

There is not significant relationship between the expression of MMP-9 with type of histopatologic cervical carcinoma ($p=0.088$) and LVI ($p=0.566$). Expression of MMP-9 in cervical adenocarcinoma was higher than SCC, but it was not significant ($p=0.563$).

Key words: adenocarcinoma, LVI, MMP-9, squamous cell carcinoma (SCC).

PENDAHULUAN

Karsinoma serviks merupakan penyakit kedua terbanyak pada perempuan dengan usia rata-rata 55 tahun.¹ Diperkirakan terdapat 500.000 kasus baru setiap tahun dan sekitar 350.000 pasien meninggal oleh karena penyakit ini.² Berdasarkan data registrasi kanker berbasis Patologi Anatomi pada tahun 2012 di Sumatera Barat, keganasan serviks merupakan jenis keganasan kedua terbanyak pada perempuan setelah tumor payudara (250 kasus).³

Karsinoma serviks merupakan salah satu keganasan pada perempuan yang sering menimbulkan kematian. Stadium awal karsinoma serviks biasanya tidak menimbulkan gejala. Penderita akan datang berobat setelah penyakitnya mencapai stadium lanjut dengan gejala klinis yang lebih jelas. Penderita yang datang pada stadium lanjut penanganannya menjadi lebih sulit sehingga prognosisnya lebih buruk.⁴

Karsinoma sel skuamosa (KSS) merupakan tumor epitel yang paling sering terjadi. Karsinoma sel skuamosa ini merupakan karsinoma invasif yang melewati membrana basalis.^{1,5} Secara histopatologik KSS dijumpai sekitar 70% kasus, adenokarsinoma 15%, dan adenoskuamosa 8-10%.⁵ Derajat diferensiasi merupakan faktor prognosis untuk KSS, semakin buruk derajat diferensiasi maka semakin buruk prognosisnya. Namun, selain KSS tidak ada pengelompokan berdasarkan derajat diferensiasi. Angka ketahanan hidup 5 tahun karsinoma serviks dengan diferensiasi baik mencapai 75%, sedangkan karsinoma serviks dengan diferensiasi sedang dan buruk sekitar 64% dan 51%.⁷

Jenis histopatologik yang berbeda akan mempengaruhi prognostik pada karsinoma serviks masih dalam suatu perdebatan beberapa peneliti. Beberapa penulis membuktikan bahwa adenokarsinoma memiliki prognosis yang buruk. Histopatologik merupakan landasan dalam mendeteksi dan mendiagnosis keganasan serviks, sehingga nilai prognostik pada jenis histopatologik merupakan hal yang penting dan akan mempengaruhi tatalaksana, pengobatan dan perencanaan pengawasan keganasan serviks.¹¹

Invasi limfovaskular (LVI) juga dapat dijadikan sebagai indikator prognostik. Pada beberapa penelitian terjadi kontroversi antara LVI dengan kedalaman invasi tumor dan perluasan tumor ke arah lateral. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa dengan ditemu-

kannya tumor pada limfatik tidak memprediksi adanya kemampuan suatu tumor bermetastasis ke kelenjar getah bening. Sedangkan penelitian lain pernah melaporkan bahwa kehadiran LVI merupakan indikator prognostik yang penting dalam menentukan prognosis.¹²

Matriks metaloproteinase (MMP) merupakan famili endopeptida yang tergantung pada *zinc*. *Matriks metaloproteinase* ini merupakan salah satu enzim yang bertanggung jawab untuk perkembangan dan penyebaran sel-sel tumor. *Matriks metaloproteinase* dihubungkan dengan peningkatan keganasan dan tingkat ekspresinya berhubungan dengan stadium dan derajat tumor. Beberapa penelitian telah menjelaskan adanya hubungan mekanisme infeksi HPV tinggi risiko dengan ekspresi MMP.^{8,9}

Peranan MMP sebagai prognostik dan metastasis telah dipelajari pada berbagai jenis tumor. *Matriks Metaloproteinase* dalam jaringan tumor ganas serviks berinteraksi dengan sel-sel stroma. Degradasi ECM (matriks ekstraselular) memungkinkan sel-sel tumor untuk menginfiltrasi jaringan dan bermigrasi. Pada awalnya sel tumor harus memobilisasi, menempel pada dinding pembuluh, ekstrasvasi, menyerang jaringan yang berdekatan, bertahan hidup dan berkembang biak di jaringan baru. Promotor untuk seluruh proses ini adalah glikoprotein yang disebut laminin pada ECM.⁹

Peranan MMP-9 dalam perkembangan dan metastasis tumor telah dibuktikan dalam angiogenesis, stimulasi faktor pertumbuhan dan penurunan regulasi faktor penghambat, sehingga interaksi sel tumor dan stroma merupakan peristiwa yang akan memicu produksi MMP. Suatu studi *invitro* telah membuktikan bahwa sel tumor ganas pada serviks menginfiltrasi stroma dengan memanfaatkan MMP yang dihasilkan oleh fibroblast serviks.⁹

Karsinoma serviks merupakan salah satu tumor ganas perempuan yang sebagian besar dapat menyebabkan kematian. Invasi tumor dan metastasis merupakan penyebab tersering dari kematian pada pasien ini. *Matrix metaloproteinase* merupakan protein endopeptidase yang bertanggung jawab terhadap perkembangan dan penyebaran sel-sel tumor. Telah banyak diteliti bahwa MMP berperan dalam peningkatan keganasan dan tingkat ekspresinya berkorelasi dengan stadium dan derajat tumor. Ekspresi MMP pada karsinoma serviks pernah dilaporkan berhubungan dengan

mekanisme infeksi HPV yang merupakan faktor etiologi tumor ganas ini.^{9,10}

Penelitian terhadap ekspresi MMP dan TIMP (*Tissue inhibitors of metalloproteinase*) pada proses keganasan sangat penting karena data penelitian ini akan menjelaskan peranan enzim MMP dan TIMP dalam pertumbuhan tumor dan proses metastasisnya. Informasi ini akan menjadi dasar untuk mendesain inhibitor MMP spesifik yang dapat menghambat *sub-group* MMP tersebut, sehingga dapat menjadi bagian dari terapi kanker yang lebih efektif.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik komparatif dengan menggunakan metode *cross sectional comparative study*. Penelitian dilakukan di Sentral Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang sejak Juni 2016 sampai Januari 2017. Populasi pada penelitian ini adalah semua sediaan blok parafin dari bahan biopsi maupun operasi penderita karsinoma serviks yang telah didiagnosis pada semua Laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat yaitu Sentral Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP M. Djamil Padang, RSI Ibnu Sina Padang, dan RSU Ahmad Mochtar Bukittinggi. Jumlah sampel adalah sebesar 36 sampel yang terdiri atas karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma serviks. Dilakukan evaluasi kembali mikroskopik dengan pulasan HE, dinilai adanya invasi limfovaskular dan kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia menggunakan *antibody* primer MMP-9 (D6O3H) XP[®] *Rabbit cell signaling technology*.

Interpretasi pulasan imunohistokimia dinilai secara kualitatif, diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya binokuler Olympus CX21 pada satu lapang pandang dengan pembesaran dari 40 kali sampai 400 kali. Penilaian ekspresi MMP-9 yang positif berupa persentase dan intensitas warna coklat pada stroma dan sitoplasma sel. Hasil dikelompokkan berdasarkan persentase dari sitoplasma yang terwarnai. Hasil negatif apabila tidak terwarnai atau terwarnai coklat <10% dan positif apabila terlihat tampilan pulasan warna coklat pada stroma dan sitoplasma sel epitel ≥10%. Ekspresi MMP-9 juga dinilai pada sediaan dengan invasi limfovaskular.

Hubungan ekspresi MMP-9 dengan jenis histopatologik karsinoma serviks dan LVI diuji dengan uji *Fisher* dan *Mann-Whitney*. Kemaknaan (α) pada $p < 0,05$.

HASIL

Populasi pada penelitian ini sebanyak 92 kasus karsinoma serviks. Jenis karsinoma sel skuamosa 66 kasus, adenokarsinoma 21 kasus, dan 5 jenis adenoskuamosa. Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 38, terdiri atas 18 sampel karsinoma sel skuamosa dan 18 sampel jenis adenokarsinoma. Pengambilan sampel dilakukan secara *system random sampling* tanpa melihat status pengambilan dan stadium penyakit. Penderita karsinoma serviks pada penelitian ini lebih dari separuh ditemukan pada kelompok usia ≥45 tahun (63,9%). Dari keseluruhan kasus hanya 11,1% yang ditemukan adanya LVI. Lebih dari separuh pada penelitian ini memberikan hasil yang positif untuk ekspresi MMP-9 (80,6%) (Tabel 1).

Tabel 1. Distribusi frekuensi usia, LVI dan MMP-9 karsinoma serviks.

Karakteristik	N	%
Usia		
< 45 tahun	13	36,1
≥45 tahun	23	63,9
LVI		
Tidak ditemukan	32	88,9
Ditemukan	4	11,1
MMP-9		
Negatif	7	19,4
Positif	29	80,6

Sebelum dilakukan uji statistik, terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data dengan *Kolmogorof-Smirnov test*, dan didapatkan data tidak terdistribusi normal. Oleh karena itu dilakukan *nonparametric test*.

Berdasarkan Tabel 2 terlihat bahwa semua karsinoma serviks dengan LVI akan mengekspresikan MMP-9. Namun, secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ekspresi MMP-9 dengan LVI pada karsinoma serviks ($p=0,566$).

Tabel 2. Hubungan ekspresi MMP-9 dengan LVI pada karsinoma serviks.

Ekspresi MMP-9	LVI		Total (%)	p*
	Tidak ada f (%)	Ada f (%)		
Negatif	7 (19,44)	0 (0)	7 (19,44)	0,566
Positif	25 (69,44)	4 (11,11)	29 (80,56)	
Total	32 (88,9)	4 (11,11)	36 (100)	

**Fisher's exact test*.

Distribusi frekuensi ekspresi MMP-9 positif pada karsinoma serviks jenis adenokarsinoma lebih banyak yaitu 47,22%, sedangkan ekspresi MMP-9 negatif sebanyak 2,78%. Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ekspresi MMP-9 dengan jenis histopatologik karsinoma serviks ($p=0,088$) (Tabel 3).

Tabel 3. Hubungan ekspresi MMP-9 pada karsinoma serviks berdasarkan jenis histopatologik.

Ekspresi MMP-9	Jenis histopatologik		Total (%)	p*
	KSS f (%)	Adeno-karsinoma f (%)		
Negatif	6 (16,67)	1 (2,78)	7 (19,44)	0,088
Positif	12 (33,33)	17 (47,22)	29 (80,56)	
Total	18 (50)	18 (50)	36 (100)	

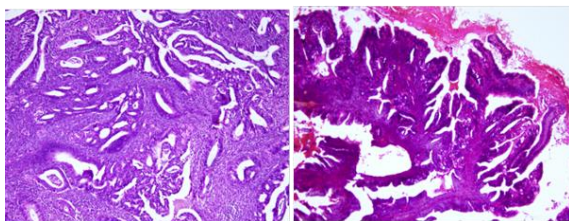
*Fisher's exact test

Pada Tabel 4 terlihat bahwa ekspresi MMP-9 tinggi pada KSS {70 (5-90)}. Rerata ekspresi MMP-9 pada jenis adenokarsinoma lebih tinggi daripada KSS (19,56). Secara statistik tidak terdapat perbedaan rerata antara jenis KSS dengan adenokarsinoma ($p=0,563$).

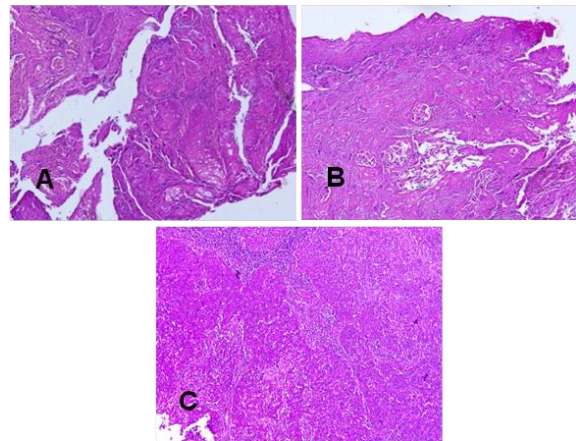
Tabel 4. Persentase ekspresi MMP-9.

Jenis histopatologik	Median (Min-Maks)	Rerata	p*
KSS	70 (5-90)	17,4	0,563
Adenokarsinoma	57,5 (15-95)	19,6	

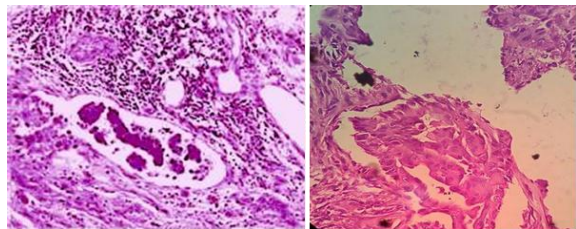
Gambaran mikroskopik untuk karsinoma serviks dari hasil *review* slaid dan hasil pewarnaan IHK dapat dilihat pada Gambar 1 sampai 5. Gambaran karsinoma sel skuamosa dengan berbagai macam diferensiasi dan jenis adenokarsinoma dengan varian *mucinous* dan *papillary*.



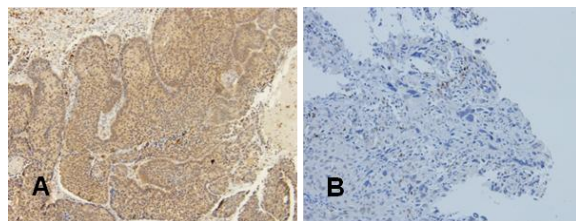
Gambar 1. Karsinoma serviks jenis adenokarsinoma pola *villous glandular* (pulasan HE, dengan pembesaran 100x).



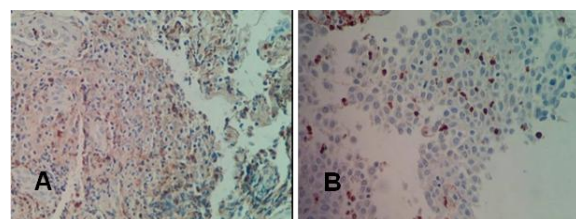
Gambar 2. Karsinoma sel skuamosa. A. Derajat baik, pulasan HE dengan pembesaran 100x. B. Derajat sedang, pulasan HE, dengan pembesaran 100x. C. Derajat buruk, pulasan HE, dengan pembesaran 200x.



Gambar 3. Gambaran LVI pada karsinoma serviks pewarnaan HE, pembesaran 100x.



Gambar 4. Pulasan MMP-9 pada karsinoma serviks jenis KSS. A. Positif; B. Negatif (pembesaran 40x).



Gambar 5. Pulasan IHK MMP-9 pada adenokarsinoma serviks. A. Positif kuat; B. Negatif (pembesaran 40x).

DISKUSI**1. Distribusi frekuensi karsinoma serviks.**

Data penderita karsinoma serviks periode Januari 2014 sampai Januari 2016 di Laboratorium Pendidikan Patologi Anatomi Sumatera Barat sebanyak 92 kasus. Jenis karsinoma sel skuamosa 66 kasus, adenokarsinoma 21 kasus, dan sisanya 5 kasus merupakan jenis adenoskuamosa. Sebanyak 29 kasus diperoleh dari operasi dan 63 kasus dari hasil biopsi. Berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditetapkan dan perhitungan besar sampel diperoleh sebanyak 36 sampel yang terdiri atas 18 sampel KSS dan 18 sampel adenokarsinoma. Sesuai dengan penelitian Farley *et al.* (2003) dan Wang *et al.* (2004) bahwa jenis KSS merupakan kasus karsinoma serviks terbanyak dan jenis adenokarsinoma merupakan kasus terbanyak kedua.

Berdasarkan tabel distribusi frekuensi didapatkan bahwa kasus karsinoma serviks di Sumatera Barat lebih dari separuhnya terjadi pada kelompok usia ≥ 45 tahun (63,1%). Pasien termuda berusia 25 tahun dan tertua berusia 75 tahun. Penelitian Intaraphet *et al.* (2013) menemukan usia rata-rata 51 tahun dengan rentang usia 26-87 tahun untuk penderita KSS dan 48 tahun dengan rentang usia 29-76 tahun untuk penderita adenokarsinoma.

Dari keseluruhan kasus hanya 11,1% yang ditemukan adanya LVI di mana sebanyak 8,3% ditemukan pada jenis adenokarsinoma. Lebih dari separuh sampel diperoleh melalui biopsi, sehingga sulit untuk menemukan LVI pada setiap sampel. Ditemukannya LVI pada suatu keganasan akan memprediksi adanya suatu metastasis. Hal ini sesuai dengan penelitian Chrestella (2009), adanya hubungan antara MMP-9 dengan adanya keganasan serviks yang telah bermetastasis.

Matriks metaloproteinase juga dapat dijadikan penanda progresivitas suatu keganasan selain LVI. MMP ini berperan penting dalam proses karsinogenesis, invasi sel tumor menembus membran basal masuk ke stroma dan akan mengalami metastasis. Pada penelitian ini lebih dari separuhnya memberikan hasil yang positif untuk ekspresi MMP-9 (80,6%). Ekspresi MMP-9 terpulas positif pada stroma dan sitoplasma dengan intensitas yang sangat bervariasi. Ekspresi MMP-9 pada KSS derajat rendah sampai sedang terlihat lemah. Sedangkan pada KSS derajat buruk dan pada jenis adeno-

karsinoma tereksresi kuat. Hal ini menunjukkan adanya peranan enzim proteolitik MMP pada berbagai derajat karsinoma serviks.

2. Ekspresi MMP-9 dengan LVI

Sebelum dilakukan uji statistik, terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data dengan Kolmogorof-Smirnov *test*, dan didapatkan data tidak terdistribusi normal. Oleh karena itu dilakukan *nonparametric test*.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa semua karsinoma serviks dengan LVI (11,11%) mengekspresikan MMP-9. Sebanyak 69,44% sampel mengekspresikan MMP-9 tetapi tidak ditemukan LVI pada sedian histopatologi. Pada penelitian ini ekspresi MMP-9 positif pada LVI, tetapi tidak semua ekspresi MMP-9 yang positif ditemukan adanya LVI. Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ekspresi MMP-9 dengan LVI pada karsinoma serviks ($p=0,566$). Hal ini dapat terjadi karena sebagian besar sampel yang diperoleh dari hasil biopsi, sehingga secara histopatologik hanya ditemukan berupa potongan-potongan jaringan dan sulit menemukan LVI. Sebaiknya pengambilan sampel dilakukan dengan biopsi yang dalam atau dengan operasi pada stadium awal, sehingga dapat dinilai dengan lebih akurat.

Menurut Prat (2015), LVI dapat dijadikan sebagai indikator prognostik suatu keganasan. Pada beberapa penelitian terjadi kontroversi antara LVI dengan kedalaman invasi tumor dan perluasan tumor ke arah lateral. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa dengan ditemukannya tumor pada limfatik memprediksi adanya kemampuan suatu tumor bermetastasis ke kelenjar getah bening. Penelitian lain pernah melaporkan bahwa kehadiran LVI merupakan indikator penting dalam menentukan prognosis.

3. Ekspresi MMP-9 dengan jenis histopatologik karsinoma serviks.**a. Ekspresi MMP-9 berdasarkan penilaian positif dan negatif.**

Pada penelitian ini didapatkan ekspresi MMP-9 positif pada karsinoma serviks jenis adenokarsinoma lebih banyak (47,22%) dibandingkan KSS (33,33%). Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ekspresi MMP-9 dengan jenis histopatologik karsinoma serviks ($p=0,088$).

Vinh-Hung *et al.* (2007) melaporkan bahwa jenis histopatologik yang berbeda akan

mempengaruhi prognosis karsinoma serviks. Beberapa penulis membuktikan bahwa adenokarsinoma memiliki prognosis yang buruk dengan angka harapan hidup yang rendah. Gambaran histopatologik merupakan landasan dalam mendeteksi dan mendiagnosis keganasan serviks, sehingga nilai prognostik pada jenis histopatologik merupakan hal yang penting dan akan mempengaruhi tatalaksana, pengobatan dan perencanaan pengawasan keganasan serviks.¹²

Inveksi HPV risiko tinggi (HPV 16 dan 18) akan menyebabkan perubahan DNA sel serviks. Sel serviks dengan infeksi HPV ini akan lebih aktif membelah, tidak terkontrol dan akan mudah melakukan penetrasi ke jaringan sekitarnya. Penetrasi jaringan ini membutuhkan enzim proteolitik, di mana famili MMP diperkirakan mempunyai peran penting dalam mekanisme metastasis keganasan serviks ke jaringan sekitarnya.

Peranan MMP-9 dalam perkembangan dan metastasis tumor telah dibuktikan dalam angiogenesis, stimulasi faktor pertumbuhan dan penurunan regulasi faktor penghambat. Interaksi sel tumor dan stroma adalah peristiwa yang akan memicu produksi MMP. Studi *invitro* juga telah membuktikan bahwa sel pada keganasan serviks akan menginfiltrasi stroma dengan memanfaatkan MMP yang dihasilkan oleh fibroblast serviks.¹¹

Overekspresi imunohistokimia MMP-9 sebagai salah satu famili enzim MMP terlihat bergradasi pada KSS dan adenokarsinoma. Hal ini dapat dilihat dari hasil penelitian ini di mana sel stroma fibroblas dan sebagian sel-sel epitel tumor terpulas positif pada sitolasmanya dengan derajat intensitas dan kuantitas yang berbeda. Penelitian ini menunjukkan lebih jauh seberapa besar peran enzim proteolitik MMP-9 ini pada jenis histopatologi karsinoma serviks (KSS dan adenokarsinoma).

b. Hubungan ekspresi MMP-9 berdasarkan persentase.

Berdasarkan nilai persentase pada penelitian ini didapatkan nilai rerata ekspresi MMP-9 pada jenis adenokarsinoma sedikit lebih tinggi (19,56) dengan nilai median lebih rendah (57,5) dibandingkan KSS, sedangkan ekspresi rerata KSS 17,4 dengan median 70. Secara statistik tidak terdapat perbedaan rerata antara jenis KSS dengan adenokarsinoma ($p=0,563$).

Hubungan antara ekspresi MMP-9 dengan jenis histopatologik karsinoma serviks seperti KSS dan adenokarsinoma ini belum banyak diteliti. Penelitian Chrestella (2009) membandingkan ekspresi MMP-9 dengan lesi-lesi prakanker dan karsinoma serviks invasif. Chrestella (2009) membuktikan bahwa peningkatan ekspresi MMP-9 sesuai dengan tingginya derajat keparahan lesi neoplastik serviks.¹⁴

Penelitian Ghosh *et al.* (2014) melaporkan adanya perbedaan ekspresi MMP-2 dan 9 pada *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) dan karsinoma serviks pada kelompok usia premenopause dan menopause.¹⁵ Mereka membuktikan bahwa ekspresi MMP-9 bertindak melalui interaksi antara sel-sel tumor dan stroma pada karsinoma serviks invasif. Berbeda dengan penelitian Rauvala *et al.* (2006), ekspresi MMP-9 lemah pada karsinoma serviks derajat tinggi.¹²

KESIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan ekspresi MMP-9 dengan LVI pada karsinoma serviks dan tidak terdapat perbedaan ekspresi MMP-9 pada berbagai jenis histopatologik karsinoma serviks.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stoler, M, Bergeron, C, Colgan, TJ, Ferenczy, Herrington, CS (eds), 2014. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, Tumours of The Uterine Cervix. Lyon: IARC; 2014, pp. 171-94.
2. Skiba D, Mehlhorn G, Fasching PA, Beckmann MW, Ackermann S. Prognostic significance of serum antibodies to HPV-16 L1 virus-like particles in patients with invasive cervical cancer. *Anticancer Res.* 2006; 26: 4921-6.
3. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Anatomi. Kanker di Indonesia Tahun 2011 Data Histopatologik, Direktorat Jendral Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI. Jakarta: Yayasan Kanker Indonesia; 2015.
4. Jadon G, Joshi KS. Cervical Cancer A Review Article. *J Biomed Pharmaceutic Res.* 2012; 1: 1-4.
5. Wells M, Ostor AG, Crum CP, Franceschi S, Tommasino M (eds), WHO Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC; 2003. pp 260-84.

6. Andrijono. Sinopsis Kanker Ginekologi, Edisi ke-4. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2013. pp 59-129.
7. Sreedevi A, Javed R, Dinesh A. Epidemiology of cervical cancer with special focus on India. *Int J Women's Health*. 2015; 7: 405-14.
8. Cardeal LB, Brohem CA, Correa TC, Wnnischofer SM, Nakano F, Villa LL, *et al*. Higher expression and activity of metalloproteinases in human cervical carcinoma cell lines in associated with HPV presence. *Biochem Cell Biol*. 2006; 84: 713-9.
9. Padma S, Ramakrishna D, Bai PJ. Matrix metalloproteinase in carcinoma of cervix-A review. *Int J Sci Phar Res*. 2011; 1.
10. Libra M, Scalisi A, Vella D, Clementi S, Sorio R, Stivala F, *et al*. Uterine Cervical Carcinoma: Role of matrix metalloproteinases (Review). *Int J Oncol*. 2009; 34: 897-903.
11. Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, Cserni G, Ridder MD, Storme G, *et al*. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: A SEER population study. *BMC Cancer*. 2007; 7: 1-13.
12. Rauvala M, Aglund K, Puistola U, Turpeenniemi-Hujanen T, Horvath G, Willen R, *et al*. Matrix metalloproteinases-2 and -9 in carcinoma cancer: Different roles in tumor progression. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16: 1297-302.
13. Prat J. Pathology of cancers of the female genital tract. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 131: 132-45.
14. Chresella J, 2009. Gambaran Immuno-ekspresi Matriks Metaloproteimase-9 (MMP-9) pada Lesi-Lesi Prakaker dan Karsinoma Serviks Invasif. Program Pendidikan Dokter Spesialis Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Medan. Tesis.
15. Ghosh A, Moirangthem A, Dalui R, Ghosh TK, Bandyopadhyay A, Dasgupta A, Banerjee U, *et al*. Expression of matrix metalloproteinase-2 and 9 in cervical intra-epithelial neoplasia and cervical carcinoma among different age groups of premenopausal and postmenopausal women. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014; 140: 1585-93.