

## Ekspresi *E-cadherin* dan *Matrix Metalloproteinase-9* pada Invasi Miometrium Endometrioid Adenokarsinoma Endometrium

Grace Ariani, Endang Joewarini

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga Surabaya

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Invasi adalah petanda biologi tumor ganas yang berperan dalam proses metastasis. *E-cadherin* merupakan mediator hubungan antar sel. *Matrix metalloproteinase* (MMP)-9 merupakan salah satu enzim protease yang berperan dalam degradasi lokal membran basalis serta jaringan ikat. *E-cadherin* berperan penting dalam adhesi antar sel epitel dan mekanisme arsitektur jaringan, sedangkan MMP-9 berperan dalam menciptakan jalur untuk migrasi sel tumor. Ekspresi *E-cadherin* dan MMP-9 berhubungan dengan potensi terjadinya invasi ke dalam miometrium pada kasus endometrioid adenokarsinoma endometrium. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis ekspresi *E-cadherin* dan MMP-9 terhadap invasi miometrium pada endometrioid adenokarsinoma endometrium.

#### Metode

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *cross sectional*. Sampel dibagi menjadi 2 yaitu invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium dan invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium pada penderita endometrioid adenokarsinoma endometrium yang didiagnosis di RSUD Dr. Soetomo mulai Januari 2010-Desember 2011 yang telah memenuhi kriteria inklusi. Sampel dipulas imunohistokimia dengan antibodi *E-cadherin* dan MMP-9 lalu dinilai secara semikuantitatif. Perbedaan ekspresi *E-cadherin* dan MMP-9 terhadap invasi miometrium pada endometrioid adenokarsinoma endometrium dianalisis menggunakan uji Mann-Whitney. Hubungan antara ekspresi *E-cadherin* dan MMP-9 pada endometrioid adenokarsinoma endometrium dianalisis menggunakan uji Spearman.

#### Hasil

Analisa statistik ekspresi *E-cadherin* dan MMP-9 terhadap invasi miometrium pada endometrioid adenokarsinoma menunjukkan hubungan bermakna ( $p < 0,05$ ). Ekspresi *E-cadherin* dan MMP-9 pada endometrioid adenokarsinoma endometrium menunjukkan perbedaan tidak bermakna ( $p = 0,125$ ).

#### Kesimpulan

Ekspresi *E-cadherin* menurun, sedangkan ekspresi MMP-9 meningkat pada endometrioid adenokarsinoma endometrium.

**Kata kunci:** *E-cadherin*, endometrioid adenokarsinoma endometrium, invasi miometrium, MMP-9.

### ABSTRACT

#### Background

Invasion is biologic hallmarks of malignant tumor and initiates the metastatic cascade. Dissociation between cells are mediated by the *E-cadherin*, family of glycoprotein. *Matrix metalloproteinase* (MMP)-9 is enzyme protease that mediate the local degradation of the basement membrane. *E-cadherin* has a important role in the epithelial cells adhesion and mechanism of tissue architecture, while MMP-9 has a play role in migration cells. The expression of *E-cadherin* and MMP-9 correlates with the potential for myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma endometrium. To explain *E-cadherin* and MMP-9 expression in myometrial invasion of endometrioid adenocarcinoma endometrium.

#### Methods

Study design was cross sectional. Sample were divided into 2: invasion less than half and more than half of myometrium thickness in endometrioid adenocarcinoma endometrium which had been diagnosed on Dr Soetomo hospital Surabaya at range between 2010-2011. Sample has been staining with immunohistochemistry with *E-cadherin* and MMP-9 antibody and has been evaluated semiquantitatively. The differences of *E-cadherin* and MMP-9 expression on myometrial invasion endometrioid adenocarcinoma endometrium were analyzed by Mann-Whitney. The correlation between *E-cadherin* and MMP-9 expression in endometrioid adenocarcinoma endometrium were analyzed by Spearman.

#### Results

Statistic analyses of *E-cadherin* and MMP-9 expression on myometrial invasion endometrioid adenocarcinoma endometrium showed significant differences ( $p < 0.05$ ). There were no correlation between the expression of *E-cadherin* and MMP-9 in endometrioid adenocarcinoma endometrium ( $p = 0.125$ ).

#### Conclusion

*E-cadherin* expression was decreased, and MMP-9 expression was increased on endometrioid adenocarcinoma endometrium.

**Key words:** *E-cadherin*, endometrioid adenocarcinoma endometrium, MMP-9, myometrial invasion.

## PENDAHULUAN

Karsinoma endometrium merupakan keganasan ginekologi yang sering ditemukan. Karsinoma endometrium menduduki ranking keempat setelah keganasan payudara, usus dan paru serta menduduki ranking ketujuh penyebab kematian karena keganasan pada wanita. Angka kejadian karsinoma endometrium di Negara Barat sekitar 10-20 per 100.000 kasus per tahun.<sup>1,2</sup> Di RSUD Dr. Soetomo, adenokarsinoma endometrium jenis endometrioid merupakan kasus terbanyak kedua pada organ genitalia wanita yaitu sebanyak 120 kasus dalam rentang tahun 2006 hingga tahun 2010.<sup>3</sup> Dan dari data Laboratorium Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD. Dr. Soetomo Surabaya tahun 2010 sampai 2011 didapatkan adenokarsinoma endometrium sebanyak 28 dari 37 karsinoma endometrium jenis lainnya atau sekitar 75,67%. Dapat dilihat jumlahnya makin lama makin meningkat dengan angka kematian yang cukup tinggi.

Sebagian besar (70-80%) keganasan pada endometrium adalah adenokarsinoma yang secara klinikopatologi dibagi menjadi dua tipe yaitu tipe 1 dan tipe 2. Endometrioid merupakan adenokarsinoma tipe 1 yang paling banyak ditemukan.<sup>1,3</sup> Endometrioid adenokarsinoma endometrium terjadi pada wanita *post-menopause* sebanyak 75-80% pada usia 60 tahun, namun dapat pula ditemukan pada usia *pre-menopause*. Secara epidemiologi terdapat beberapa faktor resiko yang diduga berkaitan dengan karsinoma endometrium, antara lain pemberian terapi sulih hormon, obesitas, *post-menopause*, nulipara atau dengan paritas rendah, dan keadaan anovulasi.<sup>1,3,4</sup>

Penderita kanker endometrium ditandai dengan adanya perdarahan vagina, kemudian akan dilakukan kuretase jaringan endometrium akan mengarahkan diagnosis dengan cepat. Terapi primer untuk penderita kanker endometrium adalah histerektomi, dapat pula disertai dengan *bilateral salphingo-oophorectomy* (BSO) ataupun limfadenektomi.<sup>2,4</sup>

*International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) membagi adenokarsinoma menjadi derajat differensiasi baik, sedang/ *moderate* dan buruk/*poorly* berdasarkan pada derajat pertumbuhan sel tumor berbentuk kelenjar dengan area padat (*solid*), serta atipia dari inti.<sup>4,5</sup> Pada pasien karsinoma endometrium yang disertai dengan invasi sel

tumor ke miometrium dinilai mempunyai risiko yang besar terjadinya rekurensi. Invasi luas ke dalam miometrium tentunya memberikan prognosis yang lebih buruk, serta memiliki risiko rekurensi lebih tinggi.<sup>4-6</sup> Ketepatan diagnosis dari bahan kuretase dapat berpengaruh terhadap prognosis dari pasien. Salah satu karakteristik dari sel tumor ganas adalah invasi dan metastasis. Invasi yaitu kemampuan sel-sel tumor untuk berikatan melalui membran yang memisahkan dari jaringan normal dan pembuluh darah. Metastasis dapat diartikan sebagai pelepasan sel-sel tumor dari tumor induk, menembus membran basal yang kemudian diangkat melalui aliran darah atau getah bening ke bagian tubuh lain yang jauh. Proses metastasis ini terjadi dalam 2 tahap yaitu invasi matriks ekstraselular (ECM) dan kerusakan vaskuler. Invasi ECM adalah proses aktif yang dapat diuraikan menjadi beberapa langkah yaitu terlepasnya atau longgarnya ikatan antar sel, perlekatan komponen matriks, degradasi ECM serta migrasi sel tumor.<sup>1,6,7</sup>

Ikatan antar sel tumor terjadi karena peran beberapa molekul adhesi, salah satunya adalah glikoprotein yang disebut *E-cadherin*. *E-cadherin* merupakan salah satu protein transmembran tipe-1 yang mengatur adhesi antar sel dan memainkan peran penting dalam pembentukan dan pemeliharaan ikatan dan hubungan antar sel, memastikan bahwa sel-sel dalam jaringan saling terikat bersama. Pada beberapa karsinoma, terdapat pengurangan jumlah *E-cadherin* yang mengurangi kohesi sel tumor.<sup>1,7</sup>

Setelah terjadi perubahan pada ikatan antar sel, sel tumor mensekresi enzim proteolitik untuk mendegradasi komponen matriks dan menciptakan lintasan untuk terjadinya migrasi sel. Salah satu enzim proteolitik yang berperan adalah *matrix metalloproteinase* (MMP).<sup>1,7,8</sup> MMP merupakan endopeptidas dependent yang ditemukan pada sebagian besar sel, berperan dalam degradasi matriks ekstrasel.<sup>1,7</sup> MMP pada penelitian sebelumnya dapat dipakai sebagai diagnosis dan prognosis pada beberapa tumor seperti payudara, paru, kelenjar saliva dan kolon. Salah satu subfamili MMP adalah MMP-9 yang ekspresinya meningkat pada lingkungan tumor serta berperan penting dalam invasi dan metastasis.<sup>1,7,8</sup>

Pada proses metastasis, terjadi penurunan produksi *E-cadherin* yang menyebabkan

ikatan antar sel menjadi renggang, memungkinkan sel lebih mudah berproliferasi dan mobilitasnya meningkat, kemudian sel tumor akan masuk dalam aliran darah dan menimbulkan tumor baru pada jaringan lain. Sedangkan MMP-9 berperan penting dalam degradasi matriks ekstrasel, sehingga penderita dengan kadar MMP-9 yang tinggi dapat memberi probabilitas kejadian metastasis yang lebih tinggi. Setelah sel tumor menghancurkan matriks ekstrasel dan membran basal pembuluh darah, maka tahap selanjutnya adalah bagaimana sel tumor masuk ke dalam pembuluh darah.<sup>1,7</sup>

Seperti dijelaskan sebelumnya bahwa jumlah kasus baru endometrioid adenokarsinoma endometrium yang terus meningkat diikuti dengan meningkatnya angka metastasis yang berujung pada meningkatnya angka kematian, maka diperlukan pemeriksaan tambahan yaitu immunohistokimia *E-cadherin* dan MMP-9 sebagai petanda invasi dan metastasis guna melengkapi ketepatan diagnosa, yang juga dapat berpengaruh terhadap prognosis penderita.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis ekspresi *E-cadherin* dan MMP-9 pada endometrium adenokarsinoma endometrium, serta untuk melihat hubungan antara ekspresi *E-cadherin* dan MMP-9 pada invasi miometrium endometrium adenokarsinoma endometrium.

**METODE PENELITIAN**

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan desain *cross sectional*, dilakukan di Departemen/SMF/Instalasi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo dengan menggunakan blok parafin dengan diagnosis endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium dan invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium mulai Januari 2010-Desember 2011, diperoleh total sampel 16 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu semua blok paraffin dan slide histopatologis dalam jumlah lengkap, data usia, kedalaman invasi, *grading* dan *staging* yang lengkap. Sediaan hematoxilil dan eosin dinilai ulang dan dari blok parafin yang mengandung cukup sel tumor.

Kemudian dibuat sediaan dengan pulasan immunohistokimia menggunakan antibodi *monoclonal E-cadherin clone* HECD-1 (Biocare,

USA), serta antibodi poliklonal MMP-9 (Thermo, USA).

Evaluasi ekspresi *E-cadherin* dinilai secara visual dengan mikroskop cahaya binokular dan dibuat skor semikuantitatif berdasarkan intensitas dan persentase membran sel tumor yang terpulus; 0: jika tidak terpulus atau terpulus <10%, +1: *incomplete membran staining* >10%, +2: *complete membran staining* >10% dengan intensitas lemah sampai sedang, dan +3: *complete membran staining* >10% dengan intensitas kuat.<sup>9</sup> Ekspresi MMP-9 dievaluasi dengan skor semikuantitatif berdasarkan persentase sitoplasma sel tumor yang terpulus; 0: jika tidak terpulus atau terpulus <10%, +1: terpulus 10-50% sel tumor, +2: terpulus pada 51-75% sel tumor, dan +3: terpulus >75% sel tumor.<sup>10</sup>

Perbedaan ekspresi *E-cadherin* dan MMP-9 pada invasi miometrium endometrioid adenokarsinoma endometrium dianalisis secara statistik menggunakan uji Mann-Whitney. Hubungan antara ekspresi *E-cadherin* dan MMP-9 pada endometrioid adenokarsinoma endometrium dianalisis menggunakan uji Spearman. Analisis statistik menggunakan perangkat lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

**HASIL**

Selama periode 1 Januari 2010 sampai 31 Desember 2011 yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan 6 sampel untuk kelompok invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium dan 10 sampel untuk kelompok invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium. Data klinikopatologi yang terdapat pada penelitian ini adalah usia pasien, derajat diferensiasi (*grading*), serta stadium (*staging*). Variabel penelitian yang dinilai adalah ekspresi *E-cadherin* dan MMP-9 pada invasi miometrium endometrioid adenokarsinoma endometrium.

Tabel 1. Distribusi penderita endometrioid adenokarsinoma endometrium berdasarkan umur.

Usia	Endometrioid adenokarsinoma endometrium	
	<½ miometrium	>½ miometrium
< = 40 th	1 (17%)	0 (0%)
41-50 th	1 (17%)	1 (10%)
51-60 th	3 (50%)	4 (40%)
61-70 th	1 (17%)	4 (40%)
> = 71 th	0 (0%)	1 (10%)
Total	6 (100%)	10 (100%)

Berdasarkan Tabel 1 dapat dilihat bahwa endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium terjadi pada rentang usia 51-60 tahun (50%), sedangkan invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium terjadi pada rentang usia 51-60 tahun (40%) dan rentang usia 61-70 tahun (40%).

Tabel 2. Distribusi penderita endometrioid adenokarsinoma endometrium berdasarkan derajat diferensiasi tumor (*grading*).

Grading	Endometrioid adenokarsinoma endometrium	
	< ½ miometrium	>½ miometrium
I	2 (33%)	3 (30%)
II	3 (50%)	1 (10%)
III	1 (17%)	6 (60%)
1	6 (100%)	10 (100%)

Berdasarkan Tabel 2 dapat dilihat bahwa endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium berada pada *grade* II sebesar 50%, sedangkan pada penderita endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium, didiagnosa sebagai *grade* III sebesar 60%.

Tabel 3. Distribusi penderita endometrioid adenokarsinoma endometrium berdasarkan stadium (*staging*).

Staging	Endometrioid adenokarsinoma endometrium	
	< ½ miometrium	>½ miometrium
IB	6 (100%)	0 (0%)
IC	0 (0%)	4 (40%)
IIB	0 (0%)	2 (20%)
IIC	0 (0%)	1 (10%)
IIIC	0 (0%)	3 (30%)
Total	6 (100%)	10 (100%)

Berdasarkan Tabel 3 dapat dilihat stadium pada penderita endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium yang terbanyak adalah stadium IB sebesar 100%, dikarenakan karena stadium FIGO maksimal untuk tumor korpus uteri dengan invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium adalah stadium IB. Sedangkan stadium pada penderita endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi lebih dari setengah ketebalan

miometrium yang terbanyak adalah stadium IC yaitu sebesar 40%.

Tabel 4. Distribusi ekspresi *E-cadherin* pada endometrioid adenokarsinoma endometrium.

<i>E-cadherin</i>	< ½ miometrium	>½ miometrium
Negatif	0 (0%)	5 (50%)
+1	2 (33%)	2 (20%)
+2	1 (17%)	2 (20%)
+3	3 (50%)	1 (10%)
Total	6 (100%)	10 (100%)

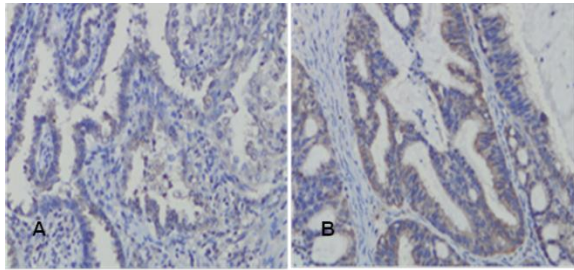
Berdasarkan Tabel 4 dapat dilihat pada kasus endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium, skor *E-cadherin* terbanyak adalah skor +3 (50%), sedangkan pada kasus endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium, skor *E-cadherin* terbanyak adalah skor negatif (50%).

Tabel 5. Distribusi ekspresi MMP-9 pada endometrioid adenokarsinoma endometrium.

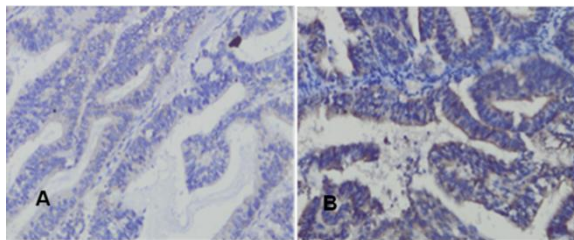
MMP-9	<½ miometrium	>½ miometrium
Negatif	3 (50%)	1 (10%)
+1	2 (33%)	3 (30%)
+2	1 (17%)	3 (30%)
+3	0 (0%)	3 (30%)
Total	6 (100%)	10 (100%)

Berdasarkan Tabel 5 dapat dilihat pada kasus endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium, skor MMP-9 terbanyak adalah skor negatif (50%), sedangkan pada kasus endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium, skor MMP-9 berimbang antara skor +1,+2, dan +3 (30%).

Setelah dilakukan analisis statistik menggunakan Mann-Whitney, didapatkan hasil  $p=0,05$  ( $p<0,05$ ) untuk perbedaan ekspresi *E-cadherin*, dan  $p=0,044$  ( $p<0,05$ ) untuk perbedaan ekspresi MMP-9. Hasil tersebut berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara ekspresi *E-cadherin* dan MMP-9 dengan invasi miometrium endometrioid adenokarsinoma endometrium. Untuk menganalisa hubungan ekspresi *E-cadherin* dan MMP-9 dilakukan uji Spearman dengan hasil tidak terdapat hubungan yang signifikan ( $r_s = -0,400$ ,  $p=0,125$ ,  $p<0,05$ ).



Gambar 1. Ekspresi *E-cadherin* pada endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium. A. Skor 1+; B. Skor 3+ (pembesaran obyektif 20x).



Gambar 2. Ekspresi MMP-9 pada endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium. A. Skor +1; B. Skor +3 (pembesaran obyektif 20x).

**DISKUSI**

Penelitian ini menggunakan 16 sampel endometrioid adenokarsinoma endometrium, dibagi menjadi 6 sampel untuk invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium, 10 sampel untuk invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium. Usia terbanyak untuk kelompok endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium berada pada rentang usia 41-60 tahun, sedangkan pada kelompok dengan invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium, terbanyak berada pada rentang usia 51-60 tahun dan rentang usia 61-70 tahun. Hal ini sesuai dengan literatur terdahulu bahwa usia penderita karsinoma endometrium terbanyak ditemukan pada usia diatas 50 tahun (90%) serta diteliti pada usia pascamenopause (75%). Hal ini diteliti disebabkan banyaknya penggunaan terapi sulih hormon, terutama pada negara berkembang dan negara maju.<sup>1,3,4</sup>

Pada penelitian ini didapatkan derajat differensiasi (*grading*) terbanyak pada pasien endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan ketebalan invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium adalah *grade* II, sedang-

kan pada kelompok dengan ketebalan invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium adalah *grade* III. Hal ini didukung penelitian-penelitian terdahulu, yang menyatakan bahwa 50% kasus baru endometrioid adenokarsinoma endometrium *grade* II dan III (*moderate-poorly differentiated*).<sup>9</sup>

Pada penelitian ini digunakan staging FIGO, yaitu stadium IA, IB, IC, stadium IIA, IIB, stadium IIIA, IIIB, IIIC dan stadium IVA, IVB.<sup>4,5</sup> Pada penelitian ini dapat dilihat bahwa stadium pada kasus endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium, semuanya menunjukkan stadium IB, sedangkan pada kasus dengan invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium didapatkan stadium terbanyak adalah stadium IC diikuti dengan stadium IIIC.

Invasi ECM adalah proses aktif yang dapat diuraikan menjadi beberapa langkah yaitu terlepasnya/longgarnya ikatan antar sel, perlekatan komponen matriks, degradasi ECM serta migrasi sel tumor.<sup>1,7</sup> *Cadherin* adalah keluarga molekul *adhesi* penting untuk ikatan antara sel dan memastikan bahwa sel-sel dalam jaringan saling terikat. *E-cadherin* sebagai perantara interaksi homotipik pada jaringan epitel sehingga *E-cadherin* mampu menjaga sel-sel epitel agar tetap terpadu dan menyalurkan sinyal antar sel. Penurunan ekspresi *E-cadherin* akan mengganggu integritas *adherens junction*. Terganggunya integritas *adherens junction* menyebabkan berkurangnya ikatan antar sel, hal ini menyebabkan sel-sel tumor lebih mudah untuk melepaskan diri, hingga tumor lebih invasif sehingga dapat meningkatkan potensi metastasis. Fungsi *E-cadherin* hilang pada keadaan mutasi gen *E-cadherin*, aktivasi gen  $\beta$ -catenin.<sup>7,10</sup> Pada beberapa tumor epitelial, seperti pada karsinoma *mamma* dan *colon*, terjadi penurunan regulasi *E-cadherin* yang mengurangi kemampuan sel untuk saling melekat satu sama lain dan memfasilitasi pelepasan tumor primer sehingga terjadi invasi dan metastasis.<sup>1,10</sup>

Pada penelitian ini didapatkan skor *E-cadherin* terbanyak adalah skor +3 (50%) pada ketebalan invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium, sedangkan pada kasus endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium, skor *E-cadherin* terbanyak adalah skor

negatif (50%). Hal ini menunjukkan bahwa pada kasus invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium, hubungan antar sel masih terikat kuat sehingga potensi untuk invasi lebih jauh maupun metastasis lebih rendah.

Penelitian sebelumnya mengemukakan bahwa hipermetilasi dari *E-cadherin* pada daerah promotor merupakan kejadian yang sering pada karsinoma endometrium, yang memegang peran penting dalam perkembangan karsinogenesis.<sup>11</sup> Selain itu, peneliti lain mengemukakan bahwa ekspresi *E-cadherin* dapat digunakan sebagai penentu prognostik pada karsinoma endometrium.<sup>12</sup> Metilasi promotor *E-cadherin* pada karsinoma endometrium secara signifikan berhubungan dengan stadium lebih tinggi (di atas stadium IC).<sup>11</sup>

MMP atau *matrixin* merupakan kelompok struktur endopeptidase bebas yang mengandung seng ( $Zn^{2+}$ ), berperan dalam degradasi matriks ekstraselular (ECM) dan berperan dalam invasi tumor dan proses metastasis.<sup>13-15</sup> MMP-9 merupakan kolagenase tipe IV yang paling berperan dalam degradasi matriks ekstraselular.

Peningkatan ekspresi MMP, khususnya gelatinase, menunjukkan peran MMP-9 dalam mendegradasi komponen membran basal, memungkinkan sel-sel tumor untuk menginvasi ke dalam stroma disekitarnya juga memecah membran basal yang berhubungan dengan pembuluh darah kapiler dan kelenjar getah bening sehingga memungkinkan sel tumor untuk masuk ke sirkulasi. MMP juga berpengaruh dalam migrasi sel dengan cara mengubah tempat perlekatan, membentuk tempat perlekatan baru, memecah sel-sel atau memecah reseptor sel-matrix dan mengeluarkan kemoaktraktan dari membran basal.<sup>13,14</sup>

Pada penelitian ini didapatkan skor MMP-9 terbanyak adalah skor negatif (50%) pada endometrioid adenokarsinoma endometrium dengan invasi kurang dari setengah ketebalan miometrium, sedangkan pada invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium, skor MMP-9 berimbang antara skor +1, +2, dan +3 (30%).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa peningkatan aktivitas MMP telah dideteksi dan menunjukkan adanya hubungan dengan invasi dan metastasis beberapa kanker, antara lain ovarium, paru, payudara, kolorektal dan *cervix*.<sup>16</sup> Penelitian melaporkan adanya

korelasi antara *E-cadherin* dan MMP-9 dalam menilai invasi dan metastasis pada adenokarsinoma prostat, di mana terdapat penurunan ekspresi *E-cadherin* dan peningkatan ekspresi MMP-9 pada invasi stroma adenokarsinoma prostat.<sup>17</sup>

## KESIMPULAN

Eksresi *E-cadherin* menurun dan ekspresi MMP-9 meningkat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbin, Cotran. Pathologic Basic of Disease 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elseviere; 2010.
2. Mills Stacey E. Histology for Pathologists. 3<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2007.
3. Kusumowardojo, Panuwun T. Seminar Beberapa Aspek Sitologi & Histologi Kanker Payudara. Indonesian Issue on Breast Cancer I. Surabaya; 2004.
4. Nucci MR, Esther O. Gynecologic Pathology. Churchill Livingstone: Elsevier; 2009.
5. Tavassoli FA, Devilee P. WHO: Pathology and Genetic of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003.
6. Carter D, Schnitt SJ, Millis RR. The Breast In: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
7. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia in Robin and Cotran Pathologic Basic of Disease, 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
8. Marie R, Marie L, Ivana S. Potential diagnostic markers in nodular lesions of the thyroid gland: immunohistochemical study. Biomed Pup Med. 2008; 152: 53-60.
9. Hasanuddin, Andrijono, Rustamadji P, Sutrisna B. Hubungan antara penurunan *E-cadherin* dan ekspresi  $\beta 1$ -integrin dengan kedalaman invasi miometrial dan metastasis kelenjar getah bening pada kanker endometrial yang masih dapat direseksi. Indones J Obstet Ginecol. 2010; 34: 136-42.
10. Ananda R, Gondhowiardjo S, Rochman A, Suriadiredja A, Syahrudin E, Tobing D, Munandar A, Kodrat H. Basic Science of Oncology. Ilmu Onkologi Dasar. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2010.

11. Park JH, Lee BI, Song ES, Whang SO, Lee WY, Cho SJ. Hypermethylation of *E-cadherin* in endometrial carcinoma. *Science*. 2007; 251: 1451-5.
12. Stefansson IM, Salvesen HB, Akslen LA. Prognostic impact of alterations in p-Cadherin expression and related cell adhesion markers in endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 1242-52.
13. Nelson RA, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: Biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol*. 2000; 218: 1135-49.
14. Rundhaug JE. Matrix metallo-proteinases, angiogenesis, and cancer. *Clin Cancer Res*. 2003; 2: 351-4.
15. Sandra S, Gordana K, Kristina G, Momcilo I, Jurisic V, Jovic V. Activity of MMP-2 and MMP-9 in sera of breast cancer patients. *Pathol Res Prac*. 2010; 206: 241-7.
16. Mohammed A. Matrix metalloproteinases 2 and 9 *in situ* mRNA expression in colorectal tumors from Iraqi patients. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011; 54: 7-14.
17. Kuniyasu H, Troncoso P, Johnston D, Bucana CD, Tahara E, Fidler IJ, Pettaway CA. Relative expression of type IV collagenase, *E-cadherin*, and vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in prostatectomy specimens distinguishes organ-confined from pathologically advanced prostate cancers. *Clin Cancer Res*. 2006. 15: 2295-2308.