

Ekspresi E-cadherin dan MMP-1 pada Adenokarsinoma Kolorektal dengan dan Tanpa Metastasis KGB

Rusdamayanti, Willy Sandhika*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga
Surabaya***ABSTRAK****Latar belakang**

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan keempat terbanyak di dunia. Stadium penyakit ini ditentukan oleh ukuran tumor, metastasis KGB regional dan metastasis jauh pada organ lain. Metastasis karsinoma kolorektal pada kelenjar getah bening (KGB) melibatkan beberapa protein yang berperan dalam adhesi sel seperti E-cadherin dan MMP-1. Penurunan protein E-cadherin menyebabkan ikatan antar sel menjadi renggang dan terlepas. MMP-1 merupakan enzim kolagen yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis ekspresi E-cadherin dan MMP-1 pada karsinoma kolorektal dan kaitannya dalam proses metastasis KGB.

Metode

Sampel penelitian adalah blok parafin adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama 2014-2016. Dua puluh tujuh sampel terdiri atas dua kelompok, yaitu 13 kelompok metastasis KGB dan 14 kelompok tanpa metastasis KGB, kemudian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi E-cadherin dan MMP-1. Perbedaan ekspresi E-cadherin dan MMP-1 dianalisis dengan uji statistik T, sedangkan korelasi antara E-cadherin dan MMP-1 diuji dengan Spearman.

Hasil

Ekspresi E-cadherin pada adenokarsinoma kolorektal dengan metastasis KGB menurun dibandingkan dengan adenokarsinoma kolorektal tanpa metastasis. Ekspresi MMP-1 pada kedua kelompok tersebut tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Ekspresi E-cadherin dan MMP-1 pada adenokarsinoma kolorektal menunjukkan perbedaan tidak bermakna.

Kesimpulan

Ekspresi E-cadherin dapat menunjukkan adanya metastasis KGB pada adenokarsinoma kolorektal.

Kata kunci: adenokarsinoma kolorektal, E-cadherin, MMP-1.

ABSTRACT**Background**

Colorectal cancer is one of the most common cancer in the world. Staging of these cancer is determined by tumor size, regional lymph-node involvement and distant metastasis. Lymph-node metastasis involves cell adhesion protein such as E-cadherin and MMP-1. Cell adhesion can be loosen and cause carcinoma cells to detach because of E-cadherin reduction. MMP-1 is a member of collagenases that degrades extracellular matrix. The purpose of this study was to analyzed E-cadherin and MMP-1 expression in colorectal cancer and role in lymph-node metastasis.

Methods

Samples were collected from paraffin blocks of colorectal cancer in the Department of Anatomical Pathology Dr. Soetomo Hospital during 2014-2016. Twenty-seven samples are divided into two groups, with lymph-node metastasis and no lymph-node metastasis. Immunohistochemical examination with E-cadherin and MMP-1 antibody were performed on both groups. The expression of E-cadherin and MMP-1 were analyzed by T test, where as the correlation between E-cadherin and MMP-1 were analyzed with Spearman test.

Results

There were significant reduction in expression of E-cadherin in colorectal cancer with lymph-node metastasis compared with no lymph-node metastasis group. However, there were no significant increase in the expression of MMP-1 in both groups. There were no significant differences between the expression of E-cadherin and MMP-1 in colorectal cancer.

Conclusion

E-cadherin expression could showed lymph node metastasis in colorectal carcinoma.

Key words: colorectal cancer, E-cadherin, MMP-1.

PENDAHULUAN

Karsinoma kolorektal merupakan penyakit kanker nomor empat terbanyak di dunia pada laki-laki setelah kejadian kanker paru, prostat, dan gaster dan pada wanita menduduki urutan ke-3 setelah kanker payudara dan serviks. Penyakit ini juga penyebab kematian nomor dua di Amerika. Perkiraan insiden karsinoma kolorektal di Indonesia adalah 100 per 100.000 penduduk dan yang mencari perawatan rumah sakit hanya 3,2%. Insiden penyakit ini semakin meningkat dengan bertambahnya umur, dan jarang terjadi pada usia kurang dari 40 tahun. Sebagian besar keganasan di kolorektal (90%) merupakan adenokarsinoma.^{1,2}

Stadium adenokarsinoma kolorektal ditentukan oleh ukuran tumor, metastasis kelenjar getah bening (KGB), dan metastasis ke organ lain. Metastasis merupakan proses pelepasan sel-sel tumor dari induknya dan sel-sel tumor tersebut menembus membran basalis dan diangkat melalui aliran darah atau getah bening ke bagian tubuh lain yang jauh. Metastasis adenokarsinoma kolorektal pada KGB melibatkan beberapa protein yang berperan dalam adhesi sel seperti *epithelial-cadherin* (E-cadherin) dan *matrix metalloproteinase-1* (MMP-1).^{1,3-6}

E-cadherin berperan dalam invasi dan metastasis pada adenokarsinoma kolorektal. Penurunan protein E-cadherin menyebabkan ikatan antar sel menjadi renggang dan terlepas sehingga dapat menembus membran basal di bawahnya dan jaringan ikat interstitial, membran pembuluh darah yang akhirnya mengikuti aliran sirkulasi. Penelitian yang menganalisa tentang peran E-cadherin pada proses metastasis adenokarsinoma kolorektal masih menjadi kontroversial dan studi yang dipublikasikan masih sedikit.⁷

Matrix metalloproteinase-1 merupakan enzim yang berperan dalam degradasi kolagen I yang merupakan struktur utama stroma. Matriks ekstraseluler merupakan barier utama yang harus dilewati sel kanker untuk menimbulkan suatu invasi dan metastasis. Peningkatan ekspresi MMP-1 berhubungan dengan prognosis yang buruk pada kasus adenokarsinoma kolorektal. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa MMP-1 tidak terekspresi pada adenoma yang jinak tapi ekspresinya meningkat pada kasus adenokarsinoma kolorektal yang invasif. Penelitian tentang peran MMP-1 pada invasi dan metastasis adenokarsinoma kolorektal menun-

juukkan hasil yang beragam. Beberapa penelitian mendapatkan hasil signifikan tentang peran MMP-1 pada invasi dan metastasis. Penelitian lain tidak menunjukkan hasil yang signifikan tentang peran MMP tersebut, sehingga masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.⁸ Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis peran E-cadherin dan MMP-1 pada proses metastasis KGB adenokarsinoma kolorektal.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian yang digunakan merupakan observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi dan sampel penelitian adalah blok parafin yang didiagnosis sebagai adenokarsinoma kolorektal yang tersimpan di Instalasi Patologi Anatomik RSUD Dr. Soetomo periode 2014-2016, didapatkan 27 sampel terdiri dari 13 kasus adenokarsinoma kolorektal dengan metastasis KGB dan 14 kasus tanpa metastasis KGB; kemudian dilakukan pulasan dengan antibodi E-cadherin dan MMP-1.

Ekspresi E-cadherin diperiksa secara imunohistokimia dengan antibodi monoklonal E-cadherin dari Gene Tex dengan dilusi 1:100 dan antibodi poliklonal MMP-1 dari Gene Tex dengan perbandingan dilusi 1:250. Ekspresi E-cadherin dikatakan positif jika terpulas pada membran sel dan MMP-1 dikatakan positif jika terpulas pada sitoplasma. Ekspresi E-cadherin dan MMP-1 dihitung secara visual dengan mikroskop cahaya binokuler pembesaran 400x dan dilakukan penilaian terhadap 200 sel pada 5 area *hot spot* kemudian nilai dinyatakan berdasarkan persentase jumlah sel tumor yang tercat positif.

Data yang terkumpul dianalisis dengan SPSS. Perbedaan ekspresi E-cadherin dan MMP-1 pada status metastasis KGB adenokarsinoma kolorektal dianalisa dengan uji statistik T, nilai p bermakna jika $p < 0,05$. Hubungan antara E-cadherin dan MMP-1 dianalisa dengan uji statistik Spearman ($p < 0,05$).

HASIL

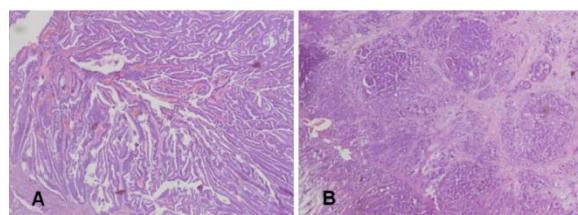
Usia penderita adenokarsinoma kolorektal pada penelitian ini paling muda adalah 24 tahun dan paling tua berusia 74 tahun dengan rerata usia penderita $53,37 \pm 12,36$ tahun. Usia penderita dibagi menjadi 4 kelompok dengan rentang 10 tahun. Usia penderita adenokarsinoma kolorektal paling banyak berada pada rentang 50-59 tahun yaitu sebanyak 33,4%. Jenis kelamin

penderita paling banyak adalah perempuan sebanyak 16 orang (59,3%) dan laki-laki sebanyak 11 orang (40,7%). Lokasi tumor terbanyak adalah kolon dan rektum, masing-masing sebanyak 11 kasus (40,7%) diikuti oleh tumor pada rektosigmoid sebanyak 3 kasus (11,1%). Derajat diferensiasi tumor paling banyak adalah derajat diferensiasi baik yaitu sebanyak 22 (81,5%), dan diikuti oleh tumor dengan derajat diferensiasi sedang sebanyak 3 kasus (11,1%). Sampel penelitian terdiri dari adenokarsinoma kolorektal dengan metastasis sebanyak 13 kasus (48,1%) dan tanpa metas-tasis sebanyak 14 kasus (51,9%) (Tabel 1).

Tabel 1. Tabel karakteristik penderita.

Karakteristik	Frekuensi	Percentase (%)
Usia		
<40 tahun	2	7,4
40-49 tahun	8	29,6
50-59 tahun	9	33,4
≥60 tahun	8	29,6
Jenis kelamin		
Laki-laki	11	40,7
Perempuan	16	59,3
Lokasi		
Kolon	11	40,7
Rektosigmoid	3	11,1
Lain-lain	13	48,2
Derajat diferensiasi		
Baik	22	81,5
Sedang	3	11,1
Buruk	2	7,4
Metastasis		
Metastasis (+)	13	48,1
Metastasis (-)	14	51,9

Histopatologi adenokarsinoma kolorektal derajat diferensiasi baik dan sedang ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. A. Adenokarsinoma kolorektal derajat diferensiasi baik (Pembesaran 40x); dan B. Adenokarsinoma kolorektal derajat diferensiasi sedang (Pembesaran 40x).

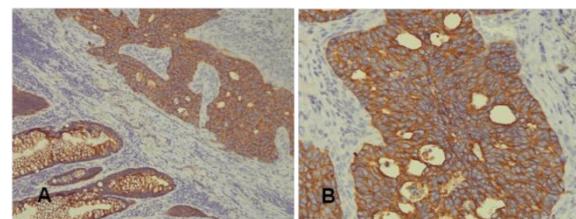
Hasil imunohistokimia rerata ekspresi E-cadherin pada adenokarsinoma kolorektal dengan metastasis KGB adalah $42,08\% \pm 21,71\%$,

dengan nilai terendah 6% dan tertinggi 76%. Rerata ekspresi E-cadherin pada adenokarsinoma kolorektal tanpa metastasis KGB adalah $62,14\% \pm 26,22\%$, dengan nilai terendah 25% dan tertinggi 95% (Tabel 2).

Tabel 2. Ekspresi E-cadherin menurut status metastasis KGB.

Kelompok	n	Ekspresi E-Cadherin (%)				p
		Mean	SD	Min	Mak	
Metastasis	13	42,08	21,71	6	76	
Tanpa metastasis	24	62,14	26,22	25	95	0,041*

Uji statistik dilakukan untuk melihat perbedaan ekspresi E-cadherin pada masing-masing kelompok dengan menggunakan uji T. Hasil uji T didapatkan $p=0,041$ yang menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ekspresi E-cadherin pada masing-masing status KGB ($p<0,05$). Ekspresi E-cadherin pada pemeriksaan imunohistokimia ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Tampak tumor terpulas positif E-cadherin pada 95% sel tumor. Tampak stromal terpulas negatif sebagai kontrol internal. A. Pembesaran 100x. B. Pembesaran 400x.

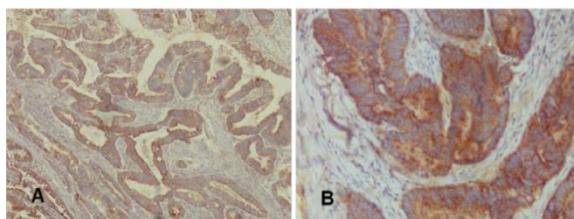
Hasil imunohistokimia rerata ekspresi MMP-1 pada adenokarsinoma kolorektal dengan metastasis KGB adalah $60,77\% \pm 25,07\%$, dengan nilai terendah 25% dan tertinggi 95%. Rerata ekspresi E-cadherin pada adenokarsinoma kolorektal tanpa metastasis KGB adalah $45,36\% \pm 21,99\%$, dengan terendah 10% dan tertinggi 80% (Tabel 3).

Tabel 3. Ekspresi MMP-1 menurut status metastasis KGB.

Kelompok	n	Ekspresi MMP-1 (%)				p
		Mean	SD	Min	Mak	
Metastasis	13	60,77	25,07	25	95	
Non metastasis	24	45,36	21,99	10	80	0,101

Uji statistik dilakukan untuk melihat perbedaan ekspresi MMP-1 pada masing-masing kelompok dengan menggunakan uji T

(Tabel 3). Hasil uji statistik T antara ekspresi MMP-1 pada adenokarsinoma kolorektal dengan metastasis KGB adalah $p=0,101$ yang menunjukkan tidak ada perbedaan ekspresi MMP-1 pada adenokarsinoma kolorektal dengan dan tanpa metastasis KGB ($p<0,05$). Ekspresi E-cadherin pada pemeriksaan imunohistokimia ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Ekspresi MMP-1 positif pada sel tumor. Sel fibroblas stromal terpulas positif (Kontrol internal positif). A. Pembesaran 100x. B. Pembesaran 200x.

Hubungan antara ekspresi E-cadherin dan MMP-1 pada adenokarsinoma kolorektal diuji secara statistik dengan uji korelasi Spearman. Analisis data dengan uji korelasi Spearman mendapatkan $r_s=0,178$ dan $p=0,375$ ($p<0,05$). Hasil analisis tersebut menunjukkan tidak ada hubungan antara ekspresi E-cadherin dan MMP-1 pada adenokarsinoma kolorektal.

DISKUSI

Karsinoma kolorektal termasuk salah satu kanker terbanyak di dunia dan menduduki peringkat keempat pada laki-laki dan peringkat ketiga pada wanita. Tipe histologik adenokarsinoma dipilih karena merupakan tipe histologis terbanyak dari karsinoma kolorektal yaitu lebih dari 90%. Pemilihan variabel metastasis KGB karena faktor metastasis tumor merupakan faktor prognosis yang sangat penting saat ini untuk karsinoma kolorektal.¹

Usia penderita paling banyak didapatkan pada rentang usia 50-59 tahun yaitu sebanyak 33,34%. Usia termuda 24 tahun dan usia tertua 74 tahun. Hal ini sesuai dengan literatur terdahulu yang menyatakan bahwa tumor ini banyak didapatkan pada usia diatas 40 tahun. Namun, kanker ini dapat ditemukan pada usia lebih muda, yaitu pada orang-orang yang mempunyai predisposisi atau faktor resiko genetik maupun kondisi tertentu seperti penyakit inflamasi usus kronik.¹ Jenis kelamin paling banyak adalah perempuan sebanyak 16 orang (59,3%) dan laki-laki sebanyak 11 orang

(40,7%). Jenis kelamin antara laki-laki dan perempuan tidak ditemukan perbedaan bermakna pada adenokarsinoma kolorektal dengan dan tanpa metastasis KGB.¹

Lokasi tumor pada penelitian ini paling banyak terdapat di kolon dan rektum yaitu masing-masing sebanyak 11 kasus (40,7%). Lokasi tumor menurut literatur sebelumnya tergantung pada beberapa faktor misalnya jenis kelamin dan angka kejadian adenokarsinoma kolorektal. Lokasi tumor pada rektum 50% lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan dan pada kolon 20% lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan pada perempuan. Data derajat diferensiasi tumor paling banyak adalah tumor dengan derajat diferensiasi baik yaitu sebanyak 22 kasus (81,5%) dan diikuti oleh tumor dengan derajat diferensiasi sedang sebanyak 11,1%. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa derajat diferensiasi terbanyak adalah tumor dengan derajat diferensiasi baik.^{1,9}

Tabel 2 menunjukkan persentase rerata ekspresi E-cadherin pada adenokarsinoma kolorektal dengan metastasis KGB adalah 42,08% dan tanpa metastasis KGB adalah 62,14%. Perbandingan rerata ekspresi E-cadherin pada kelompok tanpa metastasis lebih tinggi dibandingkan kelompok metastasis. Hasil uji statistik untuk melihat perbedaan ekspresi E-cadherin antara kelompok metastasis dan tanpa metastasis mendapatkan perbedaan yang bermakna ($p<0,05$). Ekspresi E-cadherin pada adenokarsinoma kolorektal dengan metastasis KGB lebih rendah dibandingkan dengan adenokarsinoma kolorektal tanpa metastasis. Ekspresi E-cadherin yang rendah menyebabkan kemampuan sel tumor untuk bermetastasis semakin tinggi. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa pada adenokarsinoma kolorektal terjadi penurunan E-cadherin yang menyebabkan invasi dan metastasis.^{7,10}

Metastasis merupakan proses pelepasan sel-sel tumor dari induknya di mana sel-sel tumor tersebut menembus membran basalis dan diangkat melalui aliran darah atau getah bening ke bagian tubuh lain yang jauh. Proses ini dibagi dalam 2 tahapan, yaitu invasi matriks ekstraseluler (ECM) dan kerusakan vaskuler, sehingga terjadi kolonisasi tumor di tempat lain.¹¹ E-cadherin merupakan glikoprotein transmembran pada permukaan sel yang berperan penting dalam hubungan antarsel, dan sel-sel dalam

jaringan. Sel dengan ekspresi molekul E-cadherin yang rendah, secara umum menyebabkan ikatan antara sel dan sekitarnya berkurang.¹² Penurunan level ekspresi E-cadherin telah dilaporkan beberapa studi menggunakan imunohistokimia pada keganasan sel epitel. Beberapa tipe tumor, termasuk adenokarsinoma kolorektal, terjadi penurunan ekspresi E-cadherin dan hal ini berhubungan dengan diferensiasi tumor dan menunjukkan korelasi dengan peningkatan metastasis jauh. Ekspresi E-cadherin pada membran sel tumor primer dan metastasis menunjukkan perbedaan bermakna. Ekspresi E-cadherin pada tumor primer lebih tinggi dibandingkan dengan tumor metastasis.¹³

Sel epitel kolorektal pada kripte secara normal menunjukkan ekspresi E-cadherin yang kuat di basolateral membran sel dan hal ini menunjukkan lokasi normal molekul adesi antar sel. Pola pengecetan E-cadherin pada pemeriksaan imunohistokimia tidak selalu menunjukkan kondisi fungsional protein ini pada beberapa sel kanker. Perubahan ekspresi mungkin tidak hanya disebabkan protein yang hilang sebagian atau total, tetapi juga karena redistribusi dari membran perifer ke sitoplasma sehingga protein tidak dapat berfungsi pada ikatan antar sel. Penelitian *cell lines* adenokarsinoma kolorektal pada manusia telah membuktikan bahwa terjadi penurunan E-cadherin yang diperiksa dengan imunofluoresen dan Elisa (*Enzyme-linked immunosorbent assay*), dan hasilnya tidak didapatkan molekul dari membran sel, tetapi penurunan jumlah E-cadherin tidak ditemukan pada pemeriksaan *Western Blotting*. Hal ini membuktikan bahwa penurunan E-cadherin tersebut tidak sebenarnya terjadi, dan fakta menunjukkan terjadi redistribusi sehingga E-cadherin permukaan tidak dapat berikatan dengan sitoskeleton. Penilaian ekspresi E-cadherin diperlukan beberapa metode yang dikombinasikan antara imunohistokimia, Western Blotting, Elisa dan imunofluoresen dan *Polymerase Chain Reaction* (PCR).¹⁴

Beberapa peneliti sebelumnya melaporkan ekspresi abnormal E-cadherin disebabkan mekanisme multipel yang meliputi mutasi atau delesi gen E-cadherin, mutasi gen β-catenin, represi transkripsional gen E-cadherin, misalnya hipermetilasi, penyusunan kembali kromatin pada regio promotor E cadherin.^{13,14}

Penurunan regulasi E-cadherin pada adenokarsinoma kolorektal jarang berhubungan

dengan mutasi gen E-cadherin. Penelitian terdahulu melaporkan mutasi E-cadherin yang tidak aktif pada 7% *cell lines* adenokarsinoma kolorektal, sehingga mutasi tersebut tidak banyak berperan. Penurunan regulasi E-cadherin sebagian besar dipengaruhi oleh hipermetilasi promotor yang menghasilkan represi transkripsional. Hal ini menyebabkan terjadi penurunan kemampuan sel untuk saling melekat satu dengan yang lain dan terjadi pelepasan tumor primer.¹⁵⁻¹⁷

Pemisahan diri sel satu dengan lainnya sering disebabkan oleh perubahan molekul adesi antar sel. E-cadherin dan merupakan molekul adhesi yang memerantara perlekatan epitel di jaringan sehingga sel-sel epitel tetap bersatu dan sinyal antarsel tetap tersalurkan. E-cadherin berikatan dengan β-catenin dan *actin cytoskeleton*. Beberapa tumor epitelial, meliputi adenokarsinoma kolon dan payudara terjadi penurunan regulasi E-cadherin. E-cadherin diikatkan pada sitoskeleton oleh catenin, protein di bawah membran plasma. *E-cadherin-catenin complex* ditemukan pada *adherens junction* atau *zonula adherens*. Fungsi normal E-cadherin tergantung pada ikatannya dengan catenin, jika ikatan tersebut mengalami gangguan maka dapat menyebabkan E-cadherin abnormal. Beberapa tumor dengan E-cadherin normal tetapi ekspresinya menurun disebabkan oleh adanya mutasi gen α-catenin.¹⁵

Terapi kanker dapat dilakukan dengan rekonstitusi ekspresi E-cadherin atau molekul *downstream* E-cadherin. Pada adenokarsinoma kolorektal terjadi hipermetilasi promotor CDH1.^{13,14} Hal ini dapat diterapi dengan *histone deacetylase inhibitors* dan *DNA-demethylating* yang dikombinasikan dengan kemoterapi konvensional, terutama untuk tumor stadium awal. *Histone deacetylase inhibitors* dan *DNA-demethylating* telah dilaporkan memiliki efek anti tumor dengan menghentikan pertumbuhan, apoptosis, dan diferensiasi sel kanker. E-cadherin berfungsi sebagai reseptor membran sel yang berhubungan dengan banyak *signalling molecules* yang terlibat dalam migrasi sel, invasi, dan proliferasi. Jalur genetik yang terlibat meliputi jalur Wnt, jalur FAK/Src, EGFR dan perubahan jalur genetik tersebut pada kanker dapat menjadi target terapi. E-cadherin *mutant* pada membran sel tidak dapat berikatan dengan *catenin complex* di sitoplasma sehingga terjadi internalisasi dan degradasi E-cadherin. Mekanis-

me *E-cadherin misfolding* dan *trafficking deregulation* tersebut dapat menjadi target terapi dengan menggunakan obat chaperones. Fungsi E-cadherin yang hilang menyebabkan sel menjadi lebih resisten terhadap stimuli apoptosis melalui aktivasi *Notch signalling*. Penggunaan obat DAPT secara efisien menghambat *Notch signalling* dan menghambat resistensi apoptosis pada sel dengan defisiensi E-cadherin.¹⁸

Tabel 3 menunjukkan persentase rerata ekspresi MMP-1 pada kelompok adenokarsinoma kolorektal dengan metastasis KGB adalah 60,77% dan tanpa metastasis KGB adalah 45,36%. Hasil uji statistik untuk melihat perbedaan ekspresi MMP-1 pada kelompok metastasis dan tanpa metastasis menggunakan uji T mendapatkan $p>0,05$. Hal ini diduga karena tidak ada perbedaan bermakna pada ekspresi MMP-1 kelompok metastasis dan tanpa metastasis. Meskipun demikian, rerata ekspresi MMP-1 pada adenokarsinoma kolorektal dengan metastasis KGB lebih tinggi dibandingkan kelompok tanpa metastasis. Ekspresi MMP-1 pada adenokarsinoma kolorektal dengan metastasis KGB mengalami peningkatan dibandingkan ekspresi MMP-1 pada adenokarsinoma kolorektal tanpa metastasis KGB meskipun tidak signifikan secara statistik. Beberapa studi terdahulu menyatakan bahwa MMP-1 memiliki peran dalam proses biologi adenokarsinoma kolorektal yaitu penting untuk prognosis dan perkembangan adenokarsinoma kolorektal, tetapi peran MMP-1 pada sel tumor yang bermetastasis ke KGB belum banyak dijelaskan. MMP-1 mungkin berperan dalam invasi tapi tidak berperan dalam metastasis KGB. Proses invasi diperankan MMP-1 sebagai enzim yang mendegradasi kolagen tipe I. Kolagen tipe I merupakan struktur stroma yang utama pada jaringan gastrointestinal. MMP-1 berperan aktif pada adenokarsinoma kolorektal dan beberapa tumor lain, misalnya kanker gaster, kanker payudara, karsinoma sel skuamous pada kepala dan leher, adenokarsinoma pankreas dan paru. Penelitian terdahulu melaporkan bahwa MMP-1 mengalami penurunan pada adenokarsinoma kolorektal dengan metastasis KGB dibandingkan dengan kelompok tanpa metastasis. Penelitian lain melaporkan MMP-1 berperan pada tumor dengan metastasis jauh, tetapi tidak menjadi penanda metastasis KGB.^{8,19}

Proses invasi terjadi melalui beberapa tahap, yaitu longgarnya ikatan antar sel yang

disebabkan oleh penurunan E-cadherin atau molekul adesi lain, dan degradasi membran basalis dan jaringan ikat interstitial, pengikatan tumor sel dengan *extracellular matrix* (ECM) dan migrasi sel tumor diperankan oleh MMP-1. Sel tumor mensekresi enzim proteolisis dan menginduksi sel stroma seperti fibroblas dan sel radang terutama *tumor associated macrofag* (TAM) untuk menghasilkan MMP. Famili protease terdiri dari MMP, cathepsin D, dan *urokinase plasminogen activator* yang semuanya berperan dalam invasi sel tumor. MMP-1 merupakan salah satu enzim yang dapat mendegradasi ECM khususnya kolagen tipe I. MMP-1 meregulasi invasi tumor, tidak hanya mengubah komponen *insoluble* membran basalis dan *interstitial matrix* tetapi juga melepaskan *ECM-sequestered growth factors*, misalnya perlcan sehingga meningkatkan pertumbuhan dan invasi sel tumor.^{8,20}

Matrix metalloproteinase-1 sering ditemukan pada tumor-tumor yang progresif. Hal ini menyebabkan MMP-1 tidak menjadi faktor yang berpengaruh pada stadium awal dari pembentukan tumor dan invasi, tetapi berperan efektif pada stadium lanjut dari suatu tumor. Penelitian ekspresi MMP-1 pada tumor primer dan tumor metastasis KGB menghasilkan tidak ada perbedaan ekspresi MMP-1 pada tumor primer dan tumor metastasis. Hal ini mungkin berhubungan dengan struktur stroma yang kompleks antara metastasis KGB dan *microenvironment* tumor.^{8,21}

Matrix metalloproteinase berperan dalam regulasi fungsi sel dan merupakan regulator yang kompleks dan memerlukan kontrol antara sel tumor dan sel *host*. Protein ini memiliki struktur, urutan homolog dan substrat yang mirip antara satu dengan yang lain. Tipe sel yang berbeda mengekspresikan MMP bervariasi pada proses perkembangan tumor. MMP memiliki peran yang berbeda dan kadang berlawanan tergantung pada asal sel, lokasi jaringan dan tahapan evolusi kanker.²¹

Matrix metalloproteinase dapat dideteksi tidak hanya dengan pemeriksaan imunohistokimia, tetapi bisa juga dengan *Western blot analysis*, ELISA dan *Real Reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR). Masing-masing pemeriksaan memiliki kelebihan dan kekurangan sehingga perlu dikombinasikan. Imunohistokimia memiliki kelebihan harga yang lebih murah dibanding yang lain dan dapat

memeriksa ekspresi MMP pada struktur jaringan yang utuh sehingga ekspresi pada struktur sel tampak jelas.²⁰

Hubungan antara ekspresi E-cadherin dan MMP-1 pada adenokarsinoma kolorektal diuji secara statistik dengan uji korelasi Spearman. Hasil analisis tersebut menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi E-cadherin dan MMP-1. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa E-cadherin dapat menyebabkan penurunan regulasi MMP pada tumor bronkus dengan tingkat invasi yang tinggi. Hubungan E-cadherin dan MMP-1 tersebut melalui jalur β -catenin/TCF. B-catenin tidak berikatan dengan E-cadherin berarti β -catenin bertranslokasi di inti dan berikatan dengan *transcription factor of the Lef* (TCF) yang menginduksi aktivasi gen pertumbuhan tumor, seperti c-myc, cyclin D1, fibronectin, slug, CD44 dan MMP. E-cadherin berikatan dengan β -catenin, maka akan menurunkan aktivitas transkripsi β -catenin sehingga MMP-1 juga akan menurun.²²

Bagian terpenting dari proses invasi adalah degradasi membran basalis dan matriks ekstraseluler. Membran basalis merupakan *barier* penting. Kerusakan membran basalis merupakan prediksi utama metastasis tumor. Kolagen tipe I merupakan komponen utama membran basalis dan matriks ekstrasel. Peran tersebut dapat dilakukan secara sinergi antar E-cadherin dan MMP-1. Kompleks E-cadherin/catenin dan peningkatan MMP-1 sering terlibat dalam sel epitel dan diperlukan untuk proses invasi.^{1,15}

E-cadherin berfungsi sebagai penekan tumor, penurunan E-cadherin menunjukkan adanya *down regulation* E-cadherin dan menjelaskan adanya resiko tinggi terjadinya metastasis pada kelenjar getah bening dan metastasis jauh. Demikian juga dengan MMP-1 yang dapat meningkatkan invasi sel tumor. Meskipun demikian, pada penelitian ini tidak didapatkan korelasi antara E-cadherin dan MMP-1. Hal ini disebabkan interaksi antara E-cadherin dan *behaviour* adenokarsinoma kolorektal cukup rumit. Molekul adesi sel lain seperti CD44, nm23 dan catenin juga mempunyai pengaruh kuat terhadap ekspresi E-cadherin. Regulasi MMP-1 juga melibatkan protein lain, misalnya *Tissue Inhibitors of Metalloproteinase* (TIMP), TAM dan *microenvironment* tumor.^{14,21}

KESIMPULAN

Ekspresi E-cadherin dapat menunjukkan adanya metastasis KGB pada adenokarsinoma kolorektal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, Ilyas M, Morreau H. Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT, Jaffe ES, Lakhani SR, Ohgaki H. World Health Organization Classification of Tumour of the digestive system. Lyon: IARC; 2010.
2. Departemen Kesehatan. Survei Kesehatan Nasional: Laporan Studi Mortalitas 2001. Jakarta: Depkes RI; 2002.
3. Zahari A. Deteksi dan diagnose dini kanker kolon dan rectum. Majalah Kedokteran Andalas. 2002; 26: 63-70.
4. Hayashida Y, Honda K, Idogawa M, Ino Y, Ono M, Tsuchida A, et al. E-cadherin regulates the association between-catenin and actinin-4. Cancer Res. 2005; 65: 8836-44.
5. Baker AH, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological action and therapeutic opportunities. J Cell Sci. 2002; 3719-25.
6. Gomes EG, Juka MJ, Menezes HL, Nunes BL, Costa H, Lima FO, et al. Correlation between the immunohistochemical expressions of MMP-1, MMP-7, and VEGF and prognostic factors in colorectal adenocarcinoma. Acta Cirurgica Brasileira. 2009; 24: 303-9.
7. He X, Chen Z, Jia M, Zhao X. Downregulated E-cadherin expression indicates worse prognosis in Asian patients with colorectal cancer: Evidence from Meta-Analysis. Plos One. 2013; 8: 1-8.
8. Meteoglu I, Erdogan IH, Tuncyurek P, Coskun A, Culhaci N, Erkus M, et al. Nuclear Factor Kappa B, Matrix Metalloproteinase-1, p53, and Ki-67 expressions in the primary tumors and the lymph node metastases of colorectal cancer cases. Gastroenterol Res Prac. 2015; 2015: 1-9.
9. Umekita Y, Souda M And Yoshida H. Expression of Maspin in Colorectal Cancer. in vivo. 2006; 20: 797-800.
10. Seo KJ, Kim M, Kim J. Prognostic implications of adhesion molecule expression in colorectal cancer. Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8: 4148-57.

11. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia in Robin and Cotran Pathologic Basic of Disease, 8th ed, Philadelphia: Elsevier In; 2010.
12. Liotta LA, Kohn AC. Invasion and Metastases. In: Cancer Medicine. 2nd ed. London: BC Becker Inc; 2003.
13. Elzagheid A, Algars A, Bendaraf R, Lamlum H, Ristamaki R, Collan Y, et al. E-cadherin expression pattern in primary colorectal carcinomas and their metastases reflects disease outcome. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 4304-9.
14. Tsanou E, Peschos D, Batistatou A, Charalabopoulos A, Charalabopoulos K. The E-cadherin adhesion molecule and colorectal cancer. A global literature approach. *Anticancer Res.* 2008; 28: 3815-26.
15. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. The Gastrointestinal Tract. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2010.
16. Efstathiou JA, Wheeler JM, Kim HC, Beck NE, Karayannakis AJ, Mortensen NJ. Mutated epithelial cadherin is associated with increased tumorigenicity and loss of adhesion and of responsiveness to the motogenic trefoil factor 2 in colon carcinoma cells. *Proc. Natl. 1999;* 96: 2316-21.
17. Andl CD, Farnol BB, Okawa T, Bowser M, Takaoka M, Nakagawa H. Coordinated functions of E-cadherin and Transforming Growth Factor B Receptor II in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 2006; 66: 9878-85.
18. Carneiro P, Figueiredo J, Carrico RB, Fernandes MS, Carvalho J, Oliveira C, et al. Therapeutic targets associated to E-cadherin dysfunction in gastric cancer. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2013; 17: 1186-1201.
19. Lima JM, Souza LG, Silva ID, Forones NM. E-cadherin and metalloproteinase-1 and -7 polymorphisms in colorectal cancer. *Int J Biol Marker.* 2009; 24: 99-106.
20. Roy R, Yang J, Moses MA. Matrix Metalloproteinases As Novel Biomarkers and Potential Therapeutic Targets in Human Cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5287-97.
21. Noel A, Jost M, Maquoi E. Matrix metalloproteinases at cancer tumor-host interface. In: Park WC, editors. *Groupe Interdisciplinaire de Genoproteomique Appliquee.* Belgium 2008: Seminar in cell and developmental Biology; 2007 Jun 6; Liege. Belgium. Philadelphia: Elsevier; 2008.
22. Raby BN, Gilles C, Polette M, Catusse CM, Bonnet NI, Puchelle E, et al. E-Cadherin Mediates MMP Down-Regulation in Highly Invasive Bronchial Tumor Cells. *Am J Pathol.* 2003; 163: 653-61.