

Gambaran Immunoekspresi Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) pada Lesi-lesi Prakanker dan Karsinoma Serviks Invansif

Jessy Chrestella, M. Nadjib D. Lubis, Soekimin. A.H Wibisono
*Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
Medan*

ABSTRAK

Latar Belakang

Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) merupakan enzim proteolitik yang diduga berperan penting dalam proses progresifitas lesi prakanker menjadi kanker serviks. Kadar MMP-9 yang tinggi akan menyebabkan proses degradasi jaringan serviks menjadi lebih cepat dan mempermudah proses invasi sel kanker. Penelitian ini mengevaluasi level immunoekspresi dari MMP-9 secara immunohistokimia pada berbagai spektrum lesi prakanker dan lesi karsinoma serviks invasif.

Bahan dan Cara

Lima puluh sampel jaringan serviks dibagi dalam tiga kelompok yaitu lesi prakanker *Low grade Squamous Intraepithelial Lesion* (LGSIL), lesi prakanker *High Grade Squamous Intraepithelial Lesion* (HGSIL), dan lesi karsinoma invasif. Sampel akan dievaluasi intensitas dan kuantitas ekspresi immunohistokimia MMP-9, kemudian diamati dan dianalisa dengan uji korelasi Spearman.

Hasil

Jumlah sel yang terwarnai diffuse pada stroma serviks ditemukan pada 23 (46 %) kasus, 12 (26%) kasus pada karsinoma invasif dan 9 (18%) kasus HGSIL. Stroma pada lesi LGSIL lebih banyak yang tidak menampilkan IHK MMP-9. Pada stroma neoplasia intraepitel dan karsinoma invasif serviks ditemukan korelasi positif dan signifikan dengan ekspresi immunohistokimia MMP-9 baik dari segi intensitas pewarnaan maupun jumlah sel yang positif terwarnai.

Kesimpulan

Semakin tinggi nilai positif ekspresi immunohistokimia MMP-9 yang dinilai berdasarkan intensitas dan kuantitas, semakin tinggi derajat keparahan lesi neoplasia serviks. Peningkatan ekspresi immunohistokimia MMP-9 berperan penting dalam proses karsinogenesis tumor serviks.

Kata kunci : Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9), LGSIL, HGSIL, Karsinoma serviks invasif, Immunohistokimia.

ABSTRACT

Background

Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) is a proteolysis enzyme that assumed to have an important role in cervical carcinogenesis. Higher MMP-9 level will promote cervical stromal tissue degradation and cancer cells invasion. This study was done to evaluate the immune expression level of MMP-9 by immunohistochemistry on different precancerous lesions and invasive cervical carcinoma.

Material and Method

Fifty cervical tissues were divided into three groups of Low grade Squamous Intraepithelial Lesion (LGSIL), High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HGSIL), and invasive cervical carcinoma. Sample will be evaluated its intensity and quantities immunohistochemistry expression of MMP-9, then to be observed and analyzed with Spearman correlation.

Result

Diffusely and intensely stained stromal cells found in 23 (46%) cases that were 12 (26%) cases in invasive carcinoma and 9 (18%) cases in HGSIL. Stromal cells in LGSIL mostly showed negative immune expression of MMP-9. This study showed statistically significant correlation between histopathologically diagnosed lesions with MMP-9 immune expression in stromal cells of precancerous lesions and invasive carcinoma.

Conclusion

The higher positively of immunohistochemistry expression of MMP-9, the more severe level of neoplastic cervical lesions. Immunohistochemistry expression of MMP-9 played an important role in the cervical tumors carcinogenesis.

Keywords : Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9), LGSIL, HGSIL, invasive cervical cancer, immunohistochemistry.

PENDAHULUAN

Proses karsinogenesis epitel serviks merupakan suatu proses tunggal yang berkesinambungan, yang sering membutuhkan waktu bertahun-tahun untuk terjadinya perubahan dari suatu lesi prakanker serviks menjadi kanker invasif. Kapan dan bagaimana lesi prakanker mulai mengadakan invasif terhadap stroma serviks masih mengundang beberapa pertanyaan.¹⁻⁴

Sampai saat ini dikenal teori proteolitik atau lisisnya membran basalis. Teori ini berdasarkan pada observasi bahwa membran sel neoplastik tidak mempunyai kontrol terhadap sistem adaptasi enzim, terutama pada enzim yang pada kondisi normal tidak ditemukan pada daerah lesi tersebut. Menurut teori ini, sel-sel neoplastik bersifat invasif karena memperoleh kemampuan menghasilkan enzim proteolitik pada jaringan yang dilalui. Membran basalis terdiri dari kolagen tipe IV, laminin dan proteoglikan yang mudah terurai karena adanya enzim lisis tersebut, sehingga mempermudah perubahan sel neoplastik dari karsinoma insitu menjadi invasif.⁵⁻⁸

Matrix metalloproteinase (MMP) merupakan sekelompok enzim litik yang diduga berperan dalam proses karsinogenesis sel epitel termasuk epitel serviks. Di antara banyak enzim litik famili matrixine ini, tipe IV kollagenase yang disebut sebagai gelatinase merupakan tipe matrixine yang memiliki aktivitas degradasi kollagen tertinggi.⁹⁻¹²

Gelatinase atau kollagenase tipe IV (MMP-2 dan MMP-9) memiliki kemampuan untuk mendegradasi kollagen tipe IV dari lamina basalis membran basal. Mereka juga memiliki kemampuan tinggi dalam proses gelatinolitik yang mendegradasi kollagen, fibronektin dan elastin. Lebih lanjut, diantara tipe IV kollagenase ini, ternyata MMP-9 memiliki peran terpenting dan paling berkaitan dengan progresifitas suatu tumor.⁹⁻¹²

Kadar MMP-9 yang tinggi akan menyebabkan: (1) proses degradasi jaringan serviks; (2) peningkatan kemampuan sel untuk melakukan penetrasi membran basalis dan regio subendothelia; (3) menginvasi stroma, kelenjar limfatik dan atau pembuluh darah.^{9,13,14}

Peneliti terdahulu mengatakan bahwa ekspresi MMP-2 pada grup karsinoma serviks lebih kuat dibandingkan dengan grup lesi prakanker serviks.^{11,15,22} Sedang peneliti lain membuktikan bahwa kadar MMP-2 pada karsinoma

serviks invasif peningkatan bermakna dibanding dengan kelompok CIN III.^{13,15}

Dalam penelitian ini, peneliti ingin melakukan evaluasi secara kuantitatif ekspresi MMP-9 dengan teknik imunohistokimia pada berbagai spektrum lesi prakanker dan kanker serviks. Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai prognosis dalam perkembangan kanker serviks serta memberikan sumbangsih dalam usaha preventif dan kuratif dari lesi prakanker serviks dan penanganan kanker serviks.

BAHAN DAN CARA

Sampel jaringan serviks dari 50 blok parafin berasal dari Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran USU Medan dan Instalasi Patologi Anatomi RSUP Adam Malik Medan, di bagi dalam tiga kelompok yaitu 16 sample LGSIL (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion/CIN I); 17 sampel HGSIL (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion/CIN I) dan 17 sampel karsinoma skuamous serviks invasif. Semua Blok parafin dipotong setebal 4 µm menggunakan mikrotom dan dievaluasi ekspresi imunohistokimia MMP-9 (Dako, pengenceran 1 : 20) dengan metode *Envision plus Dual Link System* dari Dako. Tampilan pulasan dikatakan ekspresi positif bila ditemukan warna coklat pada sitoplasma sel epitel ataupun stroma. Penilaian dilakukan terhadap intensitas warna (+1, +2 dan +3) dan kuantitas sel yang positif terwarnai (fokal atau diffuse). Penelitian ini menggunakan metode observasional dengan pendekatan *cross sectional* dan diuji statistik dengan Korelasi Spearman.

HASIL

Perincian karakteristik dari 50 sampel tersebut adalah sebagai berikut :

Tabel 1 menunjukkan skor intensitas imunohistokimia MMP-9 pada epitel lebih banyak yang lemah pada 17 (34%) kasus, dengan skor kuantitas pada epitel kebanyakan diffuse pada 25 (50%) kasus. Skor intensitas IHK MMP-9 yang kuat pada stroma ditemukan pada 7 (14%) kasus, dengan tampilan diffuse pada 23 (46%) kasus.

Usia rata-rata penderita lesi prakanker dan lesi kanker invasif yang ikut dalam penelitian ini adalah 40.28 tahun, dengan usia yang paling muda adalah 24 dan yang paling tua adalah 57 tahun.

Tabel 1. Distribusi karakteristik penderita lesi prakan-
ker dan kanker serviks invasif.

Karakteristik	Parameter	n	%
Pap Smear	Pap I	2	4,0
	Pap II	29	58,0
	Pap III	14	28,0
	Pap IV	5	10,0
Jumlah		50	100,0
Specimen	LEEP	10	20,0
	Biopsi	32	64,0
	TAH	8	16,0
Jumlah		50	100,0
Histopatologi	LGSIL	12	24,0
	LGSIL + radang	4	8,0
	HGSIL	11	22,0
	HGSIL + radang	6	12,0
	Ca Invasif	11	22,0
	Ca Invasif + metastase	6	12,0
Jumlah		50	100,0
Skor intensitas epitel	Negatif	7	14,0
	Lemah	17	34,0
	Sedang	13	26,0
	Kuat	13	26,0
Jumlah		50	100,0
Skor kuantitas epitel	Negatif	7	14,0
	Fokal	18	36,0
	Diffuse	25	50,0
Jumlah		50	100,0
Skor intensitas stroma	Negatif	1	30,0
	Lemah	17	34,0
	Sedang	11	22,0
	Kuat	7	14,0
Jumlah		50	100,0
Skor kuantitas stroma	Negatif	15	30,0
	Fokal	12	24,0
	Diffuse	23	46,0
Jumlah		50	100,0
Umur			
n = 50 Mean = 40,28 SD = 9,17			
Minimum = 24 Maksimum = 57			
Range Umur			
21-30		11	22,0
31-40		14	28,0
41-50		16	32,0
51-60		9	18,0
Jumlah		50	100,0

Tabel 2. Gambaran histopatologi terhadap skor intensitas epitel.

Histopatologi	Skor Intensitas Epitel				Jumlah n (%)
	Negatif	Lemah	Sedang	Kuat	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
LGSIL	3 (6,0)	7 (14,0)	2 (4,0)	0 (0,0)	12 (24,0)
LGSIL+radang	0 (0,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	4 (8,0)
HGSIL	2 (4,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	6 (12,0)	11 (22,0)
HGSIL+radang	0 (0,0)	2 (4,0)	4 (8,0)	0 (0,0)	6 (12,0)
Ca Invasif	1 (2,0)	1 (2,0)	4 (8,0)	5 (10,0)	11 (22,0)
Ca Invasif + metastase	1 (2,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	6 (12,0)
Jumlah	7 (14,0)	17 (34,0)	13 (26,0)	13 (26,0)	50 (100,0)

Tabel 2 menunjukkan pada sediaan LGSIL ditemukan 9 (18%) kasus dengan intensitas imunohistokimia MMP-9 yang lemah pada sel epitel serviks. Sedangkan untuk sediaan HGSIL dan karsinoma invasif, intensitas pewarnaan IHC MMP-9 pada epitel ditemukan cukup banyak yang kuat yaitu 12 (22%) kasus. Pada kelompok LGSIL ditemukan satu (2%) kasus yang terpulas dengan kuat yang diduga karena adanya peradangan yang prominen dan luas.

Tabel 3. Gambaran histopatologi terhadap skor kuantitas epitel.

Histopatologi	Skor Kuantitas Epitel			Jumlah n (%)	
	Negatif	Fokal	Diffuse		
	n (%)	n (%)	n (%)		
LGSIL	3 (6,0)	6 (12,0)	3 (6,0)	12	(24,0)
LGSIL + Radang	0 (0,0)	1 (2,0)	3 (6,0)	4	(8,0)
HGSIL	2 (4,0)	2 (4,0)	7 (14,0)	11	(22,0)
HGSIL + radang	0 (0,0)	3 (6,0)	3 (6,0)	6	(12,0)
Ca Invasif	1 (2,0)	3 (6,0)	7 (14,0)	11	(22,0)
Ca Invasif + Metastase	1 (2,0)	3 (6,0)	2 (4,0)	6	(12,0)
Jumlah	7 (14,0)	18 (36,0)	25 (50,0)	50	(100,0)

Tabel 3 menunjukkan Skor kuantitas IHC pada epitel ditemukan 25 (50%) kasus terpulas secara difus, sedangkan 18 (36%) kasus terpulas fokal dan 7 (4%) kasus negatif.

Tabel 4. Hubungan histopatologik, skor intensitas dan skor kuantitas pitel serviks.

Variabel yang dihubungkan	n	r	p
Histopatologi dengan Skor Intensitas Epitel	50	0,266	0,062
Histopatologi dengan Skor Kuantitas Epitel	50	0,129	0,373
Skor Kuantitas Epitel dengan Skor Intensitas Epitel	50	0,556	0,0001*

Keterangan : Uji Korelasi Spearman * Signifikan (p<0,05)

Dari tabel 4. kita dapat melihat hubungan antara lesi histopatologik yang telah didiagnosa sebelumnya dengan skor intensitas dan kuantitas pada epitel. Uji korelasi Spearman menunjukkan hubungan yang tidak signifikan. Sedangkan tampilan skor kuantitas epitel menunjukkan hubungan positif yang signifikan (r=0,556; p<0,05) dengan skor intensitas tampilan IHK MMP-9. Artinya semakin banyak sel yang terwarnai dengan difus, semakin kuat intensitas tampilan imunohistokimianya.

Tabel 5. Gambaran histopatologik terhadap skor intensitas stroma.

Histopatologi	Skor Intensitas Stroma				Jumlah n (%)
	Negatif n (%)	Lemah n (%)	Sedang n (%)	Kuat n (%)	
LGSIL	9 (18,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	12 (24,0)
LGSIL+radang	1 (2,0)	2 (4,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	4 (8,0)
HGSIL	0 (0,0)	5 (10,0)	4 (8,0)	2 (4,0)	11 (22,0)
HGSIL+radang	2 (4,0)	4 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (12,0)
Ca Invasif	2 (4,0)	1 (2,0)	4 (8,0)	4 (8,0)	11 (22,0)
Ca Invasif + metastase	1 (2,0)	3 (6,0)	2 (4,0)	0 (0,0)	6 (12,0)
Jumlah	15(30,0)	17(34,0)	11(22,0)	7 (14,0)	50(100,0)

Tabel 5 memperlihatkan gambaran histopatologik terhadap skor intensitas yang tertampil pada stroma jaringan serviks. Stroma pada lesi LGSIL lebih banyak yang tidak menampilkan IHK MMP-9 9 (18%) kasus atau hanya 4 (8%) kasus yang menampilkan pulasan dengan intensitas lemah. Hanya 1 (4%) kasus LGSIL yang disertai radang prominen yang menampilkan ekspresi kuat. Sedangkan untuk lesi HGSIL tampilan terbanyak ditemukan dengan intensitas lemah 5 (10%) kasus diikuti dengan intensitas sedang 4

(8%) kasus. Hanya 2 (4%) kasus yang tertampil dengan intensitas kuat. Kasus karsinoma invasif lebih terdistribusi mulai dari tampilan negatif sampai tampilan terbanyak pada intensitas sedang dijumpai pada 6 (12%) kasus. Tampilan MMP-9 ditemukan positif pada 5 (10%) kasus karsinoma invasif yang telah mengalami metastasis vaskuler maupun organik.

Tabel 6. Gambaran histopatologik terhadap skor kuantitas stroma.

Histopatologik	Skor Kuantitas Stroma			Jumlah n (%)
	Negatif n (%)	Fokal n (%)	Difus n (%)	
LGSIL	9(18,0)	2(4,0)	1(2,0)	12(24,0)
LGSIL+radang	1(2,0)	2(4,0)	1(2,0)	4(8,0)
HGSIL	0(0,0)	5(10,0)	6(12,0)	11(22,0)
HGSIL+radang	2(4,0)	1(2,0)	3(6,0)	6(12,0)
Ca Invasif	2(4,0)	1(2,0)	8(16,0)	11(22,0)
Ca Invasif + metastase	1(2,0)	1(2,0)	4(8,0)	6(12,0)
Jumlah	15(30,0)	12(24,0)	23(46,0)	50(100,0)

Jumlah sel yang terwarnai positif difus pada stroma serviks dapat ditemukan pada 23 (46%) kasus, diantaranya 12 (24%) kasus pada karsinoma invasif dan 9 (18%) kasus pada lesi neoplasia intraepitel sedang-berat (HGSIL). Ekspresi fokal pada stroma dijumpai pada 12 (24%) kasus, dengan 6 (12%) kasus diantaranya dari kelompok HGSIL dan 2 (4%) kasus pada Karsinoma invasif.

Tabel 7. Hubungan histopatologik, skor intensitas dan skor kuantitas stroma serviks.

Variabel yang dihubungkan	N	r	P
Histopatologik dengan Skor Intensitas Stroma	50	0,378	0,007*
Histopatologik dengan Skor Kuantitas Stroma	50	0,471	0,001*
Skor Kuantitas Stroma dengan Skor Intensitas Stroma	50	0,736	0,0001*
Variabel yang dihubungkan	n	r	P
Histopatologik dengan Skor Intensitas Stroma	50	0,378	0,007*
Histopatologik dengan Skor Kuantitas Stroma	50	0,471	0,001*
Skor Kuantitas Stroma Dengan Skor Intensitas Stroma	50	0,736	0,0001*

Keterangan : Uji Korelasi Spearman * Signifikan (p<0,05)

Dengan menggunakan uji korelasi Spearman bahwa pada stroma lesi neoplasia intra epitel dan karsinoma invasif serviks ditemukan adanya hubungan yang positif dan signifikan antara intensitas pulasan dengan jumlah sel yang positif terwarnai ($p < 0.05$).

Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan adanya korelasi antara ekspresi MMP dengan adanya kanker serviks yang telah bermetastasis.¹⁴

Hal yang sama diperoleh pula untuk hubungan antara skor kuantitas pulasan pada stroma dengan skor intensitasnya. Terdapat hubungan positif yang signifikan ($p < 0.05$) dimana artinya semakin tinggi skor kuantitas atau jumlah sel stroma yang terwarnai positif dengan IHK MMP-9, semakin tinggi pula tingkat intensitas warnanya.

PEMBAHASAN

Lesi prakanker serviks dan kanker serviks invasif merupakan suatu penyakit keganasan yang memiliki pola penyebaran dan perjalanan penyakit yang cukup jelas. Pola penyebaran per kontinuitas ke organ-organ sekitar serviks uteri akan menentukan derajat keparahan/stadium kanker serviks. Penetrasi jaringan ini membutuhkan enzim proteolitik, dimana famili matriks metalloproteinase diperkirakan mempunyai peran penting dalam mekanisme metastasis kanker serviks ke jaringan sekitarnya.^{2,6,14,16}

Matrix Metalloproteinase (MMP) berperan penting dalam proses karsinogenesis dan invasi sel tumor menembus membran basal menuju stroma dan metastasis. Overekspresi imunohistokimia MMP-9 sebagai salah satu famili enzim MMP, terlihat bergradasi pada lesi LGSIL, HGSIL dan karsinoma serviks invasif. Hal ini terlihat dari hasil penelitian ini dimana sel stroma fibrous dan sebagian sel-sel epitel tumor terpulas positif pada sitoplasmanya dengan derajat intensitas dan kuantitas yang berbeda. Penelitian ini menunjukkan bahwa enzim proteolitik MMP-9 sangat berperan dalam berbagai tingkatan lesi prakanker dan kanker serviks.^{11,12,14,15,17}

Tabel 2 menunjukkan adanya peningkatan intensitas pewarnaan IHK MMP-9 seiring dengan bertambahnya derajat keparahan penyakit pada lesi prakanker LGSIL dan HGSIL serta karsinoma invasif, walaupun secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Dengan demikian pada penelitian ini didapati tidak ada hubungan antara derajat keparahan

neoplasia intraepithelial dan karsinoma serviks invasif dengan tampilan ekspresi imunohistokimia MMP-9 pada epitel serviks. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa adanya hubungan positif berarti bahwa semakin tinggi intensitas dan kuantitas ekspresi enzim MMP-9, semakin tinggi pula tingkat keparahan neoplasia intraepitel dan karsinoma invasif pada serviks.¹³ Penelitian lain menyatakan bahwa pada lesi prakanker serviks HGSIL, dimana belum terjadi penetrasi sel kanker yang menembus membran basal, terdapat aktifitas MMP-9 yang cukup kuat pada stroma serviks. Hal ini menjelaskan bahwa diperlukan peran MMP-9 terlebih dahulu, untuk melakukan proses litik jaringan ikat dan stroma serviks, sebelum proses penetrasi sel kanker berlangsung.^{10,17,18}

Tabel 1 menunjukkan bahwa pulasan IHK MMP-9 dapat digunakan untuk membaca gambaran sitologi atau histopatologi HGSIL yang meragukan atau kecenderungan keganasan dimana HGSIL dengan pewarnaan IHK MMP-9 yang kuat diperkirakan akan memiliki waktu lebih singkat untuk menjadi kanker serviks invasif. Penelitian ini didukung oleh penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa HGSIL cenderung untuk memiliki proses mikroinvasi lebih banyak dibandingkan lesi LGSIL. Peranan IHK MMP9 dalam hal ini adalah untuk mengenal lebih dini lesi prakanker mana yang akan memberikan intensitas pewarnaan yang lebih kuat, dengan demikian dapat mendahului proses pembacaan histopatologi konvensional dalam mengenal proses malignansi pada jaringan serviks tersebut.^{9,19} Sedang penelitian lain menyatakan bahwa dapat dibedakan antara lesi HGSIL/LGSIL dengan atau tanpa proses radang. Sel displastik atau kanker mengeluarkan lebih banyak enzim proteolitik MMP-9. Enzim ini cenderung berperan sebagai *inflammatory cells chemotractant*, sehingga akan mengundang lebih banyak sel radang ke sekitar proses lesi prakanker dan kanker serviks.^{11,13,15}

Tabel 4 dan 7 menunjukkan bahwa Lesi HGSIL dan LGSIL yang disertai proses radang secara konsisten memberi gambaran pewarnaan IHK MMP9 yang jelas lebih intens dibandingkan dengan lesi HGSIL atau LGSIL tanpa proses radang. Hal ini harus dicermati dalam pembacaan histopatologi jaringan, di mana jaringan HGSIL atau LGSIL dengan proses radang sebaiknya dilakukan pemeriksaan lanjutan dengan IHK, sehingga dapat dibedakan apakah radang tersebut hanya berupa proses inflamasi

akibat infeksi lokal atau merupakan tanda aktifitas enzim proteolitik. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa MMP-9 berperan pada proses inflamasi keganasan yang diduga berkaitan dengan prognosis buruk penderita kanker.^{9,13,17}

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang bermakna dan positif antara derajat keparahan lesi neoplasia serviks dengan tingkat positivitas dan luas immunoekspresi MMP-9 pada stroma fibrous tumor, namun pada sel epitel pelapis serviks, tidak ada hubungan bermakna. Terdapat hubungan yang signifikan positif antara jumlah sel yang terpulas imunohistokimia MMP-9 dengan intensitas positivitas sel baik pada epitel maupun sel stroma serviks. Ekspresi IHK MMP-9 pada sel stroma serviks dapat membedakan lesi-lesi neoplasia prakanker yang derajat rendah dengan derajat tinggi dan bahkan dengan karsinoma serviks invasif. Semakin tinggi derajat keparahan lesi neoplasia serviks, semakin tinggi positivitas MMP-9 yang dinilai berdasarkan intensitas dan kuantitasnya. Peningkatan ekspresi MMP-9 juga berperan penting dalam proses karsinogenesis tumor serviks.

DAFTAR PUSTAKA

1. Edianto D. Kanker Serviks. Dalam : Aziz F, Andrijono, Saifuddin AB, editor. Buku Acuan National: Onkologi Ginekologi. Cetakan pertama. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 2006; 442-54.
2. Rosai J. Rosai and Ackerman's: Surgical Pathology. 9th ed. Vol 2. Philadelphia: Mosby. 2004; 1523-51.
3. Putra AD, Moegni EM. Lesi Prakanker Serviks. Dalam : Aziz F, Andrijono, Saifuddin AB, editor. Buku Acuan Nasional : Onkologi Ginekologi. Cetakan pertama. Jakarta : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 2006; 399-412.
4. Hacker NF. Cervical Cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Practical Gynecologic Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005; 337-86.
5. Bertelsen BI. Uterine Cervical Neoplasia: Aspects of biology and pathology. The Gade Institute Section for Pathology University of Bergen and Department of Pathology The Gade Institute Haukeland University Hospital The Gade Institute University of Bergen.
6. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscick AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. CA Cancer J Clin. 2002;52:342-62.
7. Crum CP, Rose PG. Cervical Squamous Neoplasia. In : Crum CP, Lee KR editor. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. Philadelphia : Elsevier Saunders, Inc. 2006;267-344.
8. Rundhaug JE. Matrix Metalloproteinases, Angiogenesis, and Cancer. Clin. Cancer Res. 2003;9:551-4.
9. Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. Cancers of the Cervix, Vagina and Vulva. In : DeVita VT, Hellman S, et al editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Book II. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005;1295-1317.
10. Giraudo E, Inoue M, Hanahan D. An aminobisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis. J Clin Invest. 2004;114:23-633.
11. Lee MH, Murphy G. Matrix Metalloproteinases at a Glance. J Cell Sci. 2004;117:4015-6.
12. Blain E, Curtis C. The Impact of Proteinases on Matrix Biology. Int. J. Exp. Path. 2003;84:A1-A21.
13. Gaiotto MAM, Focchi J, Ribalta JLC, Stavale JN, et al. Comparative Study of MMP-2 (Matrix Metalloproteinase 2) Immune Expression in normal Uterine Cervix, Intraepithelial Neoplasias, and Squamous Cells Cervical Carcinoma. AmJ ObsGyn 2004;190:1278-82.
14. Wells M, Ostor AG, Crum CP, Franschesci S, et al. Epithelial Tumors of the Uterine Cervix. In : Tavasolli FA, Devilee P, Editors. Pathology and Genetics of Tumours. of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours. Lyon : WHO IARC Press.2003;259-71.
15. Goodsell DS. The Molecular Perspective: Matrix Metalloproteinase 2. The Oncologist, December 1999;4:509-11.
16. Jones L, Ghaneh P, Humphreys M, Neoptolemos JP. The Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in the Treatment of Pancreatic Cancer. Annals New York Academy of Sciences. 288-

307. Zugibe FT. Diagnostic Histochemistry. St. Louis: CV Mosby Company. 1970;103.
17. Roomi MW, Ivanov V, Niedzwiecki A, Rath A. Suppression of MMP Expression and Invasion of Human Cervical Cancer Cell lines Hela and DoTc2 4510 by Nutrients. Presented at: 44th Annual Meeting of the Society of Toxicology, New Orleans, March 6-10, 2005.
18. Decock J, Paridaens R, Ye S. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases in lung, breast and colorectal cancer. *Clin Genet* 2008;73:197-21.
19. Campion MJ. Preinvasive Disease. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Practical Gynecologic Oncology. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005;265-310.