

Hubungan antara Ekspresi MMP-2, C-erbB-2 (HER-2/neu), dan Derajat Keganasan Histologik Karsinoma Endometrium dengan Kedalaman Invasi Miometrium

Resti Arania, Budiningsih Siregar, Esti Dwi Sabarati

*Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Jakarta*

ABSTRAK

Latar belakang

Kedalaman invasi miometrium pada karsinoma endometrium penting dalam menentukan stadium dan prognosis. Saat ini telah banyak ditemukan faktor prognostik yang berhubungan dengan perubahan molekuler pada karsinogenesis, antara lain *Matrix metalloproteinase-2* (MMP-2) yang merupakan enzim proteolitik yang berperan dalam degradasi matriks ekstrasel pada proses invasi dan c-erbB2, suatu reseptor faktor pertumbuhan yang bila ekspresinya meningkat berhubungan dengan prognosis buruk dan derajat keganasan histologik tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi MMP-2, c-erbB2 dan derajat keganasan histologik dengan kedalaman invasi miometrium pada karsinoma endometrium.

Cara

Dilakukan studi retrospektif potong lintang terhadap 28 spesimen hasil operasi karsinoma operabel di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSUPNCM dalam kurun waktu 2002-2008. Dilakukan pemeriksaan ulang preparat HE untuk menilai jenis histologik, derajat keganasan dan kedalaman invasi Ekspresi MMP-2 dan c-erbB2 dinilai dari pulasan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal. Hasilnya dibandingkan menurut kedalaman invasi dan hubungan antar variabel.

Hasil dan diskusi

Terdapat hubungan yang bermakna antara derajat keganasan histologik dengan kedalaman invasi miometrium ($p=0,02$) yaitu kanker dengan derajat keganasan sedang-tinggi berisiko terjadi invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium 9 kali. Terdapat perbedaan bermakna antara ekspresi MMP-2 dengan derajat keganasan histologik. Ekspresi MMP-2 lebih cenderung pada derajat keganasan rendah. Tidak terdapat hubungan antara ekspresi MMP-2, dan ekspresi c-erbB2 dengan kedalaman invansi. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa derajat keganasan berhubungan dengan kedalaman invasi miometrium sedangkan ekspresi MMP-2 maupun c-erbB2 tidak berhubungan.

Kata kunci : Karsinoma endometrium, MMP-2, c-erbB2, derajat keganasan histologik, kedalaman invasi.

ABSTRACT

Background

The depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma is important to determine the stage and predict the prognosis of patients. Recently there are many prognostic factors associated with molecular genetic alteration in carcinogenesis process, such as *Matrix metalloproteinase-2* (MMP-2), a proteolytic enzyme for extracellular matrix degradation during invasion process, and C-erbB-2, a growth factor receptor associated with poor prognosis and high histological grade. The aim of the study is to find out correlation between MMP-2 c-erbB-2 expression and the histological grade with the depth of myometrial invasion.

Material and methods

A retrospective, cross-sectional study was performed in 28 samples resection of endometrial carcinoma, in the Department of Anatomical Pathology FKUI/Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital during years 2002-2008. Review of the specimen was performed to determine histological type, histological grade and depth of myometrial invasion. Expression of MMP-2 and c-erbB2 using immunohistochemical staining were used. The results were compared with the depth of invasion. The correlation between variables was analysed.

Result and discussion

There was significant correlation between histological grade and the depth of myometrial invasion. Tumor with moderate high histological grade had nine times higher risk of myometrial invasion. There were significant difference between MMP-2 expression and histological grade MMP-2 tends to be expressed in tumour with low histological grade. There were no significance differences between MMP-2 expression c-erbB2 expressions with the depth of myometrial invasion. These findings indicated that histological grade could predict the depth of myometrial invasion but not for MMP-2 and c-erbB2 expression.

Keywords: Endometrial carcinoma, MMP-2, c-erbB-2, histological grade, depth of myometrial invasion.

PENDAHULUAN

Karsinoma endometrium adalah keganasan endometrium primer dan merupakan keganasan ginekologik yang banyak ditemukan.¹

Berdasarkan data histopatologik dari Badan Registrasi Kanker (BRK) IAPI terdapat 317 kasus pada tahun 2003 dan menempati urutan ke 7 pada 10 tumor ganas primer tersering pada wanita di Indonesia.^{2,3} Di RSCM Jakarta dari tahun 1999-2003 prevalensi kanker endometrium sebanyak 7,2 kasus pertahun.

Faktor-faktor prognostik yang lazim digunakan pada karsinoma endometrium adalah kedalaman invasi miometrium, derajat keganasan histologik, tipe histologik, positivitas sitologi cairan peritoneum, metastasis ke kelenjar getah bening pelvik dan paraaorta, lesi ektrauteri (adneksa dan struktur intrapelvik/abdomen), status reseptor hormon (progesteron dan estrogen), dan invasi limfovaskuler.⁴ Di antara faktor-faktot tersebut, kedalaman invasi miometrium dan status kelenjar getah bening merupakan faktor prognostik yang utama.^{4,5}

Penentuan stadium paska pembedahan menurut "International Federation of Gynecology and Obstetric (FIGO)" tahun 1988 ditentukan, dengan penilaian kedalaman invasi (kurang atau lebih dari ½ ketebalan miometrium), ukuran tumor, salpingooforektomi, ekplorasi abdomen, lesi ektrauterin, anak sebar ke kelenjar getah bening, perluasan ke serviks dan sitologi peritoneum.⁶ Invasi yang melebihi ½ ketebalan miometrium akan memudahkan akses tumor ke sistem limfatik, penyebaran ektrauterin dan rekurensi, serta merupakan salah satu faktor-faktor prognosis buruk.⁶

Penanganan pembedahan menurut FIGO dibagi berdasarkan resikonya. Pada kasus resiko rendah yaitu bila derajat keganasan histologik rendah dan invasi kurang dari ½ ketebalan miometrium dilakukan histerektomi, tetapi bila termasuk resiko tinggi maka harus disertai limfadenektomi pelvik dan paraaorta.⁶

Penentuan kedalaman invasi pada karsinoma endometrium, selama ini menggunakan peralatan Ultrasonografi, CT Scan atau MRI. Dengan MRI ketepatan hanya sebesar 58%. Di samping ketepatannya masih kurang memuaskan, metoda tersebut masih cukup mahal.⁷

Banyak penelitian yang dilakukan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi invasi dan memprediksi prognosis kanker antara lain *Matrix Metalloproteinase* (MMP), c-

erbB2 (HER-2/neu) dan derajat keganasan histologik.^{8,9}

Invasi tumor merupakan proses aktif yang terdiri atas 4 tahap yaitu lepasnya perlekatan antar sel tumor, adesi pada membran basal, proteolisis matriks ekstraseluler dan migrasi.^{10,11} Pada tumor epitelial, terdapat penurunan molekul adesi yang antara lain diperankan oleh *e-cadherin* sehingga memudahkan sel untuk terlepas, kemudian melekat pada membran basal. Selanjutnya untuk dapat menginvasi sel tumor harus menembus matriks ekstraseluler (MES) yang terdiri atas membran basal dan jaringan ikat interstitial. MES dibentuk oleh makromolekul antara lain yaitu kolagen, elastin, gliko protein adesif dan proteoglikan. Untuk menghancurkannya diperlukan enzim proteolitik.^{12,13} Degradasi matriks ekstra sel tersebut antara lain diperankan oleh *Matrix Metalloproteinase* (MMP) yang dihasilkan oleh sel tumor itu sendiri atau melalui induksi ke sel pejamu seperti fibroblas makrofag, dan lain-lain.¹¹

MMP merupakan *endopeptidase* yang termasuk golongan *zinc dependent* yang berperan penting dalam proses degradasi MES. Proses ini dapat terjadi secara fisiologis, maupun patologis pada proses invasi dan metastasis.^{10,14,15}

Sampai saat ini, telah teridentifikasi kurang lebih sejumlah 28 jenis MMP diantaranya yang fungsinya memecah kolagen tipe IV yaitu MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-10 dan MMP-12.¹⁶

MMP-2 telah terbukti sebagai faktor prognostik independen antara lain pada kanker paru, pankreas, gastrointestinal dan payudara. Pada karsinoma endometrium ekspresi MMP-2 bervariasi, antara lain penelitian Graesslin dkk menyatakan ada hubungan positif antara ekspresi MMP-2 dengan derajat keganasan histologik dan kedalaman invasi.¹⁷ Penelitian pada kanker payudara menunjukkan bahwa overekspresi HER-2 diduga menginduksi MMP-2 sehingga meningkatkan kemampuan invasi.¹⁸⁻²¹ Beberapa penelitian juga menyatakan adanya amplifikasi atau overekspresi c-erbB2 pada karsinoma endometrium yang dihubungkan dengan derajat keganasan histologik dan prognosis yang buruk.²²⁻²⁴

C-erbB-2 (atau HER-2/neu) merupakan protoonkogen yang berlokasi pada kromosom 17¹⁹ dan mengkode protein reseptor faktor pertumbuhan yaitu tirosin kinase transmembran, yang homolog dengan *Epidermal Growth Factor*

Receptor (EGFR).^{20,21} Ekspresi c-erbB2 menggambarkan adanya aktifitas peningkatan proliferasi suatu tumor.

Derajat keganasan histologik karsinoma endometrium berperan penting dalam menentukan resiko operasi (*surgical pathologic risk*) karena dapat memprediksi prognosis sehingga membantu penentuan penanganannya. Sistem yang sering dipakai saat ini adalah menurut FIGO 1988.^{5, 6,24}

Kedalaman invasi miometrium merupakan faktor penting dalam menentukan penanganan dan prognosis, namun metode untuk penilaiannya mahal, dan ketepatannyapun masih kurang memuaskan. Oleh karena itu perlu dicari faktor lain yang dapat menentukan kedalaman invasi miometrium bila mungkin sebelum tindakan operasi dilakukan

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan hubungan antara ekspresi MMP-2, c-erbB2 dan derajat keganasan histologik dengan kedalaman invasi miometrium pada kanker endometrium.

BAHAN DAN CARA KERJA

Bahan penelitian ini adalah seluruh kasus karsinoma endometrium yang telah dilakukan histerektomi dalam tahun 2002 sampai dengan 2008 yang ada pada arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI-RSUPNCM. Didapatkan 28 kasus yang memiliki kriteria inklusi yaitu blok parafin masih baik dan masih mengandung massa tumor.

Preparat mikroskopik yang dipulas HE pada setiap kasus dinilai ulang untuk menentukan:

1. Jenis histopatologik tumor
2. Derajat keganasan
3. Kedalaman invasi dalam miometrium

Penilaian ulang dilakukan oleh 2 orang spesialis Patologi Anatomi secara terpisah dengan menggunakan kriteria WHO.

Dalam uji invasi pada miometrium dikelompokkan menjadi:

1. Invasi kurang dari ½ ketebalan miometrium
2. Invasi melebihi dari ½ ketebalan miometrium

Untuk validasi, terhadap seluruh data penilaian ulang dilakukan uji *interater agreement* dari *Medcalc 2008*, dan untuk nilai yang berbeda bermakna dilakukan penilaian ulang bersama dan ditetapkan nilai akhir untuk digunakan pada uji statistik yang sesuai.

Pemulasan imunohistokimia

Untuk pemulasan imunohistokimia, blok parafin dipotong setebal 3-4 um kemudian pemulasan dilakukan dengan teknik avidin-biotin standar.

Penilaian ekspresi dilakukan oleh 2 orang pemeriksa secara terpisah.

Cara Pemulasan MMP-2

Menggunakan antibodi primer *mouse monoclonal antibody MMP-2* (Novocastra), dengan pengenceran 1:50. Bloking peroksidase endogen dengan 0,3% hidrogen peroksida dalam TBS. *Antigen retrieval* dengan pemanasan *microwave* 750 watt selama 10 menit. Bloking ikatan non spesifik dengan inkubasi dengan serum kuda normal pengenceran 1:5 selama 30 menit. Inkubasi 1 malam dengan antibodi primer (pengenceran 1:50). Inkubasi dengan antibodi sekunder *biotinylated* 30 menit. Kemudian dilakukan teknik kompleks peroksida avidin-biotin standar. Enhancing dengan DAB dan *counterstain* dengan H-E.

Cara Pemulasan C-erbB2

Menggunakan antibodi primer *mouse monoclonal antibody c-erbB2* (Dako). Bloking peroksidase endogen dengan 0,3% hidrogen peroksida dalam TBS. Pemanasan/Ag retrieval menggunakan *microwave* selama 10 menit. Bloking ikatan non spesifik dengan inkubasi serum kuda normal pengenceran 1:5 selama 30 menit. Inkubasi 1 malam dengan antibodi primer (pengenceran 1:1000). Inkubasi dengan antibodi sekunder *biotinylated* dengan pengenceran 1:500 selama 30 menit. Kemudian dilakukan teknik kompleks peroksida avidin-biotin standar. Enhancing dengan DAB dan *counterstain* dengan H-E.

Penilaian ekspresi MMP-2

Ekspresi dinilai pada sitoplasma dalam 10 lapang pandang besar untuk menilai intensitas dan distribusi ekspresi

Intensitas	Distribusi	Skor
0 = negatif	0 = <5%	Intensitas x distribusi
1 = lemah	1 = 5%-25%	Negatif = bila skor <2
2 = sedang	2 = 26%-50%	Positif = bila skor ≥2
3 = kuat	3 = 51%-75%	
	4 = >75%	

Penilaian ekspresi c-erbB2

Ekspresi c-erbB2 dinilai pada membran sel berupa titik coklat dan juga ekspresi pada sitoplasma⁹

- Skor 0 = negatif (membran tidak terwarnai atau terwarnai lemah pada <30% sel tumor)
 1 = negatif (membran terwarnai lemah secara fokal >30% sel tumor)
 2 = positif (seluruh membran terwarnai lemah-sedang pada > 30% sel tumor)
 3 = positif (seluruh membran terwarnai kuat pada >30% sel tumor)

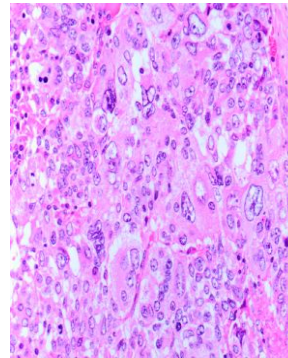
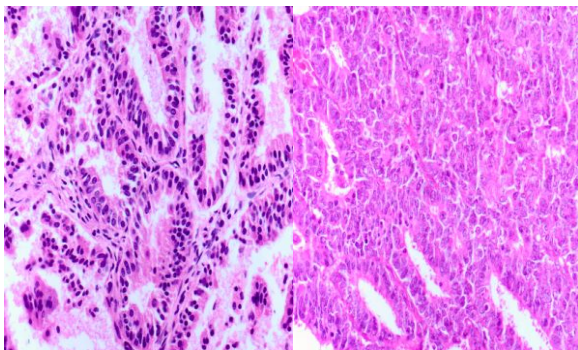
Untuk positifitas ekspresi pada sitoplasma dipakai "cut off point 10%

HASIL

Tabel I. Karakteristik histopatologi karsinoma endometrium.

Karsinoma endometrium	Jumlah pasien (%)
Jenis histologi	
Endometrioid (tipe I)	23 (82,1)
Clear cell (tipelI)	5 (17,9)
Derajat keganasan histologi (<i>grade</i>)	
I	13 (46,4)
II	11 (39)
III	4 (14,3)
Kedalaman invasi	
<1/2 ketebalan miometrium	14 (50)
≥1/2 ketebalan miometrium	14 (50)

Penilaian derajat keganasan histologi antar 2 pengamat menunjukkan kesesuaian baik, dengan nilai kappa = 0,718. Untuk penilaian ulang kedalaman invasi miometrium didapatkan kesesuaian sangat baik dengan nilai kappa = 0,857, sedangkan tipe histologi tingkat kesesuaian sedang dengan nilai kappa = 0,604. Untuk penilaian ekspresi MMP-2 dan c-erbB2 didapatkan kesesuaian sangat baik/baik dengan nilai kappa masing-masing 0,928 dan 0,767



Gambar 1. A. Kasus no. 0406376, derajat keganasan histologi I, H-E, 400x. B. Kasus no. 0505739, derajat keganasan histologi II, H-E, 400x. C. Kasus no. 0502145, derajat keganasan histologi III, H-E 400X

Tabel II. Hubungan antar variabel dengan kedalaman invasi.

	Kedalaman invasi <1/2	≥1/2	OR(CI95%)	p value
Ekspresi MMP-2				
- Negatif	5	4		
- Positif	9	10	1,38(0,28-6,83)	0,686
Ekspresi C-erbB2(sitoplasma)				
- Negatif	6	8		
- Positif	8	6	0,562(0,12-2,51)	0,451
Derajat keganasan histologi				
- Rendah	10	3		
- Sedang-tinggi	4	11	9,16(1,63-51,42)	0,02*

Ekspresi MMP-2 yang dihubungkan dengan kedalaman invasi miometrium pada penghitungan *Odds ratio* menunjukkan hubungan tidak bermakna ($p>0,05$). Baik pada kasus dengan kedalaman invasi kurang maupun lebih dari setengah ketebalan miometrium menunjukkan ekspresi negatif maupun ekspresi positif yang berimbang yaitu 9 kasus dengan ekspresi MMP-2 negatif, 5 kasus (56%) yang kedalaman invasinya kurang dari 1/2, sedangkan 19 kasus dengan ekspresi MMP-2 positif, hanya 10 kasus (53%) yang kedalaman invasinya lebih dari 1/2 (tabel II).

Hubungan antara ekspresi sitoplasmik C-erbB-2 dengan kedalaman invasi miometrium dengan penghitungan *odds ratio* juga menunjukkan hubungan tidak bermakna dengan $p>0,05$. Dari 14 kasus dengan kedalaman invasi lebih dari 1/2 ketebalan miometrium hanya 6 (43%) kasus yang menunjukkan ekspresi C-erbB-2 positif. (tabel II).

Hubungan antara derajat keganasan histologi dengan kedalaman invasi miometrium dengan *Odds ratio* terdapat hubungan bermakna yaitu peningkatan derajat keganasan beresiko 9 kali lipat terjadi invasi lebih dari 1/2 ketebalan miometrium.

Tabel III. Hubungan ekspresi MMP-2 dan C-erbB2 (sitoplasmik) dengan derajat keganasan histologik .

(n/%)	Derajat keganasan OR(95%CI)			p value
	Rendah	Sedang-tinggi		
Ekspresi MMP-2				
- Negatif 9(32)	1	8	-	0,021*
- Positif 19(67,9)	12	7		
Ekspresi c-erbB2				
- Negatif 14(50)	4	10	0,22(0,045-1,094)	0,128
- Positif 14(50)	9	5		

Hubungan antara ekspresi MMP-2 dengan derajat keganasan dengan uji *Fisher's exact test* memberikan hasil bermakna dengan $p=0,021$. Ekspresi MMP-2 ditemukan terutama pada kelompok dengan derajat keganasan rendah, yaitu 12 dari 13 (92%) (tabel III).

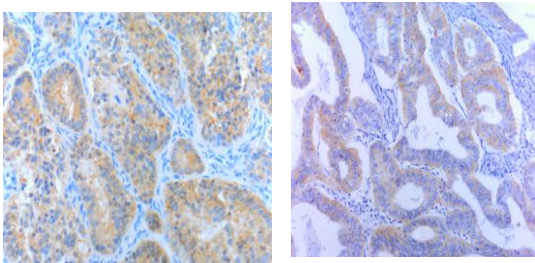
Penilaian hubungan antara ekspresi C-erbB-2 (sitoplasma) dengan derajat keganasan histologik menunjukkan hubungan tidak bermakna dengan $p>0,05$ (tabel III). Sebagian besar kasus (9 dari 13/ 69%) dengan derajat keganasan rendah menunjukkan overekspresi C-erbB-2 (sitoplasmik).

Tabel IV. Hubungan C-erbB2 (sitoplasmik) dengan ekspresi MMP-2.

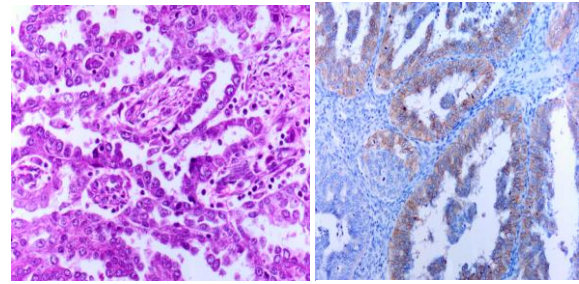
		Ekspresi OR(95%CI)		
		Negatif	Positif	
Ekspresi C-erbB2				
-	Negatif	7	7	6(0,96-37,2)
-	Positif	2	12	

Ket. OR : odds ratio, $p = 0,05$

Nilai *Odds ratio* hubungan antara ekspresi C-erbB-2 dengan ekspresi MMP-2 sebesar 6 dengan 95%CI (0,96-37,2) dan nilai $p=0,05$. Pada tabel IV terlihat sebagian kasus menunjukkan positivitas MMP-2 maupun C-erbB-2 yaitu pada 12 dari 28 kasus (43%).



Gambar 2. A. Kasus no.0406376, ekspresi positif pulasan MMP-2, intensitas kuat, 400X. B. Kasus no. 0601750, ekspresi positif pulasan MMP-2, intensitas sedang, 400X



Gambar 3. A. Kasus no. 0503431, jenis histologik *clear cell*, HE, 400X. B. Kasus no. 0602308, jenis *clear cell*, ekspresi positif (membran) C-erbB2, 400X. C. Kasus no. 0405733, ekspresi positif (sitoplasmik) C-erbB2, 400X

PEMBAHASAN

Diantara 28 kasus karsinoma endometrium yang memenuhi kriteria inklusi, hasil validasi data dengan uji *inter rater agreement* dari *Medcalc* pada pemeriksaan ulang derajat keganasan histologik oleh 2 orang pengamat secara independen menunjukkan tingkat kesesuaian yang baik. Hasil ini mirip dengan hasil penelitian sebelumnya yang menilai derajat keganasan histologik berdasarkan sistem FIGO cukup bermakna yaitu sebesar 0,70.²⁵⁻²⁷

Menurut tipe histologiknya sebagian besar kasus merupakan tipe endometrioid yaitu sebanyak 23 (82,1%) kasus. Jenis ini memang merupakan yang paling sering, sesuai dengan berbagai literatur yang menyatakan kekerapannya sebesar 60-80%.^{3,5} Jenis endometrioid termasuk tipe 1 yang *hormonal dependent* memiliki prognosis lebih baik dari pada tipe 2.^{6,28,29} Data dari arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI selama 5 tahun (2002–2006) untuk tipe endometrioid mencapai 96%.²

Pada penelitian ini ekspresi MMP-2 pada karsinoma endometrium sebesar 67,8%, lebih rendah dibandingkan dengan penelitian terdahulu¹⁴ pada 38 sampel hampir seluruh sampel menunjukkan ekspresi MMP-2.

Hubungan antara ekspresi MMP-2 dengan kedalaman invasi miometrium pada penelitian ini tidak bermakna. Sedangkan menurut Graesslin dapat merupakan marker potensial yang dihubungkan dengan penyebaran lokal dan metastasis.¹⁴ Walaupun tidak bermakna pada

penelitian ini ada kecenderungan ekspresi yang meningkat pada kasus dengan kedalaman invasi lebih dari $\frac{1}{2}$ ketebalan miometrium. Hasil ini mungkin disebabkan karena adanya faktor lain yang mempengaruhi ekspresi MMP-2 seperti yang didapatkan pada penelitian terdahulu.³⁰

Ekspresi membran C-erbB-2 pada endometrium hasilnya bervariasi. Pada penelitian ini positività membran hanya ditemukan pada 1 kasus yaitu pada tipe II. Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya pada 92 kasus kanker endometrium, 47% tipe I menunjukkan ekspresi kuat, 53% ekspresinya lemah.²⁰ Penelitian klinikopatologi pada sejumlah besar kasus kanker endometrium, (483 kasus) 363 diantaranya tipe endometrioid (tipe I) menunjukkan ekspresi 8% dan tipe II, 31%. Berdasarkan derajat histologi, ekspresi C-erbB-2 31% positif pada derajat histologi tinggi, dan hanya 4% pada derajat histologi rendah. Menurut kedalaman invasinya pada yang lebih dari setengah ketebalan miometrium 23% ekspresinya positif sedangkan yang kurang dari setengah yang positif 10%. Berdasarkan penelitian tersebut disimpulkan bahwa ekspresi C-erbB-2 berhubungan dengan kanker endometrium dengan derajat keganasan tinggi, sedangkan ekspresinya pada derajat keganasan yang rendah hanya sedikit.²⁴

Ekspresi C-erbB-2 di membran pada karsinoma endometrium dihubungkan dengan derajat keganasan yang buruk.³⁰ Secara molekular, perubahan yang terjadi pada gen C-erbB-2 lebih kepada karsinoma jenis non-endometrioid (tipe II).^{29,30} Yang menarik adalah ditemukannya ekspresi C-erbB-2 sitoplasmik pada 14 kasus (50%), diantaranya 5 kasus tipe II menunjukkan positività pada 3 kasus (60%). Hingga saat ini makna ekspresi sitoplasmik masih diperdebatkan.

Penelitian sebelumnya, pada 110 kasus karsinoma endometrium mendapatkan ekspresi C-erbB-2 di sitoplasma sebesar 69,1%, ekspresi sitoplasma dan membran bersamaan sebesar 42,7% sedangkan yang lainnya di membran hanya 5,5%.³¹ Kasus dengan ekspresi sitoplasmik lebih sering didapatkan pada tumor dengan derajat keganasan rendah namun menunjukkan survival yang lebih pendek. Sehingga ekspresi sitoplasmik dianggap sama pentingnya dengan ekspresi membran.³¹ Penelitian lain pada kanker kolon mendapatkan ekspresi C-erbB-2 sitoplasmik pada 63,5% dari 96 kasus. Positivitas sitoplasmik ini telah dibuktikan dengan mikroskop

elektron yaitu ditemukannya C-erbB-2 tersebut pada RER (*rough endoplasmic reticulum*) dalam sitoplasma yang selanjutnya dibawa ke membran sel.³² Pada penelitian ini ekspresi sitoplasmik C-erbB-2 tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan kedalaman invasi miometrium. Hasil ini sesuai dengan yang didapatkan penelitian terdahulu.³¹

Derajat keganasan histologi menunjukkan nilai prediksi yang kuat terhadap kedalaman invasi miometrium. Menurut hasil penelitian ini, kasus dengan derajat keganasan histologi sedang-tinggi, beresiko terjadi invasi lebih dari setengah ketebalan miometrium sebesar 9 kali dibandingkan dengan derajat keganasan histologi rendah (CI 95%, $p = 0,011$). Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa hubungan yang paling kuat dengan invasi miometrium adalah derajat keganasan histologi.³³ Penelitian sebelumnya pada 202 kasus mendapatkan kedalaman invasi yang meningkat seiring dengan peningkatan derajat keganasan histologi.³⁴ Ini berarti semakin tinggi derajat keganasan histologi akan semakin beresiko terjadinya invasi miometrium.

Terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara ekspresi MMP-2 dengan derajat keganasan pada penelitian ini ($p = 0,016$), ekspresi MMP-2 lebih cenderung pada kanker dengan derajat keganasan rendah. Hasil ini berbeda dengan penelitian terdahulu yang menyatakan ada hubungan linear antara ekspresi MMP-2 dengan derajat keganasan tinggi.^{14,35} Hasil yang berlawanan pada penelitian ini sulit diterangkan, kemungkinan adanya faktor lain yang meregulasi, seperti penelitian sebelumnya pada 256 kasus karsinoma endometrium mendapatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi MMP-2 dengan derajat keganasan histologi.³⁶

Penilaian hubungan antara ekspresi C-erbB-2 (sitoplasma) dengan ekspresi MMP-2 secara statistik tidak bermakna, namun dari 14 kasus yang mengekspresikan C-erbB-2, 12 diantaranya juga mengekspresikan MMP-2 sehingga ada kecenderungan kasus yang mengekspresikan C-erbB-2 juga mengekspresikan MMP-2 ($p = 0,05$). Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian terdahulu pada 421 karsinoma mamma mendapatkan bahwa ekspresi MMP-2 berhubungan dengan ekspresi C-erbB-2. Diperkirakan ligan C-erbB dapat memicu transkripsi beberapa jenis MMP.¹⁸

Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara ekspresi C-erbB-2 (sitoplasma) dengan derajat keganasan, berdasarkan hasil penelitian sebelumnya yang mendapatkan ada hubungan bermakna antara tumor berderajat keganasan rendah dengan ekspresi C-erbB-2 (sitoplasmik).³² Pada penelitian ini diantara 13 kasus dengan derajat keganasan rendah, 9 (69%) kasus menunjukkan ekspresi C-erbB-2 sitoplasmik jadi ada kecenderungan hubungan antara 2 faktor itu.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan bermakna antara derajat keganasan histologik dengan kedalaman invasi miometrium. Tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi MMP-2 dan C-erbB-2 dengan kedalaman invasi miometrium.

Terdapat hubungan bermakna antara ekspresi MMP-2 dengan derajat keganasan histologik, (MMP-2 cenderung diekspresikan pada tumor dengan derajat keganasan rendah) Tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi C-erbB-2 dengan derajat keganasan histologik dan ekspresi MMP-2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, Mutter GL, Kubik-Huch RA, Tavassoli FA. Epithelial tumours and related lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003.p.221-8.
2. Direktorat Jendral Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI, Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia. Yayasan Kanker Indonesia, tahun 2003. Data histopatologik.
3. Sofian A. Kanker endometrium. Dalam: Azis MF, Andrijono, Saifuddin AB, editors. Buku acuan nasional onkologi ginekologi. Edisi 1, cetakan 1. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo;2006:456 -67.
4. Benedet JL, Miller DM. Endometrial cancer. In: Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O'Sullivan B, Sobin LH, Wittekind, eds. Prognostic factors in cancer.2nd ed. New York: Wiley-Liss; 2001.p.515-26.
5. Munstedt K, Grant P, Woeckhaus J, Roth G, Tinneberg HR. Cancer of endometrium; current aspect of diagnostics and treatment. World J Surg Oncol.2004; 2:24
6. Benedet J, Ngan H, Hacker N. Staging and classification and clinical practice guidelines of gynecologic cancers. 1sted. Vancouver:Elsevier ,2000.p.63-7.
7. Sanjuan A, Escaramis G, Ayuso JR, Roman SM, Torne A, Ordi J, et al. Role of MRI and cause of pitfalls in detecting myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet 2008;278:535-9.
8. Zaino RJ. Endometrial hyperplasia and carcinoma. In: Fox H, Wells M, editors. Haines and Taylor obstetrical and gynaecological pathology. 5thed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003.p.455-86.
9. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, Symmans WF, et al. The HER-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. Oncologist 2003; 8:307-25.
10. Bogenrider T, Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanism of cancer metastasis. Oncogene 2003; 22:6524-36.
11. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Neoplasia. In: Pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders;2005.p.309-13.
12. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Tissue renewal and repair: regeneration, healing and fibrosis. In: Pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders;2005.p.309-13.
13. Teti A. Regulation of cellular function by extracellular matrix. J Am Soc Nephrol 1992;S83-S87).
14. Foda H, Zucker S. Matrix metalloproteinases in cancer invasion, metastasis and angiogenesis. DDT.2001;6(9):478-82.
15. Rodger W. Matrix metalloproteinases and carcinogenesis. Hum Path 1999;30(4):363-4.
16. Kahari VM, Reunanen N. Matrix metalloproteinases in cancer cell invasion. In: KahariVM, Heino J, editors. Cell invasion. Texas: Eurekah; 2002.p.1-11.
17. Graesslin O, Cortez A, Fauvet R, Lorenzato M, Birembaut P, Darai E. Metalloproteinase-2, -7 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 expressions in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium: a clinical-pathological correlation study. Ann Oncol 2006;17:-47.

18. Pellikainen JM, Ropponen KM, Kataja VV, Kellokoski JK, Eskelinen MJ, Kosma VM. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-(in breast cancer with a special reference to activator protein-2, HER2, and prognosis. *Clin Res* 2004;10:7621-8.
19. Savinainen KJ, Saramaki OR, Linja MJ, Bratt O, Tammela TLJ, Isola JJ et al. Expression and gene copy number analysis of ERBB2 oncogene in prostate cancer. *Am J Pathol* 2002; 160(1):339-40.
20. Hynes NE, Horsch K, Olayioye MA, Badache A. The ErbB receptor tyrosine family as signal integrators *Endocrine-Related. Cancer* 2001;8:151-9.
21. Reese DM, Slamon DJ. Her-2/neu signal transduction in human breast and ovarian cancer. Concise review. *Stem Cell* 1997;15:1-8.
22. Santin AD, Bellone S, Stedum SV, Bushen W, Palmieri M, Siegel ER et al. Amplification of c-erbB2 oncogene a major prognostic indicator in uterine serous papillary carcinoma. *Cancer*. 2005;104:1391-7.
23. Saffari B, Jones LA, El-Naggar A, Felix JC, George J, Press MF. Amplification and overexpression of HER-2/neu (c-erbB2) in endometrial cancers: correlation with overall survival. *Cancer Res*. 1995;55:5693-8.
24. Morrison C, Zanagnolo V, Ramirez N, Cohn DE, Kelbick N, Copeland L et al. HER-2 is an independent prognostic factor in endometrial cancer: association with outcome in a large cohort of surgically staged patients. *J Clin Oncol* 2006; 24:2376-85.
25. Alkushi A, Abdul-Rahman, Lim P, Schulzer M, Coldman A, Kalloger SE, et al. Description of a novel system for grading of endometrial carcinoma and comparison with existing grading systems. *Am J Surg Pathol* 2005;29:295-304.
26. Stefanson IM, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology* 2004;44:472-9.
27. Bilgin T, Ozuysal S, Ozan H. A comparison of three histological grading systems in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2005;272:23-5.
28. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Path* 2000; 13(3):295-308.
29. Bansal N, Yendluri V, Wenham RM. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification and targeted therapies. *Cancer C* 2009;16:8-13.
30. Llobet D, Pallares J, Yeramian A, Santacana M, Eritja N, Velasco A et al. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspect from the diagnostic and therapeutic viewpoints. *J Clin Pathol* 2009; 62:777-85.
31. Lambropoulou M, Stefanou D, Alexiadis G, Tamiolakis D, Tripsianis G, Chatzaki E, et al. Cytoplasmic expression of c-erb-B2 in endometrial carcinoma. *Oncology* 2007;30:495-500
32. Half E, Broaddus R, Danenberg KD, Danenberg PV, Ayers GD, Sinicrope F. Her-2 receptor expression, localization, and activation in colorectal cancer cells lines and human tumors. *Int J Cancer* 2004;108:540-8.
33. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread pattern of endometrial cancer. *Cancer* 1987;60:2035-41.
34. Chen SS. Operative treatment in stage I endometrial carcinoma with deep myometrial invasion and/ or grade 3 tumor surgically limited to the corpus uteri. *Cancer* 1989;63:1843-5.
35. Di Nezza, Misajon A, Zhang J, Jobling T, Quinn MA, Ostor AG et al. Presence of Active Gelatinases in endometrial carcinoma and correlation of matrix metalloproteinase expression with increasing tumour grade and invasion. *Cancer* 2002;94:1466-75.
36. Misugi F, Sumi T, Okamoto E, Nobeyama H, Hattori K, Yoshida H, et al. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase in uterine endometrial carcinoma and a correlation between expression of matrix metalloproteinase-7 and prognosis. *Int J Mol Med* 2005;16:541-6.