

Perbedaan Ekspresi E-cadherin dan MMP-9 pada Adenokarsinoma Prostat Bermetastasis dan Non Metastasis ke Tulang

Aniek Meidy Utami, Sjahjenny Mustokoweni, Anny Setijo Rahaju
Departemen/SMF Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang

Kanker prostat merupakan keganasan yang paling banyak dijumpai pada laki-laki di Amerika Serikat, dengan jumlah sekitar 29% dari semua kanker dan menjadi penyebab 10% kematian di populasi 15% di antaranya sudah memiliki metastasis saat diagnosis. E-cadherin berperan penting dalam adhesi antar sel epitel dan mekanisme arsitektur jaringan sedangkan MMP-9 berperan dalam menciptakan lintasan untuk migrasi sel tumor. E-cadherin dan MMP-9 diduga sebagai molekul utama yang berperan dalam proses invasi dan metastasis. Tujuan penelitian ini untuk membuktikan adanya peran E-cadherin dan MMP-9 dalam proses metastasis tulang pada adenokarsinoma prostat.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang terhadap sediaan adenokarsinoma prostat berasal dari prostatektomi radikal dan prostatektomi transurethral di RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2009-Mei 2012. Kemudian dicari data *bone scan* untuk melihat metastasis ke tulang. Dari data tersebut dilakukan *review* pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia dengan antibodi E-cadherin dan MMP-9. Perbedaan ekspresi E-cadherin dan MMP-9 kejadian metastasis tulang dianalisis dengan uji Mann-Whitney, sedangkan hubungan antara keduanya diuji dengan Spearman.

Hasil

Hasil penelitian tidak menunjukkan adanya perbedaan ekspresi E-cadherin ($p > 0,05$), menunjukkan perbedaan yang bermakna ekspresi MMP-9 pada adenokarsinoma prostat non metastasis dengan yang mengalami metastasis ($p < 0,05$). Ekspresi E-cadherin dan MMP-9 adenokarsinoma prostat tidak berhubungan dengan kemampuan metastasis ke tulang ($p = 0,637$).

Kesimpulan

Terdapat perbedaan ekspresi MMP-9 antara non metastasis dan metastasis pada adenokarsinoma prostat sedangkan pada ekspresi E-cadherin tidak terdapat perbedaan. Serta tidak terdapat hubungan antara ekspresi E-cadherin dan MMP-9 dengan kejadian metastasis tulang pada adenokarsinoma prostat.

Kata kunci: adenokarsinoma prostat, E-cadherin, metastasis tulang, MMP-9.

ABSTRACT

Background

Prostate cancer is the malignancy for mostly men in the US that encountered about 29% from all of the cancer and becomes the cause of 10% population death with 15% of it already had metastasis. Dissociation between cells are mediated by the E-cadherin, family of glycoprotein. Matrix metalloproteinase (MMP)-9 is protease enzyme that mediates the local degradation of the basement membrane. E-cadherin has an important role in the epithelial cells adhesion and mechanism of tissue architecture, while MMP-9 plays role in migration cells. E-cadherin and MMP-9 is expected as the main molecule that has a role on invasion process and metastasis. The aim of study to analyze the role of the E-cadherin and MMP-9 in bone metastasis of prostatic adenocarcinoma.

Methods

The research was a cross sectional study from patients diagnosed as prostatic adenocarcinoma from radical prostatectomy and transurethral prostatectomy in Pathology Laboratory Dr Soetomo Hospital during January 1st, 2009 until December 31st, 2012. Bone scan data was analysed to look for bone metastasis. Paraffin blocks were collected, histopathological reviewed, and immunohistochemical stained using E-cadherin and MMP-9 antibodies. E-cadherin and MMP-9 expression were analyzed with Mann-Whitney's test. The correlation between E-cadherin and MMP-9 expression in bone metastasis prostatic adenocarcinoma were analyzed with Spearman's test.

Results

Mann-Whitney's statistical test showed there was no significant differences between E-cadherin expression in non metastatic and metastatic prostatic adenocarcinoma ($p > 0.05$) and there was significant differences between MMP-9 expression in non metastatic and metastatic prostatic adenocarcinoma ($p < 0.05$). Spearman's correlation test showed there was no significant differences between E-cadherin and MMP-9 expression in non metastatic and metastatic prostatic adenocarcinoma ($p = 0.637$).

Conclusion

There was significant differences between MMP-9 expression in non metastatic and metastatic prostatic adenocarcinoma. There was no significant differences between E-cadherin expression in non metastatic and metastatic prostatic adenocarcinoma. There was no correlation between E-cadherin and MMP-9 expression with metastatic prostatic adenocarcinoma in bone.

Key words : bone metastasis, E-cadherin, MMP-9, prostatic adenocarcinoma.

PENDAHULUAN

Adenokarsinoma prostat merupakan keganasan terbanyak keenam dari semua jenis keganasan di dunia dan merupakan kanker tersering serta penyebab kedua kematian akibat kanker pada pria. Di Amerika Serikat, kanker prostat merupakan keganasan yang paling banyak dijumpai pada laki-laki dengan jumlah sekitar 29% dari semua kanker dan menjadi penyebab 10% kematian di populasi.^{1,2}

Pada umumnya adenokarsinoma prostat bermetastasis ke tulang, dimana lebih dari 80% pasien adenokarsinoma prostat didiagnosis dengan metastasis tulang.³ Di RSUD Dr. Soetomo, setiap tahun ditemukan 30-40 kasus baru adenokarsinoma prostat dan sebagian sudah metastasis saat diagnosis ditegakkan. Hal ini terjadi karena kanker prostat tidak memberikan gejala yang khas.⁴

Salah satu tantangan terbesar yang dihadapi adalah mengidentifikasi penderita kanker yang bersifat agresif dan berpotensi metastasis dengan yang *indolent*.⁵ Salah satu karakteristik dari sel tumor ganas adalah invasi dan metastasis, yang menunjukkan kemampuan sel tumor untuk tumbuh dan berkembang baik secara lokal maupun di tempat lain.

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, seperti pada prostat terdapat pengurangan jumlah E-cadherin yang mengurangi kohesi sel tumor sehingga mengakibatkan invasi dan terjadi metastasis ke tulang.⁶ 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).⁷

MMP merupakan endopeptidase dependent yang ditemukan pada sebagian besar sel, berperan dalam degradasi matriks ekstrasel.⁸ Salah satu anggota subfamili MMP yaitu MMP-9, ekspresinya meningkat pada lingkungan tumor serta berperan penting dalam invasi dan metastasis.⁹ Pada beberapa analisis hibridisasi *in situ* menunjukkan ekspresi mRNA MMP-9 yang meningkat pada adenokarsinoma prostat yang bermetastasis.¹⁰

Kasus baru adenokarsinoma prostat yang terus meningkat diikuti dengan meningkatnya angka metastasis yang berujung pada meningkatnya angka kematian. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui peran E-cadherin dan MMP-9 pada penderita adenokarsinoma prostat yang bermanfaat dalam penentuan prognostik dan terapi selanjutnya sebelum terjadi metastasis.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian yang digunakan merupakan penelitian potong lintang. Sediaan berasal dari penderita adenokarsinoma prostat yang diagnosis secara histopatologik di Departemen/SMF/Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo sejak 1 Januari 2009-31 Mei 2012, didapatkan 30 terdiri dari 15 kasus bermetastasis ke tulang dan 15 kasus non metastasis. Dilakukan pulasan dengan antibodi E-cadherin dan MMP-9.

Ekspresi protein E-cadherin diperiksa secara imunohistokimia (IHK) dengan antibodi poliklonal E-cadherin (Biocare) dengan pengenceran 1:100 dan antibodi poliklonal MMP-9 (Boster) dengan perbandingan pengenceran 1:100. Ekspresi E-cadherin dinilai berdasarkan intensitas pewarnaan pada membran sel, tumor dan persentase sel tumor yang terpulsa. Intensitas pewarnaan dibuat katagori sebagai berikut: 0 (tidak terpulsa/terpulsa <10%), 1+ (intensitas lemah, ≥10%), 2+ (membran sel tumor terpulsa lengkap, intensitas lemah-sedang, ≥10%), 3+ (membran sel tumor terpulsa lengkap, intensitas kuat, ≥10%).¹¹

Ekspresi MMP-9 berupa ekspresi pada sitoplasma atau membran sel tumor dengan penilaian berdasarkan intensitas pewarnaan dan persentase sel tumor, 0 (bila terpulsa kurang dari 10%), 1+ (bila terpulsa 10-50%); 2+ (bila terpulsa 51-75%); 3+ (terpulsa lebih dari 75%).¹²

Ekspresi E-cadherin dan MMP-9 dianalisis dengan menggunakan uji statistik Mann-Whitney, sedangkan hubungan antara E-cadherin dan MMP-9 dengan kejadian metastasis tulang pada adenokarsinoma prostat diuji dengan Spearman dengan uji statistik Mann-Whitney. Kedua uji tersebut signifikan jika $p < 0,05$.

HASIL

A. Karakteristik penderita.

Data usia penderita termuda 48 tahun dan tertua 91 tahun dengan usia sampel yang paling banyak rentang usia 56-63 tahun dan 64-71 tahun sebanyak 8 (26,67%) dengan usia rerata penderita 68 tahun (Tabel 1).

Tabel 1. Distribusi usia penderita adenokarsinoma prostat.

Usia (tahun)	Frekuensi	Persentase
8-55	3	10
56-63	8	26,67
64-71	8	26,67
72-79	7	23,33
80-87	2	6,67
88-95	2	6,67
Total	30	100

Tabel 2. Distribusi penderita adenokarsinoma prostat berdasarkan derajat differensiasi.

Derajat	Gleason score	Adenokarsinoma prostat	
		Non metastasis F (%)	Metastasis F (%)
<i>Well differentiated</i>	2-6	0 (0)	1 (6,67)
<i>Moderately differentiated</i>	3+4=7	0 (0)	0 (0)
<i>Moderately-poorly differentiated</i>	4+3=7	1 (6,67)	0 (0)
<i>Poorly differentiated</i>	8	5 (33,33)	2 (13,13)
<i>Undifferentiated</i>	9-10	9 (60)	12 (80)
Total		15 (100)	15 (100)

Tabel 2 menunjukkan bahwa pada seluruh penderita adenokarsinoma prostat derajat differensiasi yang paling banyak adalah *undifferentiated* yaitu pada penderita tidak mengalami metastasis sebanyak 9 (60%), sedangkan pada penderita yang mengalami metastasis sebanyak 12(80%).

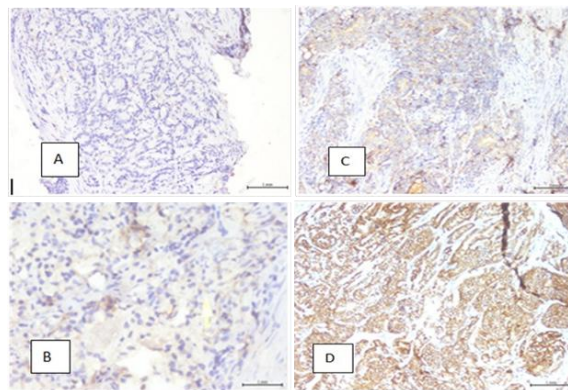
B. Ekspresi E-cadherin pada adenokarsinoma prostat bermetastasis ke tulang.

Tabel 3. Distribusi ekspresi E-cadherin pada adenokarsinoma prostat.

E-cadherin	Non metastasis N (%)	Metastasis N (%)
Negatif	1 (6,67%)	0 (0%)
+1	4 (26,67%)	1 (6,67%)
+2	1 (6,67%)	2 (13,33%)
+3	9 (60%)	12 (80%)
Total	15 (100%)	15 (100%)

Adenokarsinoma prostat baik bermetastasis ke tulang atau non metastasis memiliki skor E-cadherin terbanyak adalah +3 yaitu 9 (60%) (Tabel 3, Gambar 1). Hasil analisis menggunakan uji Mann-Whitney menunjukkan

tidak terdapat perbedaan bermakna ekspresi E-cadherin pada adenokarsinoma prostat non metastasis dan yang mengalami metastasis ke tulang.



Gambar 1 Skor E-cadherin pada adenokarsinoma prostat. A. Skor negatif, B. Skor +1, C. Skor +2, D. Skor +3. (100x).

C. Ekspresi MMP-9 pada adenokarsinoma prostat bermetastasis ke tulang.

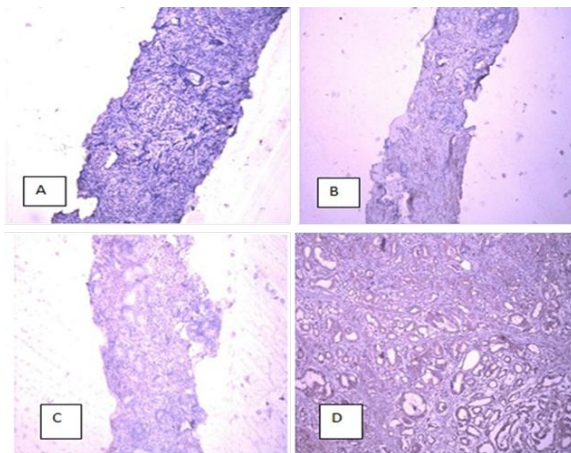
Tabel 4. Distribusi ekspresi MMP-9 pada adenokarsinoma prostat.

MMP-9	Non metastasis N (%)	Metastase N (%)
Negatif	2 (13,33%)	0 (0%)
+1	4 (26,67%)	1 (6,67%)
+2	3 (20%)	0 (0%)
+3	6 (40%)	14 (93,33%)
Total	15 (100%)	15 (100%)

Tabel 4 menunjukkan adenokarsinoma prostat non metastasis ke tulang, skor MMP-9 terbanyak adalah skor +3 yaitu 6 (40%), sedangkan pada kasus adenokarsinoma prostat yang mengalami metastasis ke tulang, skor MMP-9 terbanyak adalah skor +3 sebanyak 14 (93,33%).

Analisis menggunakan uji Mann-Whitney menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara ekspresi MMP-9 pada adenokarsinoma prostat non metastasis dan yang bermetastasis ke tulang (p=0,03).

Ekspresi E-cadherin dan MMP-9 pada adenokarsinoma prostat (p=0,637) tidak menunjukkan korelasi pada adenokarsinoma prostat (p=0,637).



Gambar 2. Skor MMP-9 pada adenokarsinoma prostat. A. Skor negatif, B. Skor +1, C. Skor +2, D. Skor +3 (100x).

DISKUSI

Usia subyek termuda pada penelitian ini adalah 48 tahun sedangkan usia tertua adalah 91 tahun. Pada Tabel 1 juga dapat dilihat bahwa usia terbanyak untuk kelompok penderita adenokarsinoma prostat non metastasis memiliki rentang 57-65 tahun sebanyak 6 (40%) dan pada kelompok penderita adenokarsinoma prostat metastasis pada rentang usia 68-75 tahun sebanyak 5 penderita (33,34%).

Beberapa literatur menyatakan adenokarsinoma prostat adalah penyakit yang paling banyak menyerang laki-laki pada dekade keenam sampai dekade kedelapan. Penderita paling banyak berusia di atas 50 tahun bahkan sekitar 75% diagnosis dibuat pada usia lebih dari 65 tahun. Penyakit ini jarang dijumpai pada usia kurang dari 40 tahun, walaupun kejadian pada dekade pertama pernah dilaporkan.^{1,2,13}

Pada penelitian ini dapat dilihat bahwa derajat differensiasi (*grading*) terbanyak seluruh penderita adenokarsinoma prostat adalah *undifferentiated*. Disebutkan di literatur bahwa sel tumor dengan derajat differensiasi tinggi dengan skor *Gleason* (8-10) cenderung tumbuh lebih cepat dan lebih mungkin untuk bermetastasis.¹⁴

Ekspresi E-cadherin

Cadherin adalah keluarga molekul adhesi penting untuk ikatan antara sel yang memastikan sel-sel dalam jaringan saling terikat. Penurunan ekspresi E-cadherin mengganggu

integritas *adherens junction* yang menyebabkan berkurangnya ikatan antar sel sehingga sel tumor lebih mudah melepaskan diri, invasif dan meningkatkan potensi metastasis. Fungsi E-cadherin hilang pada keadaan mutasi gen E-cadherin dan aktivasi gen β -katenin.¹⁵

Molekul E-cadherin diketahui berperan sebagai *suppressor* di dalam proses karsinogenesis. Gen E-cadherin (*CDH1*) sering mengalami mutasi yang bersifat inaktif, di mana kebanyakan mutasi disebabkan oleh insersi, delesi, dan *nonsense mutation*. Mutasi E-cadherin (*CDH1*) berperan besar dalam mobilitas sel kanker dan hilangnya adhesi interselular.¹⁶ E-cadherin yang menurun menunjukkan adanya *down regulation* E-cadherin yang mengakibatkan invasi dan menjelaskan adanya risiko tinggi terjadinya metastasis ke tulang.^{6,17}

Ekspresi E-cadherin terbukti meningkat pada penderita adenokarsinoma prostat, baik non metastasis maupun metastasis ke tulang. Ekspresi E-cadherin pada penderita metastasis tulang menunjukkan ekspresi E-cadherin lebih tinggi dibanding pada penderita non metastasis ke tulang akan tetapi perbedaannya tidak signifikan.

Suriano *et al.* membuktikan bahwa ekspresi E-cadherin pada *wild type* dan mutan menunjukkan perbedaan. Salah satu mutasi yang dapat terjadi pada E-cadherin misalnya *cytoplasmic E-cadherin germline missense mutation* (V832M) yang ditemukan pada *hereditary diffuse gastric cancer* (HDGC) di Jepang. Pada sel yang mengekspresikan E-cadherin yang *wild type* menunjukkan peningkatan adhesi sel, sedangkan dengan V832M mutan tidak menunjukkan formasi *aggregate* (adhesi sel yang kuat), selain itu V832M E-cadherin mutan juga menunjukkan kemampuan yang kuat untuk infiltrasi ke dalam matriks kolagen.¹⁸ Uji Mann-Whitney yang dilakukan pada penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan ekspresi E-cadherin antara kelompok adenokarsinoma prostat yang metastasis ke tulang dan kelompok yang tidak metastasis ke tulang dengan nilai $p > 0,05$.

Pada sel yang mengalami apoptosis termasuk sel kanker, terjadi proses pembelahan proteolisis E-cadherin di membran sel. Ada dua tempat utama pembelahan yang berdekatan dengan domain transmembran E-cadherin: proteolisis oleh metalloproteinase atau oleh *secretases* yang menghasilkan terbentuknya *N-*

terminal (80-kDa) soluble (ecto-domain) atau C-terminal intracellular fragments. Ekspresi metalloproteinase mengalami *upregulasi* di berbagai jenis kanker, hal tersebut memberikan efek biologis pada soluble dan C-terminal fragment E-Cadherin dalam perkembangan tumor.¹⁹

Perkembangan terkini menjelaskan bahwa meningkatnya pertumbuhan tumor, aktivitas proteolisis dari E-cadherin (CDH1) juga semakin meningkat sehingga fragmen soluble E-cadherin yang dihasilkan semakin banyak dan terekspresi lebih tinggi pada sel tumor. Fragmen soluble E-cadherin tersebut dapat meningkatkan *tumor growth, survival, dan motility*. Pembelahan E-cadherin (CDH1) menjadi sE-cad mengkonversi peran utamanya dari *tumor suppressor* menjadi *oncogenic factor*. Fungsi utama sE-cad adalah mengganggu adhesi sel dengan sel dan meningkatkan migrasi dan invasi sel. sE-cad menyebabkan upregulasi dari MMPs sehingga bisa mendegradasi *basement membran* yang menyebabkan invasi tumor ke dalam stroma.²⁰ Hal ini menyebabkan suatu hubungan di mana semakin progresif suatu tumor maka semakin tinggi kadar E-cadherin yang diekspresikan.¹⁶

Pada penelitian ini peningkatan ekspresi E-cadherin pada penderita adenokarsinoma prostat non metastase tidak berbeda secara signifikan bila dibandingkan dengan peningkatan ekspresi E-cadherin pada penderita adenokarsinoma prostat dengan metastasis ke tulang. Hal tersebut disebabkan karena pada penderita dengan metastasis ke tulang terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi antara lain E-cadherin dan MMP-9. Peningkatan dan penurunan E-cadherin dapat mempengaruhi MMP-9. Peningkatan E-cadherin dapat meng-upregulasi MMP-9 sehingga fungsi MMP-9 untuk mendegradasi ECM dapat meningkat. Sedangkan penurunan E-cadherin dapat melemahkan ikatan antar sel, sehingga MMP-9 dapat mendegradasi ECM dan memudahkan sel bermetastasis. Pada keadaan ini MMP-9 memegang peranan yang lebih dominan dibanding E-cadherin.

Ekspresi MMP-9

Penelitian ini menunjukkan ekspresi MMP-9 yang menunjukkan berbeda antara adenokarsinoma prostat non metastasis ke tulang dan yang mengalami metastasis ($p=0,03$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa MMP-9 dapat

digunakan untuk memprediksi adenokarsinoma prostat yang metastasis ke tulang.

Ekspresi dari berbagai MMP telah ditemukan meningkat pada berbagai kanker dan berhubungan dengan stadium lanjut, invasi, metastasis, dan secara umum memiliki prognosis yang buruk. Ekspresi awal dari MMP, baik pada sel-sel tumor atau pada jaringan di sekitar sel-sel tumor membantu untuk *remodelling* matriks ekstraselular dan pengeluaran matriks ekstraselular, dan atau ikatan membran dengan faktor pertumbuhan yang mempengaruhi *micro environment* dalam pembentukan tumor primer.

Peningkatan aktivitas MMP telah dideteksi dan menunjukkan adanya hubungan dengan invasi dan metastasis beberapa kanker, antara lain ovarium, paru, payudara, kolorektal dan serviks.²¹ Peningkatan ekspresi MMP khususnya gelatinase, menunjukkan peran MMP-9 mendegradasi komponen membran basal, menyebabkan sel-sel tumor menginvasi ke dalam stroma di sekitarnya dan memecah membran basal yang berhubungan dengan pembuluh darah kapiler dan kelenjar getah bening sehingga sel tumor masuk ke sirkulasi. MMP juga mempengaruhi migrasi sel dengan cara mengubah tempat perlekatan, membentuk tempat perlekatan baru, memecah sel-sel atau memecah reseptor sel matriks dan mengeluarkan kemoatraktan membran basal.²²

Ahmed dan Mohamed (2012) menganalisis sampel adenokarsinoma kolorektal mendapatkan adanya perbedaan ekspresi MMP-9 pada kedalaman invasi tumor, yang terjadi peningkatan ekspresi MMP-9 pada tumor yang menginvasi submukosa sampai muskularis. Pada analisis hibridisasi *in situ* menunjukkan adanya ekspresi mRNA MMP-9 pada sel tumor adenokarsinoma dan sel stroma yang berdekatan dengan sel kanker. Hal ini mendukung bahwa ekspresi MMP-9 diregulasi oleh interaksi tumor-stroma. Sel stroma (fibroblast, sel inflamasi dan sel endotel) mensekresi berbagai tipe MMP sebagai respon terhadap sitokin, kemokin dan *extracellular matrix metalloproteinase inducers* (EMMPRIN) yang disekresikan dari sel tumor (sel tumor menggunakan MMP yang dihasilkan untuk merusak membran basal, menginvasi jaringan terdekat dan metastasis).²¹

MMP juga berperan dalam proses patologis seperti pada proses keganasan. Dalam perkembangan tumor dan metastasis,

MMP berperan sebagai mediator utama dalam aktivasi faktor pertumbuhan, bioavailabilitas reseptor dan *signaling*, adhesi dan motilitas sel, apoptosis dan *survival*, angiogenesis, respon imun dan *immune surveillance*.²³ Regulasi MMP terjadi melalui inhibitor endogen alami MMP. Salah satu yang sering dijumpai adalah TIMP.²⁴

Babichenko (2014) menyebutkan bahwa sifat invasif pada adenokarsinoma prostat menyebabkan terjadinya degradasi sel membran dan jaringan ikat. Hal ini dapat dijelaskan karena terjadinya ketidakseimbangan antara MMP-9 dan TIMP yang ekspresinya sangat berkurang pada adenokarsinoma prostat.²⁵

Ekspresi E-cadherin tidak berhubungan dengan ekspresi MMP-9 pada kejadian metastasis tulang adenokarsinoma prostat.

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara ekspresi E-cadherin dan ekspresi MMP-9 diuji statistik dengan uji korelasi Spearman. Analisis data dengan korelasi Spearman didapatkan $p=0,637$ ($p>0,05$), menunjukkan ekspresi E-cadherin tidak mempengaruhi ekspresi MMP-9, begitu juga sebaliknya, karena pada proses invasi dan metastasis sel tumor banyak faktor yang mempengaruhi selain E-cadherin dan MMP-9.

Proses invasi dan metastasis memerlukan beberapa tahap/proses dan melibatkan beberapa protein/gen, yaitu tahap lepasnya/renggangnya hubungan antar sel tumor, perlekatan pada komponen matriks, degradasi ekstraseluler matriks, migrasi sel tumor. Beberapa protein yang terlibat adalah famili cadherin. Famili cadherin (E-cadherin, N-cadherin) merupakan glikoprotein transmembran yang penting pada proses lepasnya hubungan antar sel tumor dan perlekatan komponen ECM. Hasan *et al.* menyatakan N-cadherin terbukti meningkat pada invasi tumor dengan cara bekerja sama dengan FGR reseptor dan menghasilkan signal yang mengaktifkan MMP-9 sehingga terjadi invasi sel tumor. Selain itu *laminin*, *integrin* dan kolagen tipe IV juga berperan dalam proses perlekatan ke komponen matriks pada proses invasi dan metastasis.²⁶

KESIMPULAN

Ekspresi MMP-9 adenokarsinoma prostat non metastasis tulang dan metastasis tulang berbeda sedangkan ekspresi E-cadherin tidak berbeda. Tidak terdapat hubungan antara

ekspresi E-cadherin dan MMP-9 dengan kejadian metastasis tulang pada adenokarsinoma prostat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Epstein JI, Algaba F, Allbrook WC, Bastacky S, Egevad L, Furusat M, *et al.* Acinar adenocarcinoma, in WHO classification of tumours, pathology and genetics tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Rosai, J. Male reproductive system. in Rosai and Ackerman's surgical pathology. vol.1, 9th ed. China: Elsevier; 2011.
3. Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, Sacanna E, Serra P, Amadori D. Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer*. 2010; 116: 1406-18.
4. Nachtshiem D. Prostate Cancer: Local Disease, in Urological Oncology. Texas: Landes Bioscience; 2005.
5. Ablin RJ, Mason, MD. Metastasis as a therapeutic target, in metastasis of prostate cancer. USA; Springer Science+Business BV. 2008.
6. Saha B, Arase A, Imam SS, Tsao-Wei D, Naritoku WY, Groshen S, *et al.* Over-expression of E-cadherin and β -catenin proteins in metastatic prostate cancer cells in bone. *Prostate*. 2008; 68: 78-84.
7. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia in Robin and Cotran Pathologic Basic of Disease, 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
8. Kumar V, Fausto N, Aster JC. Pathologic Basis of Disease, 8thed, Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
9. 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.
10. Yixuan G, Uma D, Chippada V, William K. Roles of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in prostate cancer progression. *Cancer*. 2014; 6: 1298-1327.
11. Popescu CI, Giusca SE. E-cadherin expression in molecular types of breast carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2013; 54: 267-73.
12. Popescu CI, Giusca SE, Qiang W, Hua YJ. Prognostic significance of MMP-9 and TIMP-1 serum and tissue expression in breast cancer. *Int J Cancer* 2008; 122: 2050-6.

13. Young, RH. Atlas of tumors pathology, tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male uretra, and penis, 3rd series, Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2011.
14. Macmillan Cancer Support. Grading and Staging of Prostate Cancer. (cited: 2015, Sept 2). Available from: <http://www.macmillan.org.uk>.
15. Renindra A, Soehartati G, Andhika R, Aida S, Syahrudin E, Demak T, *et al*. Basic Science of Oncology. Ilmu Onkologi Dasar. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2010.
16. Bex G, Becker KL, Hofler H. Mutation of the human E-cadherin (CDH1) Gene. Hum Mut. 1998; 12: 226-37.
17. Chaiwun B, Imam S. Overexpression of E-cadherin protein in metastatic breast cancer cells in bone. Anticancer Res. 2007; 27: 3903-8.
18. Suriano G, Mulholland D, Wever OD, Ferreira P. The intracellular E-cadherin germline mutation V832M lacks the ability to mediate cell-cell adhesion and suppress invasion. Oncogen. 2003; 22: 5716-9.
19. Rondriguez FJ, Lewis-Tuffin LJ, Anastasiadis PZ. E-cadherin's dark side: possible role in tumor progression. Biochim Biophys Acta. 2012; 1826: 23-31.
20. David JM, Rajasekaran AY. Dishonorable discharge: The oncogenic roles of cleaved E-cadherin fragments. Cancer Res. 2012; 72: 2917-23.
21. Ahmed MM, Mohammed SH. Matrix metalloproteinases 2 and 9 in situ mRNA expression in colorectal tumors from Iraqi patients. Indian J Pathol Microbiol. 2011; 54: 7-14.
22. Rydlova M, Holubec Jr, Ludvikova Jr, Kalfert D, Franekova J. Biological Activity and Clinical Implications of Matrix Metalloproteinases. Anticancer Res. 2008; 28: 1389-98.
23. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases, angiogenesis, and cancer. Clin Cancer Res. 2003; 2: 351-4.
24. Egebad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. Nat Rev Cancer. 2002; 2: 161-74.
25. Babichenko II, Andriukhin MM, Pulbere S, Loktev A. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-9 and inhibitors of matrix metalloproteinase-1. Int J Clin Exp Pathol. 2014; 7: 9090-8.
26. Hasan RB, Qiao R, Keren R, Badano I, Suyama K. Cadherin switch in tumor progression. Ann N Y Acad Sci. 2004; 014: 155-63.