

Ekspresi Matriks Metaloproteinase 9 pada Infiltrasi Karsinoma Tiroid Papiler Klasik dan Varian Folikuler

Ni Wayan Armerinayanti, I Ketut Mulyadi, Luh Putu Iin Indrayani Maker

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
 Denpasar*

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma tiroid papiler (KTP) merupakan 80% dari seluruh karsinoma tiroid berdiferensiasi baik dengan 2 tipe paling sering yaitu KTP klasik dan KTP varian folikuler (KTPVF). Agresivitas antara kedua tipe KTP ini masih kontroversi dalam berbagai aspek klinikopatologik. Matriks metaloproteinase 9 (MMP-9) merupakan marka relevan dalam memprediksi agresivitas tumor karena mempengaruhi proses invasi dan metastasis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui ekspresi MMP-9 dalam mempengaruhi luas infiltrasi KTP sehingga berkaitan dengan agresivitas KTP.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode analitik potong lintang dengan jumlah sampel sebanyak 40 sediaan blok parafin pasien KTP Klasik dan KTPVF yang diperiksa secara histopatologi di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar sejak tanggal 1 Januari 2011 sampai 30 Juni 2014. Sampel terdiri dari 10 KTP klasik intrakompartemen, 10 KTP klasik ekstrakompartemen, 10 KTPVF intrakompartemen dan 10 KTPVF ekstrakompartemen. Selanjutnya dilakukan pulasan imunohistokimia MMP-9 pada seluruh sampel. Hasil penelitian dianalisis dengan uji *one way anova* dan regresi multipel ANCOVA dengan kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil

Terdapat perbedaan rerata skor ekspresi MMP-9 antar keempat kelompok, di mana rerata skor ekspresi MMP-9 KTP klasik intrakompartemen $2,60 \pm 1,77$; KTP klasik ekstrakompartemen $7,80 \pm 1,54$; KTPVF intrakompartemen $3,70 \pm 1,74$ dan KTPVF ekstrakompartemen $7,00 \pm 1,80$. Melalui uji *one way anova* terdapat perbedaan yang bermakna antara KTP intrakompartemen dengan KTP ekstrakompartemen ($p < 0,001$). Uji regresi ANCOVA menunjukkan tidak terdapat pengaruh usia, jenis kelamin dan ukuran tumor terhadap skor ekspresi MMP-9 ($p > 0,05$).

Kesimpulan

Peningkatan maupun penurunan ekspresi MMP-9 mempengaruhi luas infiltrasi KTP sehingga ekspresi MMP-9 berkaitan dengan agresivitas KTP.

Kata kunci: ekstrakompartemen, intrakompartemen, karsinoma tiroid papiler klasik, karsinoma tiroid papiler varian folikuler, matriks metaloproteinase 9.

ABSTRACT

Background

Papillary thyroid carcinoma (PTC) was 80% of well differentiated thyroid tumors constitutes two frequently types included classic PTC and follicular variant of PTC (FVPTC). Aggressiveness between those types was still controversies in many clinicopathologic aspect. Matrix metalloproteinases 9 (MMP-9) was relevance marker predicting tumor aggressiveness because its role of invasive and metastatic process. The aim of this study was to explore MMP-9 expression impact on extent of PTC infiltration that related with PTC aggressiveness.

Methods

This study was performed using a cross sectional analytical method and samples constitutes of 40 parafin blocks gathered from classic PTC and FVPTC that had been studied histopathologically at Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine University of Udayana/Sanglah General Hospital Denpasar from 1st January 2011 to 30th June 2014, which consists of 10 classic PTC intra compartment, 10 classic PTC extra compartment, 10 FVPTC intra compartment and 10 FVPTC extra compartment, which later stained using MMP-9 immunohistochemistry. The study results were analyzed by one way anova and multiple regression ANCOVA test with significance at $\alpha < 0.05$.

Results

There was difference of MMP-9 expression score between four group, which mean MMP-9 expression score of classic PTC intra compartment was $2,60 \pm 1,77$; classic PTC extra compartment was $7,80 \pm 1,54$; fvptc intra compartment was $3,70 \pm 1,74$; FVPTC extra compartment was $7,00 \pm 1,80$. One way anova test showed significant difference between PTC intra compartment and extra compartment group. Multiple regression ANCOVA test showed no impact of age, sex and size of tumor on MMP-9 expression score.

Conclusion

Increases and decreases of MMP-9 expression was impacted on extent of PTC infiltration that related with PTC aggressiveness.

Key words: classic papillary thyroid carcinoma, extra compartment, follicular variant of papillary thyroid carcinoma, intra compartment, matrix metalloproteinase 9.

PENDAHULUAN

Insiden karsinoma tiroid meningkat lebih cepat dibandingkan keganasan lainnya yaitu 3,8% per tahun pada periode 1992-2001. Di Amerika Serikat pada tahun 2008, insiden karsinoma tiroid berdasarkan umur sekitar 6,47 per 100.000 laki-laki dan 19,39 per 100.000 perempuan.¹ Dari perhitungan data registrasi kanker di Indonesia pada tahun 2010 karsinoma tiroid menduduki peringkat kelima kasus kanker terbanyak sedangkan di Bali pada tahun yang sama menduduki peringkat ketiga terbanyak dengan insiden relatif 24/100.000.^{2,3}

Karsinoma tiroid papiler (KTP) merupakan 80% dari seluruh karsinoma tiroid yang berdiferensiasi baik dengan 2 tipe yang paling sering yaitu KTP klasik dan KTP varian folikuler (KTPVF). KTPVF memiliki karakteristik intinya sesuai KTP sedangkan polanya histologisnya menyerupai karsinoma folikuler.^{4,5} Latar belakang molekuler yang agak berbeda antara KTP Klasik dan KTPVF menyebabkan adanya kontroversi mengenai perangai biologis/agresivitas keduanya. Beberapa laporan morfologi dan studi longitudinal menyebutkan bahwa area berdiferensiasi buruk dan infiltrasi ekstrakompartemen meliputi invasi kapsel, invasi vasa, perluasan ekstraintiroid dan metastasis jauh lebih banyak dijumpai pada KTPVF dibandingkan KTP klasik tetapi risiko metastasis ke limfonodi lebih rendah dibandingkan KTP klasik.⁴⁻⁷ Penelitian lainnya melaporkan bahwa KTPVF memiliki perangai klinis maupun patologis yang sebanding dengan KTP klasik.⁸⁻¹¹ Faktor klinikopatologis lain juga dipercaya mempengaruhi agresivitas KTP, seperti usia dan jenis kelamin pasien, ukuran tumor primer, multisentrisitas tumor, serta adanya lesi jinak tiroid sebelumnya.¹²

Saat ini diyakini bahwa belum ada terapi yang efektif dalam penanganan KTP. Seringkali timbul keraguan diantara ahli bedah dalam menentukan perlunya terapi tambahan maupun monitoring lanjutan terutama pada kasus KTP yang belum menunjukkan perluasan ekstrakompartemen.^{13,14} Pemahaman tentang mekanisme molekuler yang berkaitan dengan agresivitas KTP sangat penting untuk menemukan strategi terbaru dalam penentuan terapi dan monitoring KTP. Mekanisme molekuler tersebut sifatnya sangat kompleks dan melibatkan komponen intraseluler dan ekstraseluler.¹⁵

Dalam proses invasi tumor akan dilibatkan salah satu komponen ekstraseluler yang berperan utama dalam degradasi matriks ekstraseluler (*Extracellular Matrix/ECM*) melalui efek proteolitik yang dimilikinya yaitu matriks metaloproteinase (MMP). Salah satu jenis MMP yang mendapatkan perhatian khusus yaitu MMP-9 karena merupakan kelompok gelatinase yang berperan utama dalam degradasi kolagen IV yang merupakan komponen utama membran basal epitel, interstisial dan vaskuler. MMP-9 memiliki level ekspresi basal yang rendah, berbeda dari level ekspresi pada kondisi kanker. Selain itu MMP-9 mempengaruhi transformasi neoplastik dengan menjadi inisiator instabilitas genetik, mengaktifkan proses angiogenesis dan memicu ekspansi tumor. Hal ini menunjukkan peranan penting MMP-9 pada proses invasi dan metastasis sehingga relevan menjadi parameter agresivitas tumor.^{16,17}

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui ekspresi MMP-9 dalam mempengaruhi luas infiltrasi KTP sehingga berkaitan dengan agresivitas KTP.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian jenis kuantitatif non eksperimental, menggunakan *design* deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian dilakukan di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP. Sanglah, sejak 20 November sampai 31 Desember 2014. Populasi penelitian ini adalah semua sediaan blok parafin pasien dengan diagnosis KTP dari operasi hemitiroidektomi, tiroidektomi total maupun *Radical Neck Dissection* (RND) di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP. Denpasar dari tanggal 1 Januari 2011 sampai dengan 30 Juni 2014 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi sampel adalah sampel yang didiagnosis sebagai KTP Klasik dan KTPVF. Sedangkan kriteria eksklusi sampel adalah kasus KTP yang setelah dirediagnosis bukan merupakan KTP Klasik dan KTPVF, kasus KTP yang multifokal, dan blok parafin rusak atau berjamur. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi terdiri dari 20 kasus KTP Klasik dan 20 kasus KTVF. KTP Klasik adalah neoplasma ganas sel folikel tiroid yang didominasi pola pertumbuhan papiler kompleks bercabang, namun dapat bercampur dengan struktur folikuler, secara

histologi ditandai oleh adanya gambaran inti karsinoma papiler yang khas yaitu inti yang jernih (*ground glass* atau *orphan annie eyes*), berbentuk bulat dan membesar, saling tumpang tindih, membran inti ireguler dapat disertai inklusi sitoplasma intranuklear serta *nuclear groove*.¹⁸ KTPVF adalah neoplasma ganas epitel folikel tiroid yang hampir seluruhnya membentuk struktur folikuler, dilapisi oleh satu atau beberapa lapis sel epitel folikel tiroid berbentuk kuboid atau kolumnar yang menunjukkan gambaran inti karsinoma papiler yang khas, komponen minor papiler masih dapat diterima namun berupa struktur papiler yang abortif yaitu tonjolan papiler pendek tanpa tangkai (*stalk*) yang jelas, menyerupai struktur papiler goiter hiperplastik.^{12,19} Infiltrasi intrakompartemen yaitu invasi intratiroid pada tumor tidak berkapsel murni atau intrakapsuler jika tumor berkapsel murni sedangkan infiltrasi ekstrakompartemen yaitu adanya invasi melewati kapsel murni tumor atau kapsel organ tiroid menuju jaringan ekstratiroid sekitar, serta adanya invasi vaskuler, metastasis ke KGB maupun metastasis jauh.^{20,21}

Preparat hasil pulasan hematoksilin dan eosin (H&E) sesuai nomor-nomor yang telah dikumpulkan, dievaluasi ulang oleh peneliti dan dua ahli patologi sesuai kriteria inklusi dan eksklusi sehingga didapat empat kelompok data yaitu 10 KTP Klasik intrakompartemen, 10 KTP Klasik ekstrakompartemen, 10 KTPVF intrakompartemen dan 10 KTPVF ekstrakompartemen. Preparat yang sulit dievaluasi dilakukan potong ulang blok dan dipulas dengan pulasan rutin menggunakan Harris's Hematoksilin dan Eosin. Setelah itu baru dilakukan pemotongan ulang blok parafin, untuk diwarnai dengan pewarnaan imunohistokimia MMP-9 dengan menggunakan antibodi primer monoklonal dari Abcam. Diamati secara semikuantitatif dengan mikroskop cahaya binokuler merk Olympus dengan pembesaran 400 kali. Sel yang mengekspresikan MMP-9 akan tampak berwarna coklat pada sitoplasma sel epitel ganas maupun stroma. Berdasarkan persentase sel ganas yang menunjukkan overekspresi MMP-9 maka dibagi menjadi 3 skor (0-3) yaitu 0 (tidak terwarnai), 1+ (<25% sel dari seluruh sel tumor), 2+ (25-75% sel dari seluruh sel tumor) dan 3+ (>75% sel dari seluruh sel tumor). Berdasarkan intensitas warna coklat sel-sel ganas yang menunjukkan overekspresi MMP-9 maka dibagi

menjadi 3 skala (0-3) yaitu: 0 (negatif), 1 (lemah), 2 (sedang) dan 3 (kuat). Penilaian ekspresi MMP-9 dibuat berdasarkan analisis persentase sel tumor yang positif dan intensitas pewarnaan.²² Kontrol positif berasal dari jaringan KTP yang telah diketahui positif terhadap MMP-9.

Data-data pengamatan mikroskopis disajikan dalam bentuk tabel dan dideskripsikan. Dalam penelitian ini data usia, jenis kelamin, ukuran tumor dan ekspresi MMP-9, terlebih dahulu diuji normalitas datanya. Berdasarkan hasil analisis dengan uji *Shapiro-Wilk* didapatkan bahwa seluruh data berdistribusi normal, kemudian untuk menilai perbedaan rerata skor ekspresi MMP-9 antar seluruh kelompok, dianalisis dengan uji *One Way Anova*, sedangkan pengaruh seluruh variabel kontrol maupun independen terhadap skor ekspresi MMP-9 digunakan uji regresi berganda ANCOVA. Pada penelitian ini, analisa statistik terhadap data penelitian dengan menggunakan program komputer *SPSS 18,0 for windows*.

HASIL

Rerata usia seluruh pasien dalam penelitian ini adalah 46,17±14,98 tahun dengan rentang umur 20 sampai 82 tahun. Lebih dari 75% kasus KTP terjadi pada pasien dengan rentang usia 25-64 tahun. Rerata usia pada 10 pasien KTP klasik dengan infiltrasi ekstrakompartemen yaitu 46,30±14,81 tahun, rerata usia 10 pasien KTPVF dengan infiltrasi ekstrakompartemen adalah 49,30±18,09 tahun, sedangkan rerata 10 pasien KTP klasik yang hanya dengan infiltrasi intrakompartemen yaitu 44,30±13,14 tahun dan 10 pasien KTPVF dengan infiltrasi intrakompartemen yaitu 44,70±15,34 tahun. Melalui analisis kemaknaan dengan uji *One Way Anova*, didapatkan beda rerata antar keempat kelompok tidak bermakna ($p=0,430$; $p>0,05$). Berdasarkan jenis kelamin subyek penelitian, 70% kasus KTP berjenis kelamin perempuan sehingga proporsi perbandingan kasus antara perempuan dibandingkan dengan laki-laki yaitu 7:3. Antar seluruh kelompok KTP menunjukkan distribusi jenis kelamin yang tidak berbeda ($p=0,414$; $p>0,05$). Rerata ukuran tumor secara keseluruhan adalah 3,48±2,10 cm, di mana beda rerata antar keempat kelompok, antara kelompok KTP klasik dengan KTPVF maupun antara KTP intrakompartemen maupun ekstrakompartemen tidak bermakna ($p>0,05$).

Tabel 1. Distribusi sampel penelitian berdasarkan usia, jenis kelamin dan ukuran tumor

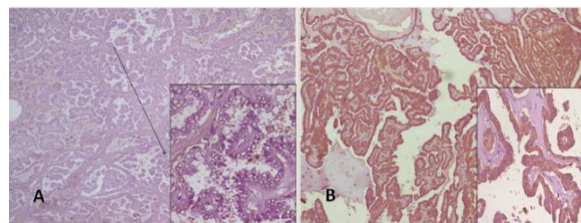
Karakteristik	Rerata ± standar deviasi	N (%)
Usia (tahun)	46,17±14,98	
<25		2 (5%)
25-64		33 (82,5%)
>64		5 (12,5%)
Jenis kelamin		
Perempuan		28 (70%)
Laki-laki		12 (30%)
Ukuran tumor (cm)	3,48±2,10	
≤2		13 (32,5)
>2-≤4		14 (35)
>4		13 (32,5)
Kelompok KTP		
KTP klasik intrakompartemen		10 (25)
KTP klasik ekstrakompartemen		10 (25)
KTPVF intrakompartemen		10 (25)
KTPVF ekstrakompartemen		10 (25)

Tabel 2. Perbandingan rerata skor ekspresi mmp-9 antara keempat kelompok.

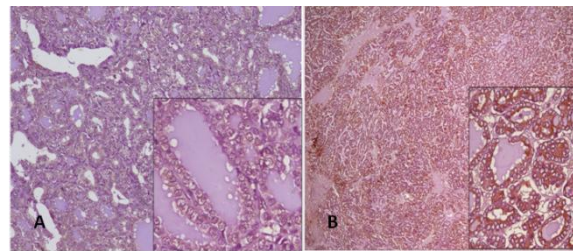
Kelompok	Rerata ± SD	Min-Max	Beda rerata ± SE	CI beda rerata	p
KTP	2,60±1,77*	1,0 6,0	-5,2±0,7	-7,28sd-3,11	<0,001
Klasik IK					
KTP	7,80±1,54**	6,0 9,0	4,1±0,7	2,01sd6,18	<0,001
Klasik EK					
KTPVF IK	3,70±1,76*	2,0 6,0	-3,3±0,7	-5,38sd-1,21	<0,001
KTPVF EK	7,00±1,82**	4,0 9,0			

Keterangan: IK=Intrakompartemen, EK=Ekstrakompartemen
*KTP Klasik IK vs KTPVF IK berbeda tidak bermakna (p=0,164); **KTP Klasik EK vs KTPVF EK berbeda tidak bermakna (p=0,309).

Tabel 2 menunjukkan terdapat perbedaan rerata skor ekspresi MMP-9 antar keempat kelompok, tetapi perbedaan yang sangat bermakna ditemukan antara kelompok KTP intrakompartemen dengan KTP ekstrakompartemen (p<0,001), sedangkan perbedaan rerata skor ekspresi MMP-9 antar KTP klasik dan KTPVF menunjukkan nilai yang tidak bermakna (p>0,05).



Gambar 1. Ekspresi MMP-9 pada KTP. A. KTP klasik intrakompartemen skor 1; B. KTP klasik ekstrakompartemen skor 9.



Gambar 2. Ekspresi MMP-9 pada KTPVF. A. KTPVF intrakompartemen skor 2; B. KTPVF ekstrakompartemen skor 9.

Tabel 3. Pengaruh variabel independen dan variabel kontrol terhadap skor ekspresi MMP-9.

Parameter	B	Kemaknaan	Interval kepercayaan (CI) 95%	
			Batas atas	Batas bawah
Usia	-0,023	0,233	-0,062	0,016
Jenis kelamin	0,532	0,405	-0,750	1,813
Ukuran	0,017	0,909	-0,278	0,311
KTP Klasik IK	-4,329	<0,001	-6,045	-2,612
KTP Klasik EK	0,839	0,299	-0,778	2,457
KTPVF IK	-3,252	<0,001	-4,905	-1,600
KTPVF EK (ref)		-	.	.

R Squared = 0,661 (Adjusted R Squared = 0,600).

Untuk menilai pengaruh variabel kontrol (karakteristik penelitian meliputi usia, jenis kelamin dan ukuran tumor) terhadap hubungan skor MMP-9 antara masing-masing kelompok penelitian maka dilakukan uji regresi berganda melalui analisis ANCOVA dengan hasil sesuai Tabel 3. Nilai pengaruh variabel independen dan variabel kontrol secara simultan terhadap ekspresi MMP-9 adalah sebesar 66%, dengan faktor kelompok KTP sebagai variabel yang paling dominan mempengaruhi skor ekspresi MMP-9. Sedangkan variabel kontrol (karakteristik penelitian meliputi usia, jenis kelamin dan ukuran tumor) tidak mempengaruhi hubungan skor MMP-9 antara masing-masing kelompok penelitian.

DISKUSI

Rerata usia pasien untuk keseluruhan kasus KTP pada penelitian ini adalah 46,17±14,98 tahun. Hal ini sesuai dengan data WHO yang menyebutkan bahwa rerata usia pasien saat terdiagnosis KTP adalah pertengahan 40 hingga awal 50-an, berbeda dengan tipe folikuler, meduler, berdiferensiasi buruk dan *undifferentiated*. Rerata usia antara pasien KTP Klasik dan KTPVF juga sebanding, sesuai dengan bebe-

rapa penelitian sebelumnya.^{7,15} Sedangkan berdasarkan luas infiltrasi (intra dan ekstra kompartemen) juga menunjukkan hasil yang tidak berbeda bermakna kemungkinan karena didasari oleh adanya perubahan mekanisme angiogenesis, perubahan fisiologis matriks ekstraseluler, sel-sel efektor imun, hormon, faktor pertumbuhan/ sitokin, maupun nutrisi terkait usia sehingga peningkatan usia tidak mempengaruhi tingkat agresivitas tumor. Pada penelitian ini, untuk keseluruhan kasus KTP didapatkan rasio perbandingan perempuan yang lebih tinggi daripada laki-laki. Hal ini juga sesuai dengan laporan berbagai penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa prevalensi maupun insiden KTP lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan pada laki-laki.^{1,10,18} Temuan ini kemungkinan didasari oleh teori bahwa hormon seks perempuan (seperti estrogen) memiliki efek proliferasi terhadap kelenjar tiroid yang diketahui juga mengekspresikan reseptor estrogen dan berpengaruh dalam karsinogenesis KTP dengan bekerja mengaktifkan jalur NTRK yang selanjutnya mengaktifkan kaskade RAS-BRAF-MAPK.²³ Pada penelitian ini didapatkan bahwa rerata ukuran tumor untuk keseluruhan kasus KTP adalah $3,48 \pm 2,10$ cm. Nilai rerata ini sebanding dengan yang ditemukan pada penelitian-penelitian sebelumnya.^{7,20,22} Tidak terdapat perbedaan ukuran tumor terkait tipe/varian (klasik dan KTPVF) karena ukuran tumor dipengaruhi oleh kemampuan proliferasi tumor sedangkan KTP klasik maupun KTPVF tergolong karsinoma tiroid yang berdiferensiasi baik dengan kemampuan proliferasi yang tidak sepesat karsinoma tiroid berdiferensiasi buruk maupun anaplastik. Demikian pula terhadap luas infiltrasi tumor (intra dan ekstra kompartemen), yang pada penelitian ini diketahui tidak dipengaruhi oleh perbedaan ukuran tumor. Faktor lain mungkin berkontribusi mendasari temuan ini seperti lokasi tumor karena beberapa kasus KTP ekstrakompartemen yang berukuran kurang dari 2 cm pada penelitian ini berlokasi dekat kapsel organ, sehingga sangat memungkinkan jika lokasi yang berdekatan dengan kapsel maupun area limfovaskuler memudahkan proses invasi tumor ke jaringan sekitar maupun proses metastasis. Melalui uji regresi berganda, diketahui bahwa pada penelitian ini faktor usia, jenis kelamin dan ukuran tumor tidak mempengaruhi skor ekspresi MMP-9 (tabel 3). Hal ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa

faktor usia, jenis kelamin maupun ukuran tumor tidak berkaitan dengan agresivitas KTP.^{8,23}

Sedangkan varian KTP (KTP klasik vs KTPVF) pada penelitian ini diketahui tidak mempengaruhi perbedaan skor ekspresinya. Secara molekuler, jalur karsinogenesis KTP Klasik memang berbeda dengan KTPVF. KTP Klasik melibatkan tata ulang RET atau NTRK dan *point* mutasi BRAF_{V600E} sedangkan KTPVF selain melibatkan tata ulang RET atau NTRK dan mutasi BRAF_{K601E}, 13% melibatkan translokasi t(2;3)(q13p;p25) yang menggabungkan PAX8-PPAR α dan 21% mutasi RAS.^{11,17,24,25} Tidak pernah terdapat laporan bahwa MMP-9 dapat mempengaruhi proses karsinogenesis pada kedua tipe KTP ini sehingga secara teoritis MMP-9 memang tidak terlibat dalam penentuan karakteristik molekuler maupun morfologi pada KTP Klasik maupun KTPVF.^{22,24}

Berdasarkan beberapa literatur mengenai MMP-9, aktivitas transkripsi dan translasi MMP-9 yang dipicu oleh berbagai faktor pertumbuhan, sitokin dan promotor tumor dapat melalui berbagai jalur, diantaranya jalur *inhibitor-kappa binding* (I κ B) yang mengaktifkan faktor transkripsi *nuclear factor-kappa binding* (NF κ B), *JUN activated kinase* (JAK) yang mengaktifkan *signal transducer and activator of transcription* (STAT) serta jalur yang terlibat dalam karsinogenesis KTP maupun KTPVF seperti RAS-MAPK, RAS-BRAF-MAPK dan PAX8-PPAR α yang menginduksi transkripsi MMP-9 dengan meningkatkan regulasi gen Snail yang juga merupakan penekan aktivitas E-cadherin.^{26,27} Namun belum terdapat penelitian yang membandingkan jalur mana yang dominan berkontribusi terhadap peningkatan aktivitas MMP-9. Tidak didapatkannya perbedaan rerata skor ekspresi MMP-9 yang bermakna antara KTP Klasik dengan KTPVF pada penelitian ini menunjukkan bahwa kemungkinan jalur karsinogenesis kedua tipe KTP melibatkan secara imbang dalam pembentukan aktivitas MMP-9.

Pada penelitian ini didapatkan adanya perbedaan bermakna untuk rerata skor ekspresi MMP-9 antara KTP ekstrakompartemen dengan KTP intrakompartemen sehingga menunjukkan bahwa luasnya infiltrasi tumor mempengaruhi ekspresi MMP-9. Temuan ini membuktikan keterlibatan MMP-9 dalam metastasis maupun proses invasi lebih dalam (melewati kapsel) yang merupakan suatu proses kompleks dan tentunya agak berbeda dengan proses invasi

intrakompartemen. Dalam proses invasi intrakompartemen peran MMP-9 adalah terutama dalam mendegradasi kolagen IV membran basalis epitel dan stroma (interstisial) secara bersama-sama dengan kemampuannya dalam memicu transisi epitelial menjadi progenitor mesenkimal (EMT) sehingga sel ganas memiliki kemampuan motilitas tinggi. Sedangkan dalam proses invasi yang lebih dalam (melewati kapsel), selain diperlukan dalam degradasi komponen membran basalis epitelial dan stroma, MMP-9 yang lebih banyak akan disekresikan untuk proses degradasi komponen fibrous kapsel maupun jaringan sekitar di luar kapsel.

Selama proses metastasis, sel-sel epitelial ganas akan terlepas dari tumor primer dan mengalami transisi mesenkimal, menginvasi jaringan stroma, memasuki sirkulasi, diam sementara pada area perifer vaskuler, melakukan ekstrasvasi, menginvasi interstisium dan parenkim organ target untuk kemudian membentuk koloni metastatik.^{21,28-30} Dalam proses metastasis ini MMP-9 telah terbukti berperan mempengaruhi kemampuan invasi sel ganas menuju jalur angiolimfatik (intravasasi), ekstrasvasi dan pertahanan koloni metastatik dari respon imun.

KESIMPULAN

Peningkatan maupun penurunan ekspresi MMP-9 mempengaruhi luas infiltrasi KTP sehingga ekspresi MMP-9 berkaitan dengan agresivitas KTP.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nikiforov YE. Thyroid Tumors: Classification, Staging, and General Considerations. 3rd Pittsburgh: Springer; 2009.
2. Direktorat Jendral Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI, Registrasi Kanker, Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia, Yayasan Kanker Indonesia. Kanker di Indonesia Tahun 2010. Data Histopatologik. Jakarta: Direktorat Jendral Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI; 2010.
3. Anonim. Badan Pusat Statistik Provinsi Bali. Bali Dalam Angka 2010. Denpasar: BPS Bali; 2010.
4. Chang HY, Lin JD, Chou SC. Clinical presentations and outcomes of surgical treatment of follicular variant of the papillary thyroid carcinomas. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36: 688-93.
5. Gupta S, Ajise O, Dultz L, Wang B, Nonaka D, Ogilvie J, et al. Follicular variant of papillary thyroid cancer. Am Med Assn. 2010; 138: 227-33.
6. Chrisoulidou H, Boudina M, Tzemailas A, Doumala E, Iliadou PK, Patakiouta F, et al. Histological subtype is the most important determinant of survival in metastatic papillary thyroid cancer. Bio Med Central Thyroid Res. 2011; 4: 1-5.
7. Chen H, Izevbaye I, Chen F, Weinstein B. Recent advances in follicular variant of papillary thyroid carcinoma. North Am J Med Sci. 2012; 5: 212-5.
8. Gonzalez RG, Molina RB, Carreon-Burciaga RG, Gastelum MG, Frechero NM, Rodriguez SS. Papillary thyroid carcinoma: Differential diagnosis and prognostic values of its different variants. Int Scholarly Res Network ISRN Oncol. 2011; 2011: 1-9.
9. Der-Lin J, Hsueh C, Hyu-Huang B. Papillary thyroid carcinoma with different histological patterns. Chang Gung Med J. 2011; 34: 23-34.
10. DeLellis RA, Williams ED. Thyroid and parathyroid tumours: Introduction. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics Tumours of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press. 2004.
11. Salajegheh A, Petcu EB, Smith RA, Lam AK. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a diagnostic challenge for clinicians and pathologist. Postgrad Med J. 2008; 84: 78-82.
12. Rosai J, Tallini G. Surgical Pathology. 10th Ed. British: Elsevier; 2011.
13. Ito Y, Higashiyama T, Takamura, Y. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection. World J Surg. 2012; 31: 2085-91.
14. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. Ann Surg Oncol. 2005; 12: 81-80.
15. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors of papillary and follicular carcinomas in Japan Based on Data of Kuma Hospital. J Thyroid Res. 2012; 2012: 1-18.

16. Farina AR, Mackay AR. Gelatinase B/MMP-9 in tumour pathogenesis and progression. *Cancers*. 2014; 6: 240-96.
17. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nature Rev*. 2006; 6: 292-306.
18. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Mod Pathol*. 2011; 24: 1-9.
19. Koseoglu RD, Filiz NO, Aladas I, Eyibisen A, Guven M. Problems encountered in the diagnosis of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma and the morphological diagnosis criteria. *Turk J Med Sci*. 2006; 36: 17-22.
20. Marečko I, Cvejić J, Šelemetjev S, Paskaš S, Tatić S, Paunović I, Savin S. Enhanced activation of matrix metalloproteinase-9 correlates with the degree of papillary thyroid carcinoma infiltration. *Croat Med J*. 2014; 55: 128-37.
21. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol*. 2011; 24: 1545-52.
22. Meng X, Hua T, Zhang Q, Pang R, Zheng G, Song D. Expression and clinical significance of matrix metalloproteinase 9 (MMP9) papillary thyroid carcinomas. *African J Pharmacol*. 2012; 6: 3075-9.
23. Yu F, Jiang Q, Zhou Y, Yang Z, Yu X, Wang H, *et al*. Abnormal expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP9) correlates with clinical course in Chinese patients with endometrial cancer. *Dis Markers*. 2012; 32: 321-3.
24. Schonfeld SJ, Neta G, Sturgis EM, Pfeiffer RM, Hutchinson AA, Xu L, *et al*. Common genetic variants in sex hormone pathway genes and papillary thyroid cancer risk. *Thyroid*. 2012; 22: 151-5.
25. Santoro M, Melillo RM, Fusco A. RET/PTC activation in papillary thyroid carcinoma: European Journal of Endocrinology Prize Lecture. *Eur J Endocrinol*. 2006; 155: 645-53.
26. Chien W, Koeffler P. Molecular biology of thyroid cancer. *Springer Endocrine Updates*. 2012; 30: 35-43.
27. Di Maro G, Salemo P, Unger K, Orlandella FM, Manaco M, Chiappetta G, *et al*. Anterior gradient protein 2 promotes survival migration and invasion of papillary thyroid carcinoma cells. *Bio Med Central*. 2014; 13: 1-11.
28. Palma TD, Lucci V, Cristofaro T, Fillipone MG, Zannini M. A. Role for PAX8 in Tumorigenic phenotype of ovarian cancer cells. *Biomed Central*. 2014; 14: 1-8.
29. Deryugina EI, Quigley JP. Matrix metalloproteinases and tumor metastases. *Cancer Metastase Rev*. 2006; 25: 9-34.
30. Ansari MA, Shaikh S, Muteeb G, Rizvi D, Shakil S, Alam A, *et al*. Role of matrix metalloproteinases in Cancer. In: *Advances in protein chemistry*. Las Vegas, USA: OMICS group ebook. 2013.