

## Ekspresi MMP-2 dan TIMP-2 karsinoma endometrium operabel pada lapisan endometrium dan miometrium sebagai pertanda terjadinya invasi miometrium dan metastasis KGB pelvis

T. NURSETA  
ANDRIJONO\*  
E. SOETRISNO\*\*

*Divisi Onkologi Departemen Obstetri dan Ginekologi,  
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/  
Rumah Sakit Saiful Anwar, Malang*

*\*Divisi Onkologi Departemen Obstetri dan Ginekologi,  
\*\*Departemen Patologi Anatomi,  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta*

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ekspresi MMP-2 dan TIMP-2 pada lapisan endometrium dan miometrium dalam dapat dijadikan petanda terjadinya invasi miometrium dan metastasis KGB pelvis karsinoma endometrium.

**Bahan dan cara kerja:** Penelitian bersifat retrospektif. Melakukan pemeriksaan imunohistokimia ekspresi MMP-2 dan TIMP-2 pada lapisan endometrium dan miometrium penderita karsinoma endometrium operabel tahun 1997-2006 dan mengujinya dengan variabel invasi dan metastasis KGB.

**Hasil:** Prevalensi karsinoma endometrium tahun 1997-2006 di RSCM adalah 70 penderita atau 7,0 per tahun. Terdapat 64 penderita yang ditemukan rekam medisnya dan hanya 36 yang dapat ditemukan parafin bloknya dan hanya 30 yang dapat dilakukan pemeriksaan imunohistokimia. Ekspresi MMP-2 maupun TIMP-2 pada endometrium dan miometrium karsinoma endometrium tidak berbeda MMP-2 = 0,78 (0,001), TIMP-2 = 0,79 (0,001). Ekspresi MMP-2 endometrium dan miometrium karsinoma endometrium berhubungan dengan invasi miometrium dan LVSI tetapi tidak dengan metastasis KGB pelvis karsinoma endometrium. Sedangkan ekspresi TIMP-2 pada lapisan endometrium dan miometrium karsinoma endometrium berpengaruh terhadap invasi limfo-vaskular dan metastasis KGB pelvis.

**Kesimpulan:** Pada penelitian ini ekspresi MMP-2 pada endometrium dan miometrium karsinoma endometrium dapat dipakai sebagai pertanda terjadinya invasi > 50% miometrium dan adanya LVSI, tetapi tidak pada metastasis KGB pelvis. Sedangkan ekspresi TIMP-2 pada lapisan endometrium dapat dipakai sebagai pertanda terjadinya LVSI dan metastasis KGB, dan pada lapisan miometrium dapat dipakai sebagai pertanda terjadinya LVSI.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2008; 32-4: 229-37]

**Kata kunci:** MMP-2, TIMP-2, invasi, metastasis KGB.

**Objective:** The aim of study is to find out whether MMP-2 and TIMP-2 expression on endometrial and deep-myometrial layers reliable to be a markers of myometrial invasion and pelvic lymphnode metastasis of endometrial carcinoma.

**Material and methods:** Retrospective study used Immunohistochemical assay on MMP-2 and TIMP-2 endometrial and myometrial layers of operable endometrial carcinoma patients from 1997-2006, and tested it with invasion and lymphnode metastasis variable.

**Results:** In RSCM, the endometrial carcinoma prevalence from 1997-2006 was 70 patients or 7.0 in a year. Out of 64 patients whose medical record was found, only 36 which we can obtained the paraffin block, and only 30 which immunohistochemical measurement can be done. MMP-2 and TIMP-2 expression on endometrial and myometrial layer of endometrial carcinoma patients show no differences (MMP-2 = 0.78 (0.001), TIMP-2 = 0.79 (0.001)). MMP-2 expression on endometrial and myometrial layers of endometrial carcinoma patients associated with myometrial invasion and LVSI, but not with pelvic lymphnode metastasis. In the other hand, TIMP-2 expression on endometrial and myometrial layers of endometrial carcinoma associated with lympho-vascular invasion and pelvic lymphnode metastasis.

**Conclusion:** In this study, MMP-2 expression on endometrial and myometrial layers of endometrial carcinoma reliable to become marker of myometrial invasion > 50% and LVSI, but not for pelvic lymphnode metastasis. In the other hand, TIMP-2 expression on the endometrial layer reliable for marker of LVSI and lymphnode metastasis, and on myometrial layer for marker of LVSI.

[Indones J Obstet Gynecol 2008; 32-4: 229-37]

**Keywords:** MMP-2, TIMP-2, invasion, lymph node metastasis.

### PENDAHULUAN

Karsinoma endometrium merupakan keganasan ginekologik yang cukup banyak ditemukan. Insiden

karsinoma endometrium berbeda-beda di setiap negara.<sup>1</sup> Angka kejadian karsinoma endometrium menempati urutan ke-lima setelah karsinoma payudara, paru-paru, kolon, rektum pada wanita, dan se-

makin meningkat dari tahun ke tahun. Diperkirakan sekitar 39.000 kasus baru terjadi di AS selama tahun 2002<sup>2</sup>, sedangkan di Indonesia prevalensi karsinoma endometrium di RSCM Jakarta 7,2 kasus per tahun<sup>3</sup>. Dengan mortalitas 3,4 per 100.000 wanita, sebenarnya prognosis karsinoma cukup baik apabila dijumpai pada stadium dini dan ditangani secara tepat. Diperkirakan 50-60% karsinoma endometrium telah menyebar atau telah bermetastasis saat terdiagnosa pertama kali<sup>2</sup>, hal ini disebabkan karena tidak ada gejala yang khas dan belum ada metode deteksi dininya.

Penentuan adanya metastasis pada karsinoma endometrium, dalam hal invasi ketebalan miometrium selama ini menggunakan peralatan Ultrasonografi, CT Scan, atau MRI. Ketepatan penentuan keterlibatan miometrium pada stadium I, dengan menggunakan USG adalah 69% sedangkan untuk MRI adalah 74%.<sup>4,5</sup> Selain mahal juga ketepatannya masih kurang memuaskan. Penentuan menggunakan peralatan canggih tersebut sebenarnya adalah untuk menentukan adanya metastasis, yang akan menentukan terapi primernya dan berpengaruh terhadap kekambuhan pascaoperasi dan kelangsungan hidup penderita.

Metastasis merupakan suatu proses di mana sel karsinoma meninggalkan tumor primer, berjalan ke suatu tempat melalui suatu sistem dan membentuk tumor sekunder.<sup>6</sup> Pada proses metastasis sebenarnya terbagi menjadi 2 proses yaitu invasi sel-sel karsinoma dan metastasis sendiri.<sup>7</sup> Dalam proses invasi, sel karsinoma harus mempunyai kemampuan untuk menembus jaringan pelindung sekitarnya.<sup>8</sup> Jaringan pelindung tersebut terdiri dari stroma, membran basalis, dan matrix ekstra seluler (MES).

Proses invasi tersebut memerlukan peran pemecah faktor adesi dan enzim proteolitik.<sup>9</sup> Enzim proteolitik yang kita ketahui yaitu urokinase *Plasminogen Activator* (uPA), Heparanase (HPSE-1), dan Matrix Metalloproteinase (MMPs). MMP berperan penting dalam proses penghancuran jaringan pelindung sekitar, proses migrasi, proses ekstrasvasi dan juga melepaskan molekul angiogenik,<sup>10</sup> sehingga ekspresi MMP berhubungan dengan kecepatan pertumbuhan karsinoma, angiogenesis, dan metastasis karsinoma. Sedangkan *tissue inhibiting metalloproteinase* (TIMP) lebih berperan dalam penghambatan MMP. Jadi MMP dan TIMP bekerja dalam kesetimbangan.

MMP sampai saat ini telah teridentifikasi sebanyak 28 macam, dari sekian banyak jumlah MMP yang terbukti bekerja memecah kolagen tipe IV membrana basalis adalah MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-10, dan MMP-12.<sup>10</sup>

MMP 2 telah terbukti sebagai faktor prognostik independen pada karsinoma paru, karsinoma pankreas, karsinoma gastrointestinal dan karsinoma payudara.<sup>11</sup> Penelitian MMP pada karsinoma endometrium sebagai faktor prognostik terjadinya invasi miometrium dan metastasis masih belum ada. Adanya pertumbuhan karsinoma yang cepat, angiogenesis dan metastasis karsinoma akan berpengaruh pada stadium dan keberhasilan pengobatan pada karsinoma endometrium. Penelitian ini bertujuan menganalisa ekspresi MMP-2 dan TIMP-2 sebagai prediktor adanya invasi dan metastasis. Bila ekspresi MMP-2 merupakan faktor prognostik terjadinya invasi dan metastasis maka ekspresi MMP-2 dapat digunakan sebagai faktor prediksi adanya invasi dan metastasis.

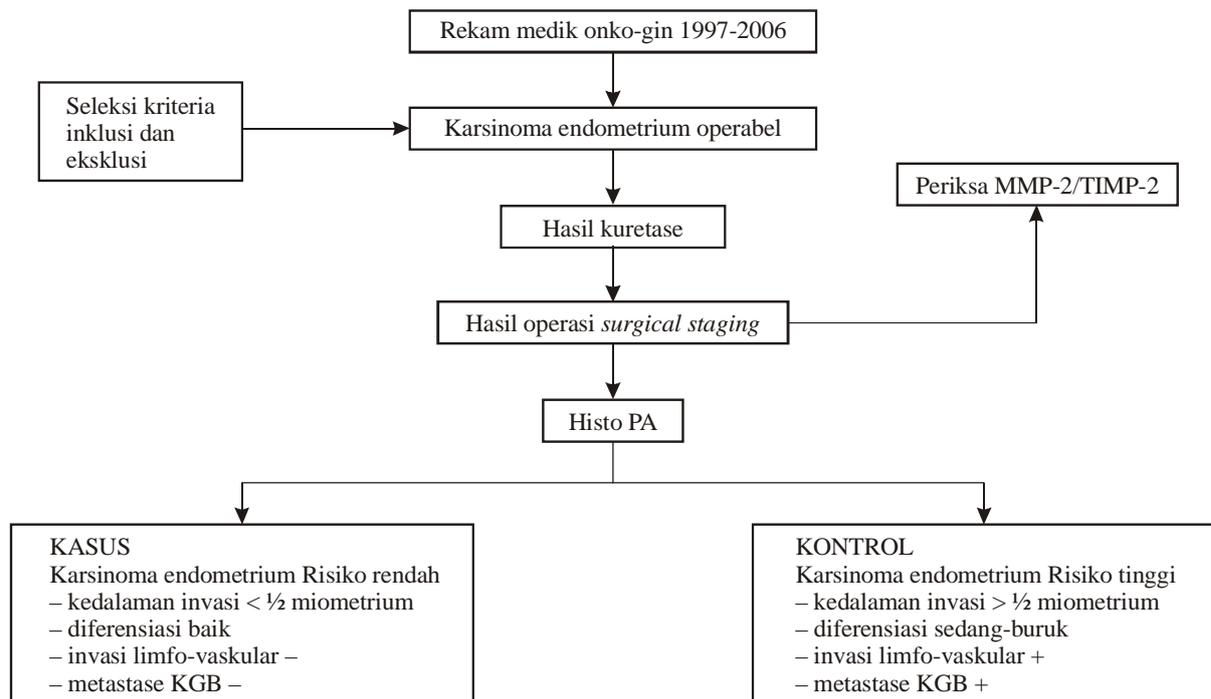
## BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik studi kasus-kontrol. Penelitian dilakukan di Bagian Onkologi Ginekologi dan Patologi FKUI/RSCM dan berlangsung selama 6 bulan. Sampel penelitian yang diambil pada penelitian ini adalah seluruh penderita karsinoma endometrium yang ditelusuri dari rekam medik Divisi Onkologi Ginekologi dan sediaan blok parafin jaringan operasi semua penderita karsinoma endometrium di Bagian Patologi Anatomi RSCM selama antara tahun 1997 - 2006. Berdasarkan perhitungan total sampel yang diperlukan minimal 16 kasus.

Kriteria inklusinya adalah karsinoma endometrium, hasil PA didapatkan di Lab. PA RSCM, penderita yang telah dilakukan operasi di RSCM, dan blok parafin masih tersedia (Sampel yang memenuhi kriteria inklusi, dilakukan pemeriksaan ekspresi MMP-2/TIMP-2 dari blok parafin di Bagian Patologi Anatomi FKUI/RSCM). Sedangkan kriteria eksklusinya adalah hasil Parafin blok PA rusak, pada saat pemotongan sediaan rontok, dominasi sel nekrosis.

Pada penelitian ini terdapat variabel independen dan dependen. Yang termasuk variabel independen adalah ekspresi MMP-2 dan TIMP-2. Sedangkan yang termasuk variabel dependen adalah kedalaman invasi miometrium, metastasis KGB, invasi limfovaskular, diferensiasi sel.

Ekspresi MMP-2/TIMP-2 diperiksa dengan cara irisan disiapkan dari jaringan endometrium dan jaringan karsinoma endometrium yang telah invasif melalui prosedur operasi dan telah dilakukan fiksasi dengan formalin dan diproses dalam parafin blok di laboratorium Patologi Anatomi. Jaringan parafin



Gambar 1. Kerangka operasional

blok dipotong setebal 4  $\mu\text{m}$  menggunakan teknik imunoperoksidase avidin-biotin.

Hasil penelitian ditabulasi dan disajikan dalam bentuk tabel, grafik dan diagram serta dilakukan analisis secara statistik menggunakan program SPSS 15, dihitung menggunakan *chi square*, dengan  $\alpha$  two tailed 0,05. Probabilitas dianggap bermakna secara statistik apabila didapatkan nilai  $p < 0,05$  dengan selang kepercayaan 95%.

Penilaian dan gradasi positif pulasan dinilai secara semikuantitatif dengan mikroskop cahaya 10x LPB (40x10).

- Skor 0: bila sitoplasma sel/stroma peritumoral tidak terwarnai atau terwarnai lemah pada  $< 10\%$  sel positif.
- Skor 1: sitoplasma sel tumor/peritumoral terwarnai lemah-sedang pada 11-20% sel positif.
- Skor 2: Positif, sitoplasma sel tumor/stroma peritumoral terwarnai sedang-kuat pada 21-50% sel positif.
- Skor 3: positif kuat, sitoplasma sel tumor/sel stroma peri tumoral tampak terwarnai kuat pada  $> 50\%$  sel positif.

Sampel dianggap positif bila proporsi sel yang terpulask minimal 20%.

## HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Divisi Onkologi Departemen Obstetri dan Ginekologi RSCM/FKUI mulai bulan Juni 2007 sampai dengan bulan Nopember 2007. Penderita karsinoma endometrium tahun 1997-2006 sebanyak 70 kasus, 64 ditemukan rekam medisnya, 56 kasus dilakukan operasi di RSCM dan hanya 36 kasus yang dapat ditemukan parafin bloknya dalam kondisi baik.

Tabel 1. Karakteristik penderita karsinoma endometrium.

Keterangan	Frekuensi
Usia rerata (tahun) :	52,4
• Menopause	50,1
• Menars	13,8
Menopause	
• Sudah	21
• Belum	15
Pendidikan	
• $< 9$ tahun	29
• $> 9$ tahun	7
RPD	
• Tidak ada	28
• DM	2
• HT	6
Tipe sel	
• Adenoca endometrioid	32
• Adenosquamousa Ca	3
• Clear cell	0
• Uterine Papillary Serous	1

<i>Tumour grade</i>	
• 1	10
• 2	16
• 3	10
Invasi miometrium	
• < 50%	12
• > 50%	24
LVSI	
• Negatif	17
• Positif	19
Sitologi	
• Tidak diperiksa	6
• Negatif	21
• Positif	9
KGB pelvis	
• Negatif	25
• Positif	11
Keterlibatan serviks	
• Ada	9
• Tidak Ada	27
Meta lain	
• Tidak ada	15
• Serviks	9
• Intra abdomen	12

Penegakan diagnosis menggunakan pemeriksaan histopatologi jaringan kuretase, pada 36 kasus, 29 (80,6%) dilakukan di RSCM dan 7 (19,4) kasus di laboratorium luar RSCM. Jumlah jaringan kuretase > 3 cc sebanyak 9 (25%) kasus, 1-3 cc sebanyak 7 (19,4%) kasus, < 1 cc sebanyak 12 (33,3%) kasus dan tidak ada jaringan/*slide* laboratorium luar RSCM sebanyak 8 (22%).

**Tabel 2.** Hubungan pemeriksaan PA hasil kuretase dengan PA pascaoperasi

PA Operasi koefisien korelasi, (p = 0,05)	
Kuretase	
1. tipe sel	0,485 (0,003)*
2. <i>grade</i> sel	0,258 (0,128)
• < 1 cc	0,505 (0,201)
• 1-3 cc	0,378 (0,460)
• > 3 cc	0,887 (0,008)*

**Tabel 3.** Rasio *odds* diferensiasi sel dengan invasi miometrium, LVSI dan metastasis karsinoma endometrium operabel

	diferensiasi baik	diferensiasi sedang-buruk	OR (95%CI) p value
Invasi miometrium			
• < 50%	5	7	2,71 (0,59-12,31)
• > 50%	5	19	p = 0,247
LVSI			
• Negatif	8	9	7,55 (1,31-43,37)
• Positif	2	17	p = 0,025*
KGB			
• Negatif	9	16	5,62 (0,61-51,37)
• Positif	1	10	p = 0,127

**Tabel 4.** Hubungan antar variabel invasi dan metastasis dengan diferensiasi sel tumor N = 36 (koefisien korelasi, p = 0,05)

	Invasi mio	LVSI	KGB	Meta lain	Grade
Invasi mio	1,00	0,39(0,018)*	0,21(0,213)	0,48(0,011)*	0,39(0,017)*
LVSI	0,39(0,018)*	1,00	0,62(0,001)*	0,43(0,008)*	0,44(0,006)*
KGB	0,21(0,212)	0,62(0,001)*	1,00	0,42(0,009)*	0,08(0,63)
Meta lain	0,42(0,011)*	0,43(0,008)*	0,42(0,009)*	1,00	0,17(0,29)
Grade	0,39(0,017)*	0,44(0,006)*	0,08(0,63)	0,17(0,29)	1,00

**Tabel 5.** Hubungan antara variabel invasi dan metastasis dengan sitologi cairan peritoneum N = 30 (koefisien korelasi, p = 0,05)

	Invasi mio	LVSI	KGB	Meta lain	Grade
Invasi mio	1,00	0,47(0,008)*	0,20(0,28)	0,41(0,023)*	0,46(0,01)*
LVSI	0,47(0,008)*	1,00	0,66(0,001)*	0,54(0,002)*	0,32(0,08)
KGB	0,20(0,28)	0,66(0,001)*	1,00	0,41(0,023)*	0,00(1,00)
Meta lain	0,41(0,023)*	0,54(0,002)*	0,41(0,023)*	1,00	0,59(0,001)*
Grade	0,46(0,01)*	0,32(0,08)*	0,00(1,00)	0,59(0,001)*	1,00

**Tabel 6.** Hubungan ekspresi MMP-2 dan TIMP-2 pada endometrium dan miometrium karsinoma endometrium

	Miometrium (koefisien korelasi, p=0,05)
Endometrium	
• MMP-2	0,783 (0,001)*
• TIMP-2	0,795 (0,001)*

**Tabel 7.** Rasio odds MMP-2 endometrium dengan invasi miometrium, LVSI, dan metastasis KGB karsinoma endometrium operabel

	MMP-2 ENDOMETRIUM		OR (95%CI) p value (0,05)
	negatif	positif	
Invasi mio			
< 50%	6	3	9,00(1,55-52,66)
> 50%	4	18	0,015*
LVSI			
negatif			
positif	2	15	0,018*
KGB			
negatif	9	12	6,75(0,71-63,37)
positif	1	9	0,11

**Tabel 8.** Rasio odds MMP-2 miometrium dengan invasi miometrium, LVSI, dan metastasis KGB karsinoma endometrium operabel

	MMP-2 ENDOMETRIUM		OR (95%CI) p value (0,05)
	negatif	positif	
Invasi mio			
< 50%	5	4	12,50(1,76-88,73)
> 50%	2	20	0,012*
LVSI			
negatif	6	8	12,00(1,22-117,42)
positif	1	16	0,02*
KGB			
negatif	7	14	—
positif	0	10	0,06

**Tabel 9.** Hasil uji Kruskal-Wallis Ekspresi TIMP-2 endometrium dengan invasi miometrium, LVSI, dan metastasis KGB karsinoma endometrium operabel

	TIMP-2 ENDOMETRIUM			p value
	Lemah	Sedang	Kuat	
Invasi mio	14,75	15,40	9,88	0,145
LVSI	17,88	14,30	8,13	0,01*
KGB	17,13	14,20	9,00	0,03*
Sitologi	15,38	13,10	12,13	0,487

**Tabel 10.** Hasil uji Kruskal-Wallis Ekspresi TIMP-2 miometrium dengan invasi miometrium, LVSI, dan metastasis KGB karsinoma endometrium operabel

	TIMP-2 MIOMETRIUM			p value
	Lemah	Sedang	Kuat	
Invasi mio	14,29	15,21	7,60	0,66
LVSI	17,64	13,93	6,50	0,01*
KGB	16,43	13,64	9,00	0,13
Sitologi	16,07	13,29	10,50	0,22

**Tabel 11.** Hubungan antara MMP-2, TIMP-2 dengan derajat diferensiasi sel tumor dan sitologi (koefisien korelasi, p = 0,05)

	TIMP-2 Endometrium	TIMP-2 Miometrium	Diferensiasi	Sitologi
TIMP-2 endometrium	1,00	0,79(0,001)*	-0,11(0,54)	-0,23(0,25)
TIMP-2 miometrium	0,79(0,001)*	1,00	0,02(0,99)	-0,34(0,8)
MMP-2 miometrium	-0,61(0,001)*	-0,47(0,009)*	0,30(0,09)	0,15(0,43)
MMP-2 endometrium	-0,45(0,01)*	-0,23(0,21)	0,36(0,04)*	0,23(0,23)

## DISKUSI

Dari semua kasus karsinoma endometrium yang ditemukan di RSCM tahun 1997-2006, terdapat 36 kasus dan pembandingan yang masuk kriteria inklusi dan eksklusi. Sedikitnya jumlah sampel disebabkan karena jumlah insiden yang memang kecil dan parafin blok banyak yang rusak atau hilang.

Karsinoma endometrium dapat terjadi pada masa produktif maupun menopause. Usia penderita karsinoma endometrium di RSCM tahun 1997-2006 berkisar antara 30-72 tahun (Tabel 1). Nilai rerata usia penderita karsinoma endometrium adalah 52,42 tahun dengan nilai median 53 tahun. Lima belas penderita (41,6%) adalah usia premenopause dengan usia di bawah 40 tahun sebesar 8,3%, insiden tertinggi pada usia 50-60 tahun sebesar 50%. Penderita berusia di atas 50 tahun berjumlah 61,1%, lebih kecil dibanding dengan penelitian Creasman yang mencapai 90%.<sup>12</sup>

Jumlah penderita pascamenopause pada penelitian ini sebesar 58,3% berbeda sedikit dengan penelitian lain<sup>3</sup>, jumlah ini lebih kecil dari penelitian yang pernah dikerjakan di Amerika dan Eropa yang mencapai 75%.<sup>13</sup> Hal ini dapat disebabkan adanya perbedaan pemakaian TSH di negara maju dan di masyarakat kita, selain itu angka harapan hidup di negara maju lebih panjang. Sedangkan pada premenopause sebesar 41,7% jauh lebih besar dari penelitian Hernandez<sup>13</sup> sebesar 25%, fakta ini mendukung bahwa insiden penderita karsinoma endometrium telah bergeser ke usia yang lebih muda. Hal ini perlu kita waspadai karena usia tersebut wanita masih produktif dan permasalahan fertilitas.

Dari penelitian ini 80% pendidikan penderita karsinoma endometrium di RSCM mempunyai pendidikan di bawah 9 tahun (Tabel 1). Keadaan ini menunjukkan bahwa penderita karsinoma endometrium yang datang ke RSCM berpendidikan formal rendah, dan kemungkinan juga berstatus ekonomi menengah ke bawah. Berdasarkan tipe histopatologi, sebagian besar adalah tipe endometrioid adenokarsinoma (89%). Hal ini berarti kebanyakan kasus pada penelitian ini adalah penderita karsinoma endometrium tipe I.

Sering dijumpai hasil pemeriksaan Patologi Anatomi (PA) dari kuretase berbeda dengan pemeriksaan parafin blok sediaan pascaoperasi. Analisa kesesuaian antara pemeriksaan PA kuretase dan sediaan pascaoperasi dengan menggunakan uji korelasi (Tabel 2). Pada tipe sel didapatkan 0,485 ( $p = 0,003$ ), berarti hasil pemeriksaan tipe sel PA kuretase sesuai dengan PA parafin blok jaringan operasi dengan tidak melihat jumlah sediaan kuretase yang

dikirim. Hasil uji untuk derajat diferensiasi sel didapat 0,258 ( $p = 0,128$ ), tetapi untuk derajat diferensiasi dengan jumlah kuretase lebih dari 3 cc didapatkan hasil 0,887 ( $p = 0,008$ ), hasil pemeriksaan derajat diferensiasi hanya didapat kesesuaian antara hasil kuret dengan PA parafin blok pascaoperasi pada jumlah sediaan lebih dari 3 cc. Jadi untuk pemeriksaan tipe sel dan derajat diferensiasi sel tumor yang ideal adalah bila bahan yang dikirim ke laboratorium PA jumlahnya lebih dari 3 cc.

Nilai prediksi dari diferensiasi sel tumor terhadap beberapa variabel dapat ditunjukkan pada Tabel 3. Pada tumor dengan diferensiasi sedang-buruk kemungkinan terjadi invasi miometrium  $> 50\%$  sebesar 2,71 ( $p = 0,247$ ), LVSI positif sebesar 7,55 ( $p = 0,025$ )\* dan KGB positif sebesar 5,62 ( $p = 0,127$ ). Perhitungan secara statistik tersebut yang dapat diterima secara bermakna hanya pada derajat diferensiasi sel sedang-buruk berhubungan dengan kemungkinan adanya LVSI positif sebesar 7,55 kali dibandingkan dengan diferensiasi sel baik. Walaupun peluang untuk terjadinya invasi miometrium  $> 50\%$  sebesar 2,71 kali dan peluang terjadinya metastasis KGB positif sebesar 5,62 kali pada derajat diferensiasi sedang-buruk dibandingkan dengan tumor *grade* baik, tetapi secara statistik tidak bermakna.

Tabel 4 dan Tabel 5 menerangkan hubungan antar variabel metastasis dengan *grade* tumor dan sitologi cairan abdomen. Variabel LVSI mempunyai nilai yang bermakna, diikuti invasi miometrium, metastase lain, KGB, dan derajat diferensiasi. Hal ini tidak berbeda dengan penelitian Gall (1991)<sup>14</sup> bahwa LVSI mempunyai korelasi kuat dengan parameter invasi dan metastasis seperti invasi miometrium dalam derajat diferensiasi, metastasis KGB dan terjadinya metastasis lain, tetapi berbeda dengan yang dilakukan Creasman, 1987 dan Boronow 1997<sup>12,15</sup> bahwa derajat diferensiasi mempunyai korelasi yang paling kuat dengan variabel invasi dan metastasis.

LVSI berhubungan dengan metastasis KGB 0,62 ( $p=0,001$ ) dan metastasis lain 0,48 (0,011), tidak sesuai dengan penelitian lain<sup>3</sup>, tetapi sesuai dengan banyak penelitian lain. Membuktikan bahwa adanya emboli pada limfo-vaskular, memberikan peluang kepada tumor untuk bermetastasis secara hematogen maupun limfogen. (Tabel 4)

Semakin buruk derajat diferensiasi tumor akan meningkatkan risiko terjadinya metastasis KGB pelvis<sup>16,17</sup>, tidak terbukti pada penelitian ini. Derajat diferensiasi hanya berhubungan dengan invasi miometrium 0,39 ( $p=0,017$ ) dan LVSI 0,44 ( $p=0,006$ ), hal ini membuktikan bahwa derajat diferen-

siasi mempengaruhi proses invasi tetapi tidak mempengaruhi proses metastasis.

Boronow et al. dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa kedalaman invasi miometrium merupakan prediktor bagi metastasis KGB pelvis dan paraaorta. Pada penelitian ini tidak terbukti 0,21 ( $p=0,213$ ). Invasi miometrium hanya berhubungan dengan LVSI 0,62 ( $p=0,001$ ) dan metastasis lain 0,48 ( $p=0,011$ ), pada penelitian ini metastasis lain terbanyak di intra abdomen. Pada karsinoma endometrium penyebaran langsung merupakan jalur penyebaran yang paling sering, yang dapat mengakibatkan penetrasi ke miometrium dan dinding limfo-vaskular, selanjutnya ke lapisan serosa.

Dari 36 jumlah sampel penelitian, 30 sampel diperiksa sitologi cairan abdomen dan 6 tidak diperiksa sitologi cairan abdomen (Tabel 5). Variabel sitologi cairan abdomen berhubungan dengan invasi miometrium 0,46 ( $p=0,01$ ) dan metastasis lain 0,59 ( $p=0,001$ ) berbeda dengan penelitian lainnya<sup>18</sup>, penelitiannya tidak berhubungan dengan invasi miometrium dan tidak melakukan analisa dengan metastasis yang lain. Pada penelitian ini kemungkinan cairan sitologi positif dapat terjadi bila invasi telah melampaui lapisan serosa.

Dari 36 jumlah sampel, yang dapat dilakukan pemeriksaan imunohistokimia MMP-2 hanya 31 buah dan 30 buah TIMP-2. Dilakukan pemeriksaan pada lapisan endometrium peritumoral dan miometrium, untuk mengetahui apakah ada perbedaan ekspresi MMP-2 dan TIMP-2 pada endometrium dan miometrium. Apabila ekspresinya sama di endometrium maupun di miometrium maka pemeriksaan MMP-2 dan TIMP-2 dapat diambil dari sampel endometrium peritumoral dengan hanya melakukan kuretase dan dapat dikerjakan preoperatif.

Pada Tabel 6 dilakukan uji korelasi Spearman, didapatkan hasil untuk MMP-2 0,783 ( $p=0,001$ ) dan untuk TIMP-2 0,795 ( $p=0,001$ ). Hal ini membuktikan bahwa ekspresi MMP-2 dan TIMP-2 pada endometrium peritumoral dan lapisan miometrium tidak berbeda, sehingga tindakan kuretase dengan mengambil sampel endometrium peritumoral cukup representatif untuk menggambarkan kondisi lapisan miometrium yang lebih dalam.

Hasil penilaian ekspresi MMP-2 pada endometrium dan miometrium karsinoma endometrium yang dilihat pada sitoplasma menggunakan mikroskop dengan pembesaran 40x. Pada lapisan endometrium didapatkan 10 (32,2%) tidak ekspresi MMP-2 dan 21 (67,8%) dengan ekspresi MMP-2, dari 21 semuanya ekspresi lemah, sedangkan pada lapisan miometrium didapatkan 7 (22,6%) tidak ekspresi dan 24 (77,4%) dengan ekspresi MMP-2 le-

mah. Tidak adanya ekspresi MMP-2 dengan derajat sedang maupun yang derajat kuat ini tidak sesuai dengan teori bahwa semakin kuat ekspresi MMP-2 semakin tinggi kejadian metastasis lokal maupun jauh,<sup>19</sup> pada penelitian ini dapat dikatakan rata-rata ekspresi MMP-2 lemah. Apakah hal ini disebabkan oleh adanya ekspresi TIMP-2 yang menghambat MMP-2 mengingat 100% pada penelitian ini berekspresi TIMP-2, bisa juga karena sebagian besar (89%) pada penelitian ini tergolong tipe *adenocarcinoma endometrioid* karsinoma endometrium tipe I yang mempunyai sifat stabil (*stable behavior*)<sup>20</sup> atau karena pemrosesan sediaan imunohistokimia yang kurang sempurna yang dapat menyebabkan degradasi protein sehingga berakibat ekspresi MMP-2 yang rata-rata lemah, mengingat pengecatan pada kontrol positif yang dilakukan berhasil baik. Sehingga untuk MMP-2 terkumpul data kualitatif katagorikal nominal.

Pada Tabel 7 dan 8 hasil penilaian rasio *odds* pada ekspresi MMP-2 endometrium dan miometrium karsinoma endometrium berhubungan dengan invasi miometrium. Ekspresi MMP-2 lapisan endometrium didapatkan rasio *odds* invasi miometrium 9,00 (1,55-52,66),  $p=0,015$  dan LVSI 10,00 (1,62-61,46),  $p=0,018$ , sedangkan pada lapisan miometrium didapatkan rasio *odds* invasi miometrium 12,50 (1,76-88,73),  $p=0,12$  dan LVSI 12,01 (1,22-117,42),  $p=0,02$  tetapi tidak dengan metastasis KGB pelvis karsinoma endometrium. Hasil ini sesuai dengan penelitian Graeslin<sup>19</sup> bahwa MMP-2 berhubungan dengan terjadinya metastasis lokal maupun jauh. Pada metastasis KGB tidak terbukti, tetapi mempunyai rasio *odds* sebesar 6,75 ( $p=0,11$ ) yang berarti risiko terjadinya metastasis KGB pelvis pada yang berekspresi MMP-2 sebesar 6,75 dibandingkan yang tidak berekspresi MMP-2.

Hasil pemeriksaan imunohistokimia 30 sampel parafin blok, (Tabel 9 dan Tabel 10) ekspresi TIMP-2 pada endometrium dan miometrium karsinoma endometrium semuanya positif (100%), pada endometrium karsinoma endometrium didapatkan 30% berekspresi positif derajat lemah, 40% derajat sedang dan 30% berekspresi derajat kuat. Hasil ekspresi TIMP-2 pada miometrium didapatkan sebanyak 26,6% berekspresi derajat lemah, 53,3% berekspresi derajat sedang, dan 20% berekspresi derajat kuat. TIMP-2 ini secara teoritis bekerja menghambat MMP-2 yang dapat mengakibatkan mengapa pada penelitian ini ekspresi MMP-2 sebagian besar berekspresi lemah dan sisanya tidak berekspresi MMP-2.

Pada Tabel 9 dan 10 hasil penilaian uji Kruskal-Wallis pada ekspresi TIMP-2 endometrium dan mio-

metrium karsinoma endometrium serta hubungannya dengan terjadinya invasi miometrium, LVSI dan metastasis KGB pelvis. Ekspresi TIMP-2 endometrium berhubungan dengan LVSI ( $p=0,01$ ) dan adanya metastasis KGB ( $p=0,03$ ). Perhitungan statistik pada ekspresi TIMP-2 derajat kuat mempunyai rasio *odds* 18,2 ( $p=0,009$ ) terhadap tidak terjadinya LVSI dan mempunyai  $p=0,02$  dengan tidak terjadinya metastasis KGB pelvis. Sedangkan ekspresi TIMP-2 miometrium, pada uji Kruskal-Wallis, hanya berhubungan dengan LVSI ( $p=0,01$ ) (Tabel 10). Hal ini sesuai dengan teori bahwa ekspresi TIMP-2 yang rendah mengakibatkan risiko terjadinya invasi dan metastasis, TIMP-2 bersifat protektif. Invasi dan metastasis tidak ditentukan oleh aktivitas TIMP-2 tetapi lebih ditentukan aktivitas MMP-2.<sup>21</sup>

Pada Tabel 11 MMP-2 dan TIMP-2 dengan koefisien korelasi — (negatif) berarti berhubungan terbalik, berarti bila ekspresi MMP-2 menunjukkan risiko terjadinya invasi dan metastasis semakin tinggi, maka TIMP bersifat protektif. Diferensiasi sel berhubungan dengan ekspresi MMP-2 endometrium 0,36 ( $p=0,04$ ), tetapi tidak berhubungan dengan ekspresi MMP-2 miometrium, padahal semakin buruk derajat diferensiasi sel memungkinkan invasi ke miometrium dan dapat mengakibatkan ekspresi MMP-2 yang tinggi pada miometrium. Fakta ini memerlukan pembuktian yang lebih lanjut untuk menentukan mana yang lebih kuat dan bisa dipercaya.

## KESIMPULAN

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan *marker* sebagai petanda terjadinya invasi miometrium dan metastasis KGB pada penderita karsinoma endometrium operabel dengan memeriksa ekspresi MMP-2 dan TIMP-2 pada lapisan endometrium dan miometrium. Berdasarkan analisis dan pembahasan yang telah dilakukan, maka dapat diambil kesimpulan yang dapat diperoleh adalah:

1. Ekspresi MMP-2 pada lapisan endometrium dan miometrium karsinoma endometrium sebagian besar berderajat lemah, pada lapisan endometrium sebesar 67,8% dan pada lapisan miometrium sebesar 77,4% dan sisanya tidak berekspresi. Seluruh sediaan berekspresi TIMP-2, pada lapisan endometrium terdapat 30% berekspresi derajat lemah, 40% berekspresi derajat sedang, dan 30% berekspresi derajat kuat, sedangkan pada miometrium, terdapat 26,6% berekspresi

derajat lemah, 53,3% berekspresi derajat sedang dan 20% berekspresi derajat kuat.

2. Ekspresi MMP-2 dan TIMP-2 pada endometrium dan miometrium karsinoma endometrium tidak berbeda, sehingga tindakan kuretase untuk pemeriksaan cukup representatif asal jumlah jaringan yang dikirim cukup banyak ( $> 3$  cc).
3. Ekspresi MMP-2 pada endometrium dan miometrium karsinoma endometrium dapat dipakai sebagai petanda terjadinya invasi  $> 50\%$  miometrium ( $p<0,05$ ) dan adanya LVSI ( $p<0,05$ ), tetapi tidak pada metastasis KGB pelvis. Sedangkan ekspresi TIMP-2 pada lapisan endometrium dapat dipakai sebagai petanda terjadinya LVSI ( $p=0,01$ ) dan metastasis KGB ( $p=0,03$ ), pada lapisan miometrium dapat dipakai sebagai petanda terjadinya LVSI ( $p=0,01$ ).

## SARAN

1. Perlu diperbaiki sistem pencatatan dan penyimpanan rekam medis untuk penderita dan sistem penyimpanan parafin blok untuk menghindari kerusakan dan kehilangan bahan penelitian.
2. Perlu dikembangkan penelitian faktor biologik yang lain sebagai petanda terjadinya invasi miometrium dan metastasis KGB pelvis pada karsinoma endometrium.
3. Perlu penelitian yang lebih terpantau dengan rancangan penelitian kohort dan jumlah sampel yang lebih banyak dengan melibatkan beberapa rumah sakit swasta maupun negeri.

## RUJUKAN

1. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari R. Cancer Statistic. *Cancer J Clin.* 2005; 55: 10-30
2. Brooks S. A review of screening and early detection of endometrial cancer and use of risk assessment. *J Assoc Acad Minor Phys.* 1997; 8: 34-7
3. Sofuan A, Kampono N, Siregar B. Aspek klinikopathologi penderita kanker endometrium di RSUPNCM tahun 1994-2003 dan peran pemeriksaan imunohistokimia vimentin sebagai penanda asal jaringan kanker endometrium. Jakarta: Universitas Indonesia; 2005.
4. Frei K, Kinkel K, Bonel H, Lu Y, Zalaudek C, Hricak H. Prediction of deep miometrial invasion in patient with endometrial cancer: clinical utility of contrast enhanced MRI - a metaanalysis and bayesian analysis. *Radiology.* 2000; 216(2): 444-9
5. Yamashita Y, Mizutani H, Torashima M, Takahashi M. Assesment of miometrial invasion by endometrial carcinoma *AJR.* 1993; 161: 595-9

6. Keller E. Overview of metastasis and metastases. *J Musculoskel Neuron Interact* 2002; 2(6): 567-9
7. Klein C, Holzel D. Systemic cancer progression and tumor dormancy. *Cell cycle*. 2006; 5(16): e1-e4
8. Bogenrider T, Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanism of cancer metastasis. *Oncogene*. 2003; 22: 6524-36
9. Fuller G. Cell junction, cell-cell adhesion and the extracellular matrix. In: Fuller GM, Shields D. *Molecular basis of medical cell biology* 1<sup>st</sup> ed. Stamford Connecticut USA: Appleton & Lange. 1998
10. Foda H, Zucker S. Matrix metalloproteinases in cancer invasion, metastasis and angiogenesis. *DDT*. 2001; 6(9): 478-82
11. Kurschat P, Zigrino P, Nischt R, Breitkopf K, Stuerer P, Klein C, et al. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 regulates matrix metalloproteinase activation by modulation of membrane type 1 matrix metalloproteinase activity in high and low invasive melanoma cell lines. *The J of Biol Chem*. 1999; 274: 21056-62
12. Creasman W, Odicino F, Mainsonneuve P. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biostat*. 1998; 3: 35-61
13. Hernandez E. Endometrial adenocarcinoma. *Obstet and Gynecol Clinics*. 2001; 28 (4): 413-17
14. Gal D, Recio FO, Zamurovic D, Tancer ML. Lymphovascular space involvement: a prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 1991; 42: 142-5
15. Boronow R. Surgical staging of endometrial cancer: evolution, evaluation, and responsible challenge. A personal perspective. *Gynecol Oncol*. 1997; 66: 179-89
16. Ludwig H. Prognostic factors in endometrial cancer. *Int J of Gynecol & Obstet*. 1995; 49: S1-S7
17. Lundgren C, Auer G, Frankendal B, Nordstrom B. Prognostic factors in surgical stage I endometrial carcinoma. *Acta Oncologica*. 2004; 43(1): 49-56
18. Saga Y, Imai M, Jobo T, Kuramoto H, Takahashi K, Kono R, et al. Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus? *Gynecol Oncol*. 2006; 103: 277-80
19. 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 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium: a clinical-pathological correlation study. *Annals of Oncology*. 2006; 17: 637-45
20. Prat J. Prognostic parameter of endometrial carcinoma. *Hum Pathol*. 2004; 35: 649-62
21. Papetti M, Herman I. Mechanism of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001; 282: C947-70