

PERBEDAAN IMUNOEKSPRESI CD10 DAN MMP9 ANTARA HIPERPLASIA ENDOMETRIUM TIPE ATIPIK DAN KARSINOMA ENDOMETRIOID YANG BERDIFERENSIASI BAIK

Lely S. Bahat, Birgitta M. Dewayani, Afati, Bethy Suryawathy Hernowo

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran/RSUP Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

ABSTRACT

Background: Endometrial hyperplasia is one of the malignancy triggers for endometrium. Based on histopathologic features, it is divided into two types: atypical and non-atypical. Endometrial carcinoma is one of the gynecological malignancies, ranked 5th the world for its malignancy. Endometrial carcinoma is divided into two types, type I (endometrioid), and type II (non endometrioid). In histopathology, particularly in the sample of tissue curettage process, It is difficult to distinguish between endometrial hyperplasia atypical and well-differentiated endometrioid carcinoma. CD10 plays a role for homeostasis in extracellular matrix (ECM). If there is regulation disruption, it can lead to carcinogenesis. Whilst, MMP9 plays its role in the occurrence of invasion and metastasis. The aim of this study is to investigate the immunoexpression differences of CD10 and MMP9 in atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrioid carcinoma. So, this study can be used to determine a more accurate diagnosis especially on the tissue curettage sample.

Methods: This study is an observational study by using cross sectional design. Total sample was 52 cases from hysterectomy which are consist of 26 cases atypical endometrial hyperplasia and 26 cases well-differentiated endometrioid carcinoma. Those samples and cases were obtained from the Department of Anatomical Pathology in three hospitals in Bandung: Hasan Sadikin, Advent and Santosa. Therefore, the whole samples were marked by immunohistochemical CD10 and MMP9.

Results: The results of this study found a statistically, significant differences between immunoexpression of CD10 and MMP9 with atypic endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrioid carcinomas. The p values for CD10 and MMP9 are 0.003 and 0.008, respectively. Atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrioid carcinomas are significantly influenced by CD10 and MMP9, CD10 immunoexpression is the most influential variable.

Conclusion: Based on the results of this study it can be concluded that Immunoxpression of CD10 and MMP9 can be used as an immunohistochemical marker to differentiate atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated endometrioid carcinoma, particularly on tissue curettage sample.

Keywords: CD10, MMP9, endometrial hyperplasia atypic type, well-differentiated endometrioid carcinoma.

ABSTRAK

Latar Belakang

Hiperplasia endometrium (HE) salah satu pencetus terjadinya keganasan pada endometrium, berdasarkan gambaran histopatologi dibagi menjadi dua tipe yaitu tipe atipik (HEA) dan non atipik (HENA). Karsinoma endometrium (KE) merupakan salah satu keganasan ginekologi yang menempati urutan ke-5 di dunia. KE terbagi menjadi dua tipe yaitu tipe I (endometrioid) dan II (non endometrioid). Secara histopatologis, terutama pada sediaan kuretase sulit untuk membedakan antara HEA dengan karsinoma endometrioid yang berdiferensiasi baik (KEDB). CD10 berperan untuk homeostasis pada *extracellular matrix* (ECM) dan bila terjadi gangguan regulasi dapat memicu terjadinya karsinogenesis. MMP9 berperan dalam terjadinya invasi dan metastasis. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbedaan imunoekspresi CD10 dan MMP9 pada HEA dan KEDB sehingga dapat digunakan untuk menentukan diagnosis yang lebih akurat terutama pada sediaan kuretase.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian studi observasional dengan menggunakan desain *cross sectional*. Jumlah sampel sebanyak 52 kasus yang berasal dari histerektomi, terdiri dari 26 sampel kasus HEA dan 26 sampel kasus KEDB dan dikumpulkan dari Departemen Patologi Anatomi beberapa rumah sakit di Bandung, yaitu RSUP Dr. Hasan Sadikin, RS. Advent dan RS. Santosa. Pada seluruh sampel kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia CD10 dan MMP9.

Hasil

Hasil dari penelitian ini adalah terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara imunoekspresi CD10 pada HEA dan KEDB dengan nilai *p value* sebesar 0,003 serta terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara imunoekspresi MMP9 pada HEA dan KEDB dengan nilai *p value* sebesar 0,008. HEA dan KEDB secara signifikan dipengaruhi oleh CD10 dan MMP9, imunoekspresi CD10 sebagai variabel yang paling berpengaruh.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa imunoekspresi CD10 dan MMP9 yang meningkat menunjukkan kearah suatu KEDB. Imunoekspresi CD10 lebih berpengaruh dibanding MMP9 sehingga dapat digunakan sebagai penanda atau marker imunohistokimia yang potensial untuk membedakan HEA dengan karsinoma endometrioid yang berdiferensiasi baik terutama pada sediaan kuretase.

Kata kunci : CD10, MMP9, Hiperplasia endometrium tipe atipik, Karsinoma endometrioid yang berdiferensiasi baik.

PENDAHULUAN

Hiperplasia endometrium (HE) adalah suatu keadaan dimana terjadi proliferasi berlebih dari kelenjar endometrium dengan bentuk dan ukuran yang ireguler serta terdapat peningkatan rasio kelenjar dan stroma endometrium dengan inti sel yang atipia atau tanpa tipia.

HE terbagi menjadi dua tipe yaitu: tipe non atipik (HENA) dan tipe atipik (HEA).^{1,2}

HE banyak ditemukan pada wanita perimenopause, tetapi dapat pula ditemukan pada wanita muda. Pada HEA, usia pasien rata-rata adalah 53 tahun.¹ Faktor resiko terjadinya HE adalah obesitas, sindrom polikistik ovarium, diabetes mellitus serta stimulasi estrogen

berkepanjangan. Di Amerika Serikat didapatkan sebanyak 7.947 pasien yang didiagnosa HE pada rentang tahun 1970-2002, di Inggris tahun 2009 ditemukan 133 kasus/100.000 wanita.^{1, 3, 4} Pada tahun 2016 HE di RSUP Dr. Hasan Sadikin menempati urutan 116 dari seluruh penyakit.⁵

Karsinoma endometrium (KE) adalah tumor ganas primer jenis epitelial yang berasal dari endometrium dengan differensiasi kelenjar dan memberikan gambaran acinar, papillary atau solid. KE terbagi menjadi 2 tipe yaitu tipe I (endometrioid) dan tipe II (non endometrioid). KE tipe I merupakan tipe yang paling sering ditemukan yaitu sebesar 80% .^{1, 4, 6} KE ditemukan pada usia tua, 80% pada wanita post menopause tetapi 2%-14% dapat ditemukan pada wanita lebih muda berusia kurang dari 40 tahun. Pada tahun 2014, di Amerika Serikat ditemukan 53.630 kasus baru KE atau 3,2% dari semua kasus baru kanker dengan 8590 kasus diantaranya meninggal.³ Pada tahun 2016 KE di RSUP DR. Hasan Sadikin menempati urutan ke-24 dari seluruh penyakit dan ditemukan sebanyak 44 kasus.⁵

HE berisiko untuk berkembang menjadi karsinoma endometrioid yang berdiferensiasi baik (KEDB) sekitar 30%.^{1, 4} Secara histopatologi terutama pada sediaan kuretase sulit untuk membedakan antara HEA dengan KEDB, karena gambaran histopatologi keduanya sangat mirip. Menurut WHO tahun 2014 yang membedakan antara HEA dengan KEDB, apabila suatu karsinoma maka akan

ditemukan invasi ke stroma.^{1, 4} Pada sediaan kuretase dengan sampel sangat sedikit dan rapuh sulit untuk menilai ada atau tidaknya suatu invasi sehingga diperlukan pemeriksaan imunohistokimia yang dapat membantu menentukan adanya invasi dan akhirnya dapat menegaskan bahwa kelainan tersebut adalah suatu HEA atau suatu karsinoma.⁷⁻¹⁰

CD10 atau disebut juga *neutral endopeptidase* (NEP) adalah sel membran *zinc-dependent metalloproteinase* yang berperan membantu mengatur aktifitas peptida. CD10 memiliki berat 90-110 kDa dan terletak pada kromosom 3q25.2. CD10 diekspresikan oleh sel epitel dan stroma yang diperlukan untuk menjaga homeostasis pada *extracellular matrix* (ECM) dan apabila terjadi gangguan regulasi menyebabkan lingkungan sel normal terganggu serta aktivasi faktor transkripsi Twist1 yang akan menginduksi *Epithelial Mesenchymal transition (EMT)*. EMT akan menekan ekspresi E-cadherin sehingga adhesi antar sel hilang dan akhirnya terjadi invasi.¹¹⁻¹³

Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) adalah enzim utama yang berperan untuk mendegradasi kolagen tipe IV pada membrana basalis dan *extracellular matrix* (ECM). MMP9 merupakan enzim proteolitik yang berperan dalam invasi dan metastasis. Pelepasan enzim proteolitik menyebabkan invasi dengan cara mendegradasi komponen ECM.^{14, 15}

Penelitian ini bertujuan untuk melihat imunoekspresi CD10 dan MMP9 pada HEA dan KEDB sehingga dapat digunakan untuk membantu menegaskan

diagnosis serta membantu rencana penatalaksanaan terapi selanjutnya.

METODE PENELITIAN

Sampel

Sampel penelitian ini menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang didiagnosis sebagai HEA dan KEDB dari sediaan histerektomi di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr Hasan Sadikin, RS. Advent dan RS. Santosa Bandung periode 2011-2017. Terdapat 52 sampel yang memenuhi syarat kriteria inklusi yang kemudian dibagi menjadi kelompok HEA dan KEDB berdasarkan gambaran histopatologi. Kelompok HEA sebanyak 26 sampel dan kelompok KEDB sebanyak 26 sampel. Pemeriksaan imunohistokimia CD10 dan MMP9 dilakukan pada blok paraffin sediaan dari 2 kelompok tersebut. Sediaan blok paraffin tersedia dari rekam medis Departemen Patologi RSUP Hasan Sadikin Bandung, RS. Advent dan RS. Santosa Bandung.

Imunohistokimia (IHK)

Prosedur standar pewarnaan IHK menggunakan antibodi CD10 *mouse monoclonal* (Santa Cruz Biotechnology, INC) dan antibodi MMP9 *rabbit monoclonal antihuman* (Abcam Company). CD10 dinilai dan dibuat skor dengan menghitung jumlah sel yang menunjukkan imunoreaktivitas pada membran sel dan sitoplasma. Skor distribusi 0 bila jumlah sel yang terpulsa/terwarna= $<10\%$, skor distribusi 1 bila jumlah sel yang terpulsa/terwarna= $10-25\%$, skor distribusi 2 bila jumlah sel yang

terpulsa/terwarna= $25-50\%$ dan skor distribusi 3 bila jumlah sel yang terpulsa/terwarna= $>50\%$. Intensitas 0=negatif, 1=lemah, 2=sedang, 3= kuat. Histoskor (distribusi x intensitas); negatif=0, lemah=1-3, sedang=4-6 kuat=7-9. MMP9 dinilai dan dibuat skor dengan menghitung jumlah sel yang menunjukkan imunoreaktivitas pada sitoplasma. Skor distribusi 0 bila jumlah sel yang terpulsa/terwarna= $<10\%$, skor distribusi 1 bila jumlah sel yang terpulsa/terwarna= $10-50\%$, skor distribusi 2 bila jumlah sel yang terpulsa/terwarna= $=50-80\%$ dan Skor distribusi 3 bila jumlah sel yang terpulsa/terwarna= $>80\%$. Intensitas 0=negatif, 1=lemah, 2=sedang, 3= kuat. Histoskor (distribusi x intensitas); negatif=0, lemah=1-3, sedang=4-6 kuat=7-9. Hasil pulasan imunohistokimia diperiksa oleh 2 orang spesialis patologi anatomi menggunakan mikroskop cahaya jenis Olympus CX31.

Analisis Statistik

Penelitian ini menggunakan analisis uji Kalmogorov smirnov untuk menguji 2 variabel yaitu variabel bebas (CD10 dan MMP9) dan variabel tergantung (HEA dan KEDB). Hasil signifikan berdasar atas perhitungan statistik bila didapatkan nilai $p \leq 0.05$. Pada penelitian ini juga dilakukan analisis multivariat untuk melihat hubungan antara variabel bebas dan variabel tergantung serta untuk mengetahui variabel yang paling berpengaruh.

HASIL PENELITIAN

Distribusi karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia dapat dilihat pada tabel 1. Pada kelompok usia didapatkan kasus terbanyak pada rentang usia 40-60 tahun sebanyak 16 atau sebesar 61.5%, sedangkan pada kelompok pasien KEDB, usia terbanyak yaitu kategori >40-60 tahun sebanyak 16 atau sebesar 61.5%. Hasil uji statistik pada kelompok penelitian diatas diperoleh informasi nilai P pada

variabel usia lebih besar dari 0.05 (nilai $P > 0.05$) yang berarti tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik dengan demikian dapat dijelaskan bahwa tidak terdapat perbedaan persentase yang signifikan secara statistik antara variabel usia pada kelompok pasien HEA dan KEDB sehingga layak untuk dibandingkan dan dilakukan uji hipotesis statistika lebih lanjut.

Tabel 1 Perbandingan antara karakteristik pada kelompok HEA dan kelompok KEDB

Variabel	Kelompok		Nilai P
	HEA	KEDB	
	N=26	N=26	
Usia (tahun)			1.000
≤ 40 tahun	8(30.8%)	6(23.1%)	
> 40 - 60 tahun	16(61.5%)	16(61.5%)	
> 60 tahun	2(7.7%)	4(15.4%)	

Tabel 2 Perbandingan Proporsi atau Hubungan Imunoekspresi CD10 pada HEA dan KEDB.

Variabel	Kelompok		Nilai P
	HEA	KEDB	
	N=26	N=26	
Imunoekspresi CD10			0.003**
Negatif	13(50.0%)	0(0.0%)	
Lemah	7(26.9%)	13(50.0%)	
Sedang	2(7.7%)	10(38.5%)	
Kuat	4(15.4%)	3(11.5%)	

Pada tabel 2 menjelaskan perbandingan imunoekspresi CD10 antara pasien HEA dengan KEDB. Untuk analisis data kategorik imunoekspresi CD10 pada tabel diatas diuji dengan menggunakan uji statistika *Kolmogorov smirnov* . Hasil uji statistik pada kelompok penelitian diatas diperoleh informasi nilai P pada variabel

imunoekspresi CD10 lebih kecil dari 0.05 (nilai $P < 0.05$) yang berarti signifikan atau bermakna secara statistik, dengan demikian dapat dijelaskan bahwa terdapat perbedaan proporsi atau terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara variabel imunoekspresi CD10 pada kelompok pasien HEA dan KEDB.

Tabel 3 Perbandingan Proporsi atau Hubungan Imunoekspresi MMP9 pada HEA dan KEDB.

Variabel	Kelompok		Nilai P
	HEA N=26	KEDB N=26	
Imunoekspresi MMP9			0.008**
Negatif	16(61.5%)	4(15.4%)	
Lemah	9(34.6%)	9(34.6%)	
Sedang	1(3.8%)	7(26.9%)	
Kuat	0(0.0%)	6(23.1%)	

Pada tabel 3 menjelaskan perbandingan antara imunoekspresi MMP9 antara pasien HEA dengan KEDB. Untuk analisis data kategorik imunoekspresi MMP9 pada tabel diatas diuji dengan menggunakan uji statistika *Kolmogorov smirnov* . Hasil uji statistik pada kelompok penelitian diatas diperoleh informasi nilai P

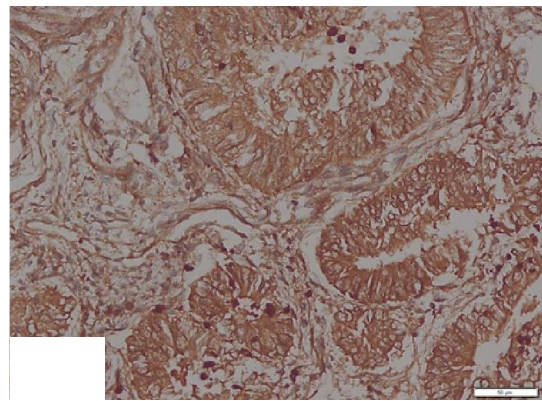
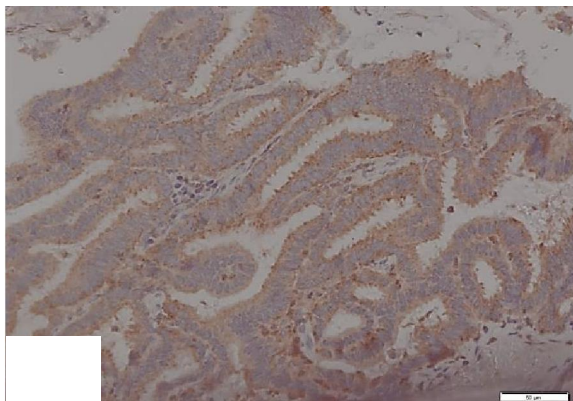
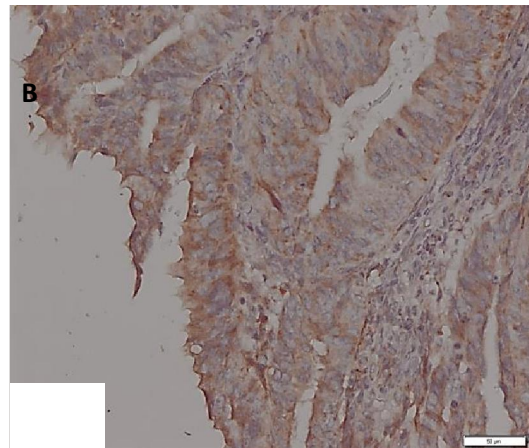
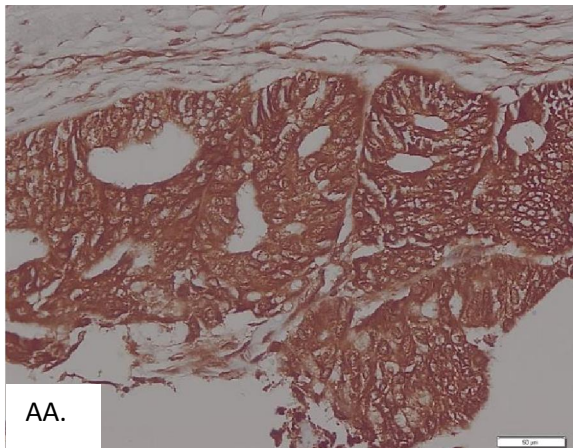
pada variabel imunoekspresi MMP9 lebih kecil dari 0.05 (nilai $P < 0.05$) yang berarti signifikan atau bermakna secara statistik dengan demikian dapat dijelaskan bahwa terdapat perbedaan proporsi atau terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara variabel imunoekspresi MMP9 pada kelompok pasien HEA dan KEDB.

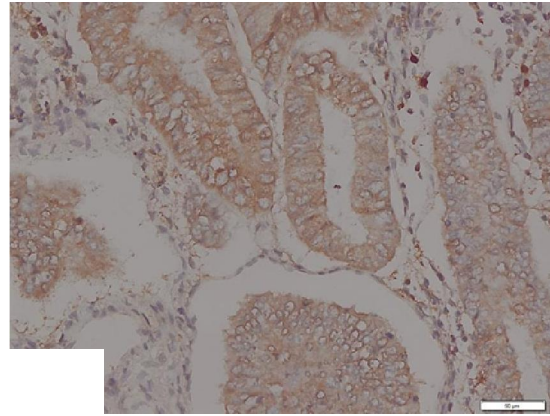
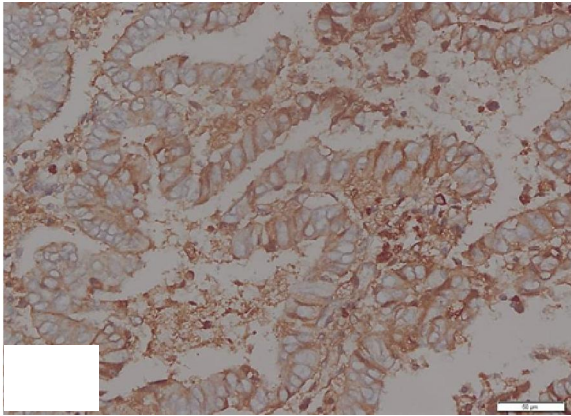
Tabel 4 Analisis Multivariat Hubungan antara Imunoekspresi CD10 dan Imunoekspresi MMP9 Secara Simultan pada HEA dan KEDB.

Variabel	B	S.E.	Nilai P
Histoskor CD10	.808	0.341	0.018**
Histoskor MMP9	21.057	19317.811	0.999

Dari analisis multivariat seperti terlihat pada tabel 4, nilai P tidak seluruhnya lebih kecil dari 0.05 ($p < 0.05$), hal ini menunjukkan bahwa secara simultan dari kedua variabel di atas yaitu imunoekspresi CD10 dan imunoekspresi MMP9 secara keseluruhan, hanya imunoekspresi CD10 yang

berpengaruh pada HEA dan KEDB. Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa secara multivariat terdapat hubungan antara imunoekspresi CD10 (secara simultan) dalam memprediksi HEA dan KEDB.





Gambar A. Imunoekspresi kuat CD10 (pada KEDB), B. Imunoekspresi sedang CD10 (pada KEDB), C. Imunoekspresi lemah CD10 (pada KEDB), D. Imunoekspresi kuat

MMP9 (pada KEDB), E. Imunoekspresi sedang MMP9 (pada KEDB), F. Imunoekspresi lemah MMP9 (pada HEA).

DISKUSI

Pada penelitian ini sampel berasal dari 52 kasus yang terbagi menjadi dua kelompok yaitu: 26 sampel kelompok HEA dan 26 sampel kelompok KEDB. Pada kelompok HEA didapatkan kasus terbanyak pada rentang usia >40-60 tahun sebanyak 16 kasus (61,5%) dan pada kelompok KEDB didapatkan hal yang sama yaitu kasus terbanyak pada rentang usia >40-60 tahun sebanyak 16 kasus (61,5%). Hal tersebut sesuai dengan penelitian Moore dkk pada kasus HEA di UK ditemukan 54/100.000 wanita dengan rentang usia 60-64 tahun, hal ini sedikit berbeda dengan penelitian Mittal dkk tentang kasus kasus HEA di USA terbanyak ditemukan pada rentang usia 42-87 tahun.^{16, 17} Pada KEDB menurut penelitian Ahmed dkk, usia terbanyak di Mesir pada wanita postmenopause sekitar 61,1% sedangkan penelitian Busca dkk di Kanada mendapatkan 64% kasus pada wanita dengan rentang usia 38-79 tahun.

Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan data usia pada kasus HEA dan KEDB tidak jauh berbeda karena hal tersebut disebabkan kasus keduanya banyak ditemukan pada usia menopause/postmenopause. Pada kasus KEDB dan HEA apabila ditemukan sedikit perbedaan usia kemungkinan disebabkan beberapa hal seperti perbedaan lingkungan, faktor sosial budaya dan pola hidup serta metode penelitian yang digunakan.^{18, 19}

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan imunoekspresi CD10 pada 26 kasus HEA dan 26 kasus KEDB . Hasil yang didapatkan pada kasus HEA adalah ekspresi kuat ditemukan pada 4 kasus (15,4%), sedang 2 kasus (7,7%), lemah 7 kasus(26,9%) dan negatif 13 kasus (50,0%). Cara penilaian imunoekspresi CD10 pada kasus HE adalah dengan melihat pulasan CD10 yang akan memberikan warna coklat pada bagian membran sel dan sitoplasma kelenjar endometrium. Hasil terbanyak pada

penelitian di kelompok kasus HEA ini adalah ekspresi CD10 yang negatif. Hal ini sesuai dengan teori pada literatur dan penelitian lain sebelumnya yang menunjukkan ekspresi CD10 meningkat berhubungan dengan proses keganasan walaupun pada penelitian ini ditemukan ekspresi CD10 yang kuat pada 4 kasus HEA. Hal ini terjadi kemungkinan pada kasus tersebut sejak awal sudah terjadi gangguan homeostasis pada *extracellular matrix* (ECM) walaupun belum terjadi invasi. Hal diatas dapat pula disebabkan adanya mutasi pada HE yang menyebabkan inaktivasi PTEN, dan bila mutasi terus berlanjut akan menyebabkan perubahan kearah keganasan. Hal tersebut sesuai dengan teori yang mengatakan bahwa 30% kasus HEA akan berisiko menjadi KEDB. Penelitian yang mirip dilakukan oleh Khairy dkk pada kasus karsinoma kolorektal dan lesi premalignant, hasil penelitian didapatkan ekspresi CD10 pada kasus *low grade adenoma* sebanyak 20%, *high grade adenoma* sebanyak 50% dan ekspresi CD10 mencapai 80% pada kasus karsinoma kolorektal sehingga pada penelitian ini disimpulkan bahwa CD10 dapat digunakan sebagai marker yang potensial pada karsinogenesis kolorektal atau sekuen adenoma karsinoma.²⁰

Pada penelitian ini hasil yang didapatkan pada kasus KEDB adalah ekspresi kuat 3 kasus (11,5%), sedang 10 kasus (38,5%), lemah 13 kasus (50,0%) dan negatif 0 kasus (0.0%). Cara penilaian imunoekspresi CD10 pada kasus KEDB adalah dengan melihat pulasan CD10 yang akan memberikan warna coklat pada

bagian membran sel dan sitoplasma sel tumor. Hasil penelitian ini sesuai dengan teori pada literatur dan penelitian lain sebelumnya yang menunjukkan ekspresi CD10 meningkat berhubungan dengan proses keganasan, walaupun pada penelitian ini didapatkan ekspresi CD10 pada kasus KEDB menunjukkan hasil ekspresi lemah sebanyak 13 kasus. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mishra dkk yang menyebutkan bahwa penelitian sebelumnya menunjukkan ekspresi CD10 menurun atau negatif pada proses perkembangan karsinoma prostat.¹¹ Penelitian lain yang sesuai oleh Saranya Dhanarasu pada prostat didapatkan hasil ekspresi CD10 meningkat pada karsinoma prostat dengan *Gleason score* yang lebih tinggi (4 dan 5) dibanding karsinoma prostat dengan *Gleason score* yang lebih rendah (2 dan 3) sehingga CD10 dapat digunakan sebagai marker untuk prognosis karsinoma prostat.²¹

Secara statistik penelitian ini memberikan hasil signifikan dengan nilai $p = 0,003$ yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara ekspresi CD10 pada HEA dengan KEDB. Ekspresi CD10 yang positif dan kuat menunjukkan kearah karsinoma. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Tse dkk pada kasus fibroadenoma mammae dan phyloides tumor, didapatkan hasil ekspresi CD10 lemah pada kasus fibroadenoma dan benign phyloides sedangkan pada kasus borderline dan malignant phyloides didapatkan ekspresi CD10 yang lebih kuat. Berdasarkan hasil tersebut peneliti

menyimpulkan bahwa imunoekspresi CD10 dapat digunakan untuk menilai derajat keganasan pada lesi fibroepitelial mammae.²² Hal tersebut sesuai dengan peranan CD10 dalam proses terjadinya invasi. CD10 berperan untuk menjaga homeostasis di Extracellular matrix (ECM), apabila terjadi aktivasi gen Twist1 yang berperan dalam faktor transkripsi maka akan menginduksi Epithelial mesenchymal Transition (EMT). EMT akan menekan ekspresi dari E-cadherin sehingga adhesi antar sel hilang dan akhirnya terjadi proses invasi.¹²

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan imunoekspresi MMP9 pada 26 kasus HEA dan 26 kasus KEDB. Hasil yang didapatkan pada kasus HEA adalah ekspresi kuat 0 kasus (0.0%), sedang 1 kasus (3,8%), lemah 9 kasus (34,6%) dan negatif 16 kasus (61,5%). Cara penilaian imunoekspresi MMP9 pada kasus HEA adalah dengan melihat pulasan MMP9 yang akan memberikan warna coklat pada bagian sitoplasma kelenjar endometrium. Hasil terbanyak pada penelitian di kelompok kasus HEA ini adalah ekspresi MMP9 yang negatif serta tidak ditemukan ekspresi MMP9 yang kuat, hal ini sesuai dengan teori pada literatur dan penelitian lain sebelumnya yang menunjukkan ekspresi MMP9 meningkat berhubungan dengan proses keganasan. Hasil yang didapatkan pada KEDB adalah ekspresi kuat 6 kasus (23,1%), sedang 7 kasus (26,9%), lemah 9 kasus (34,6%) dan negatif 4 kasus (15,4%). Cara penilaian imunoekspresi MMP9 pada kasus KEDB adalah dengan melihat pulasan MMP9

yang akan memberikan warna coklat pada bagian sitoplasma sel tumor. Hasil penelitian ini sesuai dengan teori pada literatur dan penelitian lain sebelumnya yang menunjukkan ekspresi MMP9 meningkat berhubungan dengan proses keganasan. Penelitian ini memberikan hasil signifikan dengan nilai $p = 0,008$ yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara ekspresi MMP9 pada HEA dengan KEDB. Ekspresi MMP9 yang positif dan kuat menunjukkan kearah karsinoma. Penelitian ini mirip dengan dengan penelitian Heriyawati dkk pada Nodul hiperplastik, Adenoma folikuler dan Karsinoma folikuler tiroid yang menunjukkan perbedaan ekspresi MMP9 pada Adenoma folikuler dengan Karsinoma folikuler namun tidak ditemukan perbedaan antara Nodul hiperplastik dengan adenoma folikuler. Pada Adenoma folikuler ekspresi MMP9 lemah dan pada Karsinoma folikuler ekspresi MMP9 meningkat atau kuat.²³ Penelitian Grace dkk pada invasi miometrium endometrioid adenokarsinoma menyatakan ekspresi MMP9 meningkat, hal ini menunjukkan peran MMP-9 dalam mendegradasi komponen membran basal, memungkinkan sel-sel tumor untuk menginvasi kedalam stroma disekitarnya.²⁴ Hal tersebut sesuai dengan peranan MMP9 dalam proses terjadinya invasi yaitu dengan jalan mendegradasi komponen *extracellular matrix* (ECM). Awal terjadinya proses invasi dimulai dengan perubahan fenotip sel dari morfologi epitelial ke morfologi mesenkimal berbentuk spindle menyerupai fibroblast yang disebut *Epithelial Mesenchymal Transition* (EMT) yang berfungsi mengatur

adhesi molekul pada lokasi primer. EMT diinduksi oleh jalur sinyal TGF- β yang akan menekan ekspresi E-cadherin sehingga menyebabkan hilangnya *adhesi* antar sel dan akhirnya terjadi invasi.^{14, 25}

Pada penelitian ini dilakukan uji statistik multivariat dengan menggunakan metode regresi logistik biner, didapatkan hasil pada variabel CD10 nilai $p = 0,018$ dan variabel MMP9 nilai $p = 0,999$ yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara CD10 dan MMP9 pada HEA dan KE yang berdiferensiasi baik. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa apabila CD10 dan MMP9 dinilai secara bersama-sama akan didapatkan hasil yang menunjukkan CD10 mempunyai pengaruh yang lebih kuat dibanding MMP.

KESIMPULAN

Imunoekspresi CD10 dan MMP9 menunjukkan perbedaan pada kasus HEA dan KEDB. Pada kasus KEDB imunoekspresi CD10 dan MMP9 cenderung meningkat dibanding pada kasus HEA. Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan imunohistokimia CD10 dan MMP9 secara bersama-sama pada kasus HEA dan KEDB, hasil yang didapatkan adalah imunoekspresi CD10 lebih berpengaruh dibanding imunoekspresi MMP9 bila dilakukan secara bersamaan. Berdasarkan hasil tersebut maka CD10 dapat disarankan untuk digunakan pada kasus HEA yang sulit dibedakan dengan KEDB terutama pada sediaan kuretase.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zaino C, Ellenson, Eng, Katabuchi, Konishi, et al. Tumours of the uterine corpus. World Health Organization Classification of Tumours of Female reproductive Organs. Edisi ke 4 ed: Lyon: IARC Press;; 2014. p. 124-30.
2. Kumar R, Cotran, Collins. . Abnormall Uterine Bleeding and Endometrial Hyperplasia. The Female Genital System and Breast Basic Pathology. 9th ed ed: Saunders Elsevier; 2013. p. 690-1
3. Hackers Ba. Uterus. Gynecologic Oncology. 6 ed. Sydney: WoltersKluwer; 2015.. p. 390-410.
4. Gilks B. Uterus-Corpus. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 2. 11 ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2018. p. 1303-18.
5. Bandung IRMRDHS. Ranking Penyakit Rawat Inap RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung 2016.
6. Crum CP DL, Nucci MR. Adenocarcinoma, Carcinosarcoma, and Other Epithelial Tumors of the Endometrium. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. Philadelphia:: Elsevier Saunder. 2011. p. 517-8.
7. Orbo M, Arnes, Peterrsen, Larsen, Eggen. . Prognostic Markers for Detection of Coexistent in High-Risk Endometrial Hyperplasia. Anticancer Research. 2010:7.
8. Robbe EJ, van Kuijk SM, de Boed EM, Smits LJ, van der Wurff AA, Kruitwagen RF, et al. Predicting the coexistence of an endometrial adenocarcinoma in the presence of atypical complex hyperplasia: immunohistochemical analysis of endometrial samples. Int J Gynecol Cancer. 2012 Sep;22(7):1264-72.
9. Bojana Djordjevic Sw, Russel Broaddus. Application of Immunohistochemistry and Molecular Diagnostic to Clinically Relevant Problems in Endometrial Cancer. NIH Public Access. 2012:19.

10. Monika Zyla JW, Marta Kostrzewa, Kinga Ksiezakowskatakoma. The significance of markers in the diagnosis of endometrial cancer. *Journal Review*. [Review]. 2016.:9.
11. Mishra D, Singh S, Narayan G. Role of B Cell Development Marker CD10 in Cancer Progression and Prognosis. *Mol Biol Int*. 2016;2016:4328697.
12. Patsavoudi TSaE. Extracellular Molecules Involved in Cancer Cell Invasion. *cancers*. 2015:28.
13. Keun-Woo Lee COS, Jeong Hoon Kim, Myungsoo Kang, Hae-Yong Yoo, Hyeon-Ho Kim, Sung-Hee Um, Seok-Hyung Kim. CD10 expression is enhanced by Twist1 and associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma with facilitating tumorigenicity in vitro and in vivo. *International Journal of Cancer*. 2014:13.
14. Farina AR, Mackay AR. Gelatinase B/MMP-9 in Tumour Pathogenesis and Progression. *Cancers (Basel)*. 2014 Jan 27;6(1):240-96.
15. Nothnick WB. Regulation of uterine matrix metalloproteinase-9 and the role of microRNAs. *National Institutes of health*. 2014:12.
16. Elizabeth Moore MS. Endometrial hyperplasia. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. [Review]. 2013:6.
17. Mittal K, Salem A, Lo A. Diagnostic criteria for distinguishing endometrial adenocarcinoma from complex atypical endometrial hyperplasia. *Hum Pathol*. 2014 Jan;45(1):98-103.
18. Ahmed R.H. Ahmed EMSM. E-Cadherin and CD10 expression in atypical hyperplastic and malignant endometrial lesions. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2014:211-7.
19. Busca A, Djordjevic B, Giassi A, Parra-Herran C. IFITM1 Is Superior to CD10 as a Marker of Endometrial Stroma in the Evaluation of Myometrial Invasion by Endometrioid Adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2016 Apr;145(4):486-96.
20. Rasha A. Khairy SAT, Samira A. Mahmoud and Amany T. Abd El Hamed. CD10 Expression in Colorectal Carcinoma and Premalignant Lesions. *Academic Journal of Cancer Research*. 2015:7.
21. Dhanarasu S. Analysis of immunohistochemical expression of CD10 in the malignant lesion of prostate. *Journal of Dental and Medical sciences*. 2017:5.
22. G M K Tse AKHT, T C Putti, R A Scolyer, P C W Lui, B K B Law, R Z Karim, C S Lee. Stromal CD10 expression in mammary fibroadenomas and phyllodes tumours. *bmjcom*. 2017:6.
23. Heriyawati Is. Ekspresi Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9) pada Nodul Hiperplastik, Adenoma folikuler dan Karsinoma Folikuler Tiroid. *Majalah Patologi*. 2014:7.
24. Grace Ariani EJ. Ekspresi E-cadherin dan Matrix Metalloproteinase-9 pada Invasi Miometrium Endometrioid Adenokarsinoma Endometrium. *Majalah Patologi*. 2015:7.
25. Garg M. Epithelial-mesenchymal transition - activating transcriptionfactors - multifunctional regulators in cancer. *World Journal Stem Cells*. 2013:9.