

**HUBUNGAN EKSPRESI TISSUE INHIBITOR METALLOPROTEINASE-2
DENGAN METASTASIS KELENJAR LIMFE LEHER PADA KARSINOMA SEL
SKUAMOSA LARING**

Yulvina, Bambang Hermani, Lisnawati, Saptawati
Departemen THT-Patologi Anatomi
Fakultas kedokteran Universitas Indonesia/Rumah sakit Ciptomangunkusumo

Abstrak

Latar Belakang: Angka harapan hidup pasien karsinoma laring ditentukan oleh adanya metastasis kelenjar leher. *Tissue Inhibitor Metaloproteinase-2* mempunyai efek ganda pada kerja Matriks Metalloproteinase yang merupakan salah satu penanda metastasis. *Tissue Inhibitor Metaloproteinase-2* dapat menghambat proses metastasis, pada kanker lain dapat menghambat metastasis. Ekspresi tergantung pada lokasi tumor dan jenis tumor.

Tujuan: Melaporkan ekspresi TIMP-2 pada sediaan biopsi karsinoma sel skuamosa laring dan hubungannya dengan metastasis kelenjar limfe leher.

Metode : Ekspresi TIMP-2 diteliti pada was 15 pasien karsinoma sel skuamosa laring dengan metastasis leher dan 18 pasien yang tanpa metastasis leher. Imunohistokimia dilakukan pada jaringan biopsi yang diterima tahun 2005-2009. Imunohistokimia dilakukan sesuai dengan standar pemeriksaan di Departemen Patologi Anatomi Universitas Indonesia dengan menggunakan antibodi TIMP-2 (3A4) sc 21735 dari Santa Cruz. Penelitian yang dilakukan bersifat analitik untuk melihat perbedaan ekspresi TIMP-2 antara karsinoma laring dengan metastasis leher dan yang tanpa metastasis leher.

Hasil: Nilai median ekspresi TIMP-2 pada karsinoma laring dengan metastasis leher adalah 99 dengan kisaran antara 0-100 dan median TIMP-2 pada pasien tanpa metastasis leher adalah 97 dengan kisaran antara 0-100. Analisis statistik memperlihatkan tidak ada perbedaan bermakna pada ekspresi TIMP-2 antara kelompok dengan karsinoma sel skuamosa laring dengan metastasis leher dan yang tanpa metastasis leher ($P=0.403$).

Kesimpulan: Hasil penelitian ini menunjukkan ekspresi TIMP-2 tidak dapat dibedakan antara pasien yang bermetastasis leher dan yang tidak. Keseimbangan aktivitas antara matriks metalloproteinase (MMP) dan *tissue inhibitors of matrix metalloproteinases* (TIMP) berkaitan dengan destruksi patologis yang kompleks dan membutuhkan penelitian lebih lanjut. Disarankan pemeriksaan korelasi antara ekspresi TIMP-2 dan MMP2 serta dengan MT-1MMP dan hubungannya dengan metastasis kelenjar limfe leher untuk memprediksikan terapi yang lebih agresif.

Kata kunci: karsinoma sel skuamosa laring, matriks metaloproteinase, tissue inhibitor metalloproteinase-2

Abstract

Background: *Survival of laryngeal cancer patient depend on lymph node metastasis involvement. Tissue Inhibitor Metaloproteinase-2 have a double effect on Matriks Metalloproteinase. Tissue Inhibitor Metaloproteinase-2 could inhibit or induce metastasis process. Its depend on tumor location and tumor histopathologic.*

Aim: *To report the presence of TIMP-2 at biopsy specimen of laryngeal squamous cell carcinoma and its relation to lymph node involvement.*

Methods: *The immunoexpression of TIMP-2 was investigated in 15 patients laryngeal carcinomas with lymph node metastasis and 18 patients without. The immunoexpression was performed at biopsy specimen that received during 2005-2009. Immunoexpression were carried out according to standar practice in Anatomic Patologic Department University of Indonesia using TIMP-2 (3A4) sc 21735 antibody from Santa Cruz. An analitic-descriptive study was performed to compare TIMP-2 expression between laryngeal squamous cell carcinoma with lymph node metastasis and those without.*

Results: *The median of TIMP-2 immunoexpression in laryngeal squamous cell carcinoma in patients with lymph node involvement was 99 with range between 0-100, and the median of TIMP-2 immunostaining in patients without lymph node metastases was 97 with range between 0-100. Statistical analysis did not reveal a significant difference in TIMP-2 expression between groups with metastasis and without ($p=0.403$).*

Conclusions: *Our results suggest that TIMP-2 expression may not differentiate between patients laryngeal squamous cell carcinoma with lymph node metastasis and without. However, imbalances in the extracellular activities of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, linked to pathological tissue destruction, are more complex and need further investigation. Moreover correlation between TIMP-2 and MMP2-MT-1MMP immunoexpression is advised in order to determine its relationship to lymph node metastasis and to predict more aggressive treatment.*

Keyword : *laryngeal squamous cell carcinoma, matrix metalloproteinase, tissue inhibitor metalloproteinase*

PENDAHULUAN

Metastasis kelenjar limfe leher bermakna untuk menentukan rekurensi dan ketahanan hidup dan merupakan faktor prognostik yang terpenting pada keganasan kepala dan leher.¹⁻¹² Adanya kelenjar limfe leher pada saat diagnosis awal merupakan faktor prognostik utama untuk prediksi kekambuhan pada tumor primer yang merupakan mortalitas terbanyak pasien karsinoma laring.^{2,9} Angka harapan hidup pasien akan berkurang menjadi setengahnya bila ditemukan adanya keterlibatan pada kelenjar limfe leher.^{1,13} Pasien yang telah dioperasi dan kemudian mengalami rekurensi pada kelenjar limfe leher maka angka harapan hidup berkurang menjadi 5%.¹⁴

Dalam berbagai penelitian juga diungkapkan prognosis pada masing-masing pasien pada stadium tertentu juga dapat berbeda dan hal ini dimungkinkan dengan adanya faktor biologi yang menentukan sifat agresifitas dari keganasan tersebut.¹¹ Beberapa penanda yang berhubungan dengan agresifitas dan prediksi metastasis dibutuhkan untuk meramalkan luaran pada pasien dan menentukan pasien yang membutuhkan terapi yang lebih agresif.¹¹

Angka metastasis tersamar pada karsinoma laring bervariasi dari berbagai penelitian yaitu pada 1-65% pasien. Penanganan

pasien tanpa metastasis kelenjar limfe leher (N₀) karsinoma laring saat ini masih kontroversi dan banyak berdasarkan pada penelitian retrospektif dan pengalaman operator.¹⁴ Saat ini dibutuhkan penanda metastasis yang dapat dipakai untuk meramalkan adanya metastasis pada daerah leher, sehingga lebih lanjut dapat menjadi acuan untuk menentukan dilakukannya diseksi leher selektif atau tidak pada kasus N₀ dan untuk menentukan pasien yang membutuhkan terapi tambahan.¹⁰

Dalam salah satu proses metastasis dikenal adanya *Tissue Inhibitor Metalloproteinase (TIMP)*, yaitu salah satu enzim penghambat proses penghancuran matriks ekstraselular oleh *matrix metalloproteinase (MMP)* selain $\alpha 2$ makroglobulin dan glikoprotein.¹⁵ Matriks metalloproteinase adalah protein yang berfungsi untuk mendegradasi matriks ekstraselular.¹⁶ Matriks ekstraselular merupakan pertahanan utama sel tumor untuk menghambat metastasis. Pada matriks ekstraselular terdapat protein kolagen tipe IV.¹⁷ Protein ini akan dilisiskan oleh matriks metalloproteinase-2 dan matriks metalloproteinase-9 yang kerjanya dihambat oleh salah satunya TIMP-2.¹⁷ Efek TIMP pada tumor adalah multifungsi dan paradoks.¹⁵ Selain menghambat pertumbuhan tumor dan metastasis, TIMP juga mempunyai efek

stimulasi pertumbuhan tumor dan anti-apoptosis.¹⁵ *Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2* dapat berperan sebagai mekanisme pertahanan terhadap metastasis dengan menghambat kerja MMP-2, di lain sisi TIMP-2 juga dapat memicu aktivasi MMP-2 dengan perantaraan MT1-MMP (*Membran Type-1 Matrix Metalloproteinase*). *Tissue Inhibitor Metalloproteinase* terdiri dari 4 tipe yaitu TIMP-1,-2,-3 dan 4. *Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2* merupakan TIMP yang dapat menghambat hampir semua MMP dan berbeda dibanding TIMP-1 yang jarang bisa menghambat MT-MMP.

Eksresi gen TIMP ini telah diketahui bermakna pada beberapa penelitian berhubungan dengan metastasis pada karsinoma sel skuamosa leher dan kepala dan mempengaruhi prognosis pada pasien karsinoma kepala dan leher. Nilai ekspresi TIMP-2 pada karsinoma kepala dan leher memberikan hasil yang masih kontroversi. Penelitian ini akan membandingkan rerata TIMP-2 pada percontoh karsinoma sel skuamosa laring dengan metastasis kelenjar limfe leher dan tanpa metastasis kelenjar limfe leher.

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang bersifat analitik. Dalam penelitian ini dinilai rerata TIMP-2 pada

sediaan biopsi karsinoma sel skuamosa laring dan hubungan antara rerata TIMP-2 dengan kelenjar limfe leher. Percontoh kasus adalah semua pasien karsinoma sel skuamosa laring yang datang berobat ke bagian THT FKUI/RSUPN-CM pada tahun 2005-2009 yang memenuhi syarat sebagai percontoh kasus. Jumlah percontoh minimal pada penelitian ini adalah 13 untuk pasien karsinoma sel skuamosa laring dengan metastasis leher dan 13 yang tanpa metastasis leher.

Kriteria penerimaan adalah semua pasien karsinoma sel skuamosa laring yang datang berobat ke bagian THT RSUPNCM/FKUI dari tahun 2005-2009 yang telah dilakukan pemeriksaan histopatologi di bagian Patologi Anatomi FKUI dengan hasil karsinoma sel skuamosa dan telah dilakukan pemeriksaan *computer tomography* pada pasien tersebut.

Kriteria Penolakan adalah apabila data status tumor tidak lengkap atau sediaan blok parafin di bagian Patologi Anatomi tidak memadai dan tidak dapat diproses.

Pemeriksaan dilakukan dengan blok parafin sediaan biopsi dilanjutkan dengan pemeriksaan imunohistokimia dengan pewarnaan imunohistokimia dengan menggunakan antibodi TIMP-2 (3A4) sc 21735 dari Santa Cruz.

Preparat paraffin dideparafinisasi dan diberikan antibodi TIMP-2 (3A4) sc 21735 dari Santa Cruz. Aktivitas endogen peroksidase dihambat dengan H₂O₂ preinkubasi dan sementara tempat yang tidak spesifik dihambat dengan phosphatebuffered saline (PBS) 3% selama 30 menit. Potongan preparat dipanaskan dengan *citrate buffer* yang mempunyai PH 6,0 selama 5 menit pada 95 derajat C. *Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2* akan dideteksi dengan antibodi tsb di atas yang diencerkan 3µg/mL. Potongan akan diinkubasi selama 60 menit. Imunoreaktivitas yang positif akan divisualisasi dengan DAB sebagai kromogen dan terakhir diwarnai dengan hematoksilin. Kontrol positif yang digunakan adalah dari karsinoma payudara.

Kontrol negatif yang digunakan adalah pada sediaan yang tanpa pemberian antibodi TIMP-2. Semua preparat akan dilihat tanpa pengetahuan terhadap klinis pasien.

Data penelitian diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan THT, pemeriksaan penunjang foto toraks dan *computer tomography* laring, hasil biopsi tumor laring, hasil pemeriksaan laringoskopi langsung dari status pasien atau dari status tumor laring.

Untuk menganalisis perbedaan rerata TIMP-2 pada karsinoma laring yang bermetastasis kelenjar limfe dan tidak, antara T awal dan T akhir, dan derajat histopatologi tumor akan dilakukan uji T tidak berpasangan.

HASIL

Sejak tahun 2005-2009 didapatkan 120 pasien yang telah terdiagnosis sebagai karsinoma sel skuamosa laring. Dari kasus tersebut hanya 54 pasien yang mempunyai rekam medis yang lengkap dan terdapat pemeriksaan *CT scan* dan memenuhi kriteria inklusi pada penelitian ini.

Nilai ekspresi TIMP-2

Pada penelitian ini didapatkan nilai ekspresi TIMP-2 tidak berdistribusi normal pada pasien karsinoma sel skuamosa laring baik antara pasien yang bermetastasis leher dengan yang tidak bermetastasis leher, antara yang derajat T awal (T1 dan T2) dengan T lanjut (T3 dan T4) dan antara yang berdiferensiasi buruk dengan diferensiasi sedang dan baik. Analisis ekspresi TIMP dan hubungannya dengan klinikopatologi dilakukan dengan uji Mann-whitney.

1. Ekspresi TIMP-2 dengan metastasis kelenjar limfe leher

Percontoh dengan metastasis kelenjar limfe leher mempunyai nilai median 99

dengan kisaran ekspresi antara 0-100%. Percontoh tanpa metastasis kelenjar limfe leher mempunyai nilai median adalah 97% dengan kisaran juga antara 0-100%. Antara percontoh karsinoma sel skuamosa laring yang bermetastasis leher dan yang tanpa metastasis leher tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna dengan nilai $p=0.403$ (Tabel 1).

Tabel 1. Perbandingan Nilai Ekspresi TIMP-2 antara Pasien Karsinoma Laring dengan dan tanpa Metastasis Kelenjar Limfe Leher

| | Median | Kisaran | P |
|----------------------|-----------|---------|-------|
| | TIMP-2(%) | | |
| Metastasis leher (+) | 99 | 0-100 | 0.403 |
| Metastasis leher (-) | 97 | 0-100 | |

2. Ekspresi TIMP-2 pada derajat T awal dan T lanjut

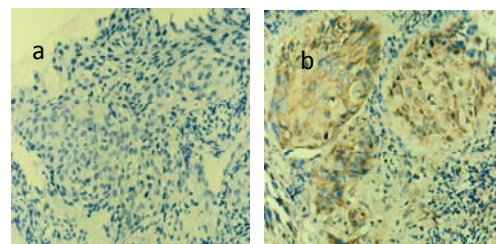
Nilai median ekspresi nilai TIMP-2 pada percontoh karsinoma sel skuamosa laring dengan derajat T awal (T1 dan T2) adalah 97 dengan kisaran antara 0-98. Nilai median ekspresi TIMP-2 pada T lanjut (T3 dan T4) adalah 99 dengan kisaran ekspresi antara 0-100%. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara ekspresi TIMP-2 pada derajat T awal dan T lanjut (Tabel 2).

Tabel 2 Perbandingan Nilai Ekspresi TIMP-2 antara Derajat T Awal dan T Lanjut

| | Median | Kisaran | P |
|-----------|-----------|---------|-------|
| | TIMP-2(%) | | |
| T1 dan T2 | 97 | 0-98 | 0.168 |
| T3 dan T4 | 99 | 0-100 | |

3. Ekspresi TIMP-2 pada derajat diferensiasi tumor

Nilai ekspresi TIMP-2 pada karsinoma sel skuamosa laring dengan derajat diferensiasi buruk mempunyai nilai median 49 dengan kisaran ekspresi nilai 0-98, sedang pada yang berdiferensiasi sedang dan baik nilai median adalah 99 dengan nilai kisaran antara 0-100. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara ekspresi TIMP-2 pada karsinoma sel skuamosa laring yang berdiferensiasi buruk dengan yang berdiferensiasi sedang-baik.



Gambar 1. Gambar a menunjukkan tidak terdapat ekspresi TIMP-2, sitoplasma tidak berwarna coklat; gambar b sitoplasma sel kanker berwarna coklat, terdapat ekspresi TIMP-2

Tabel 3. Perbandingan Nilai Ekspresi TIMP-2 dengan Derajat Diferensiasi Tumor

| | Median TIMP-2(%) | Kisaran | P |
|-------------------------------------|---------------------|---------|------|
| KSS berdiferensiasi buruk | 49 | 0-98 | 0.23 |
| KSS berdiferensiasi sedang dan baik | 99 | 0-100 | |

PEMBAHASAN

Sejak tahun 2005-2009 didapatkan 120 pasien yang telah terdiagnosis sebagai karsinoma sel skuamosa laring. Dari penghitungan percontoh dengan hipotesis 2 arah dengan $Z\beta$ adalah 20%, jumlah minimal percontoh pada penelitian ini adalah 13 untuk karsinoma laring yang bermetastasis leher dan 13 yang tanpa metastasis leher. Percontoh karsinoma sel skuamosa laring dengan N+ yang mempunyai rekam medis yang lengkap adalah 17 percontoh. Bila dilakukan penghitungan dengan $Z\beta$ 10% maka jumlah percontoh untuk masing-masing kelompok adalah 19. Maka dilakukan pengambilan percontoh secara *total sampling* untuk karsinoma sel skuamosa laring yang bermetastasis leher dan

dilakukan pengambilan percontoh secara acak (*random sampling*) untuk pasien karsinoma sel skuamosa laring tanpa metastasis leher sebanyak 20 percontoh. Dari percontoh tsb didapatkan 4 blok parafin tidak ditemukan, sehingga jumlah percontoh pada penelitian ini adalah 15 untuk karsinoma sel skuamosa laring yang bermetastasis leher dan 18 yang tanpa metastasis leher. Berbeda dengan penelitian pada TIMP-2 lainnya, penelitian ini menggunakan data numerik TIMP-2 dan tidak menggunakan kualitatif TIMP-2. Penelitian ini untuk melihat ekspresi TIMP-2 karsinoma sel skuamosa laring yang bermetastasis kelenjar limfe leher pada dengan yang tidak bermetastasis leher pada diagnosis awal.

Nilai ekspresi TIMP-2 pada karsinoma sel skuamosa laring dengan derajat diferensiasi buruk mempunyai nilai median 49 dengan kisaran ekspresi nilai 0-98, sedang pada yang berdiferensiasi sedang dan baik nilai median adalah 99 dengan nilai kisaran antara 0-100. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara ekspresi TIMP-2 pada karsinoma sel skuamosa laring yang berdiferensiasi buruk dengan yang berdiferensiasi sedang-baik.

Zhang¹⁸, Hong¹⁹, Tetu²⁰ dalam penelitiannya juga menemukan tidak adanya perbedaan bermakna antara derajat

diferensiasi sel dan ekspresi TIMP-2 dengan pemeriksaan imunohistokimia.

Ekspresi nilai TIMP-2 pada percontoh karsinoma sel skuamosa laring dengan derajat T awal (T1 dan T2) ditemukan nilai median TIMP-2 adalah 97 dengan kisaran antara 0-93. Nilai ekspresi TIMP-2 pada T lanjut (T3 dan T4) mempunyai nilai median 99 dengan kisaran ekspresi antara 0-100%. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara ekspresi TIMP-2 pada derajat T awal dan T lanjut. Zhang¹⁸ dalam penelitiannya di karsinoma gaster juga tidak menemukan adanya perbedaan ekspresi TIMP-2 pada karsinoma gaster dengan ukuran kurang dari 5 cm dan yang lebih dari 5 cm.

Pada penelitian ini didapatkan percontoh dengan metastasis kelenjar limfe leher mempunyai nilai median 99 dengan kisaran ekspresi antara 0-100, pada percontoh tanpa metastasis kelenjar limfe leher nilai median pada 97% dengan kisaran juga antara 0-100. Antara percontoh karsinoma sel skuamosa laring yang bermetastasis leher dan yang tanpa metastasis leher tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna dengan nilai $p=0.043$.

Pada penelitian Jayasooriya,²¹ ditemukan tidak ada perbedaan antara ekspresi TIMP-2 pada pasien dengan karsinoma verukosa dengan karsinoma sel skuamosa. Karsinoma verukosa merupakan

karsinoma yang jarang bermetastasis. Pada penelitiannya antara pasien sel skuamosa dan verukosa tidak terdapat perbedaan ekspresi TIMP-2.²¹

Danilewicz dkk,²² menemukan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara pasien karsinoma laring yang tanpa keterlibatan kelenjar limfe leher=11,47 (SD 9,1) dengan karsinoma laring dengan metastasis leher=11,38 (SD 7,7). Pada penelitian ini mendapatkan hasil yang selaras dengan penelitian Danilewicz dimana juga tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna antara karsinoma sel skuamosa laring yang bermetastasis dengan yang tidak bermetastasis.

Pornchai O-charoenrat,²³ dengan penelitian RT-PCR menemukan tidak ada hubungan yang bermakna antara karsinoma sel skuamosa kepala dan leher yang bermetastasis leher dan tanpa metastasis leher dengan ekspresi TIMP-2.

Tetu,²⁰ dalam penelitiannya meneliti rasio MMP-2, TIMP-2 dan MMP-14 dengan prognostik karsinoma payudara. Dalam analisisnya Tetu tidak menemukan adanya hubungan antara metastasis kelenjar limfe, tetapi cenderung untuk menentukan kesintasan pasien. Pada penelitian ini ditemukan hal yang serupa pemeriksaan imunohistokimia TIMP-2 saja tidak dapat membedakan karsinoma laring yang bermetastasis leher dan yang tidak. Tetapi

perbandingan ini tidak dapat dilakukan karena Christopoulos dalam penelitiannya mengungkapkan bahwa ekspresi TIMP-2 pada tempat lain tidak bisa digeneralisasikan dengan yang di laring.²⁴ Katayama,²⁵ membuktikan ekspresi TIMP-2 berkorelasi kuat dengan metastasis kelenjar limfe leher dan metastasis jauh pada karsinoma sel skuamosa oral stadium awal. Christopoulos,²⁴ mengungkapkan bahwa ekspresi TIMP-2 pada daerah laring tidak bisa disamakan dengan di tempat lain.²⁴ Penelitian Cecelia,⁹ menemukan salah satu gen yang bermakna untuk menentukan karsinoma oral yang bermetastasis kelenjar limfe leher dan tanpa metastasis kelenjar limfe leher adalah TIMP-1 yang ditemukan ekspresinya 3 kali lebih tinggi pada yang bermetastasis ke kelenjar limfe leher. Krecicki,¹² menemukan korelasi yang bermakna antara status kelenjar limfe leher dengan ekspresi TIMP-1 di karsinoma sel skuamosa laring. Peningkatan ekspresi TIMP-1 dihubungkan dengan tidak adanya metastasis leher.

Tissue Inhibitor Metalloproteinase-1 berbeda dengan TIMP-2 karena hanya TIMP-2 yang dapat mengaktivasi MMP-2 melalui perlekatan dengan MT-1MMP-2. Penelitian terhadap TIMP-2 menghambat bFGF yang menginduksi proliferasi mikrovaskular dan hal ini menunjukkan efek TIMP-2 langsung untuk menghambat

pertumbuhan tumor tanpa keterlibatan MMP. Beberapa kepustakaan mengungkapkan peran TIMP-2 saja sebagai faktor biologi untuk prognostik, membutuhkan penelitian lebih lanjut. Keseimbangan antara MMP dan TIMP penting untuk degradasi matriks ekstraseluler. Beberapa penelitian menunjukkan ada keseimbangan dari MMP dan TIMP pada jaringan yang normal untuk mempertahankan matriks ekstraseluler. Pada saat kanker terjadi ekspresi MMP dan TIMP meningkat. Bila TIMP tak mampu untuk menghambat kerja MMP maka matriks ekstraseluler akan dihancurkan sehingga terjadilah invasi dan metastasis. Secara umum TIMP-2 menghambat MMP-2, tetapi perlu diingat bahwa peran TIMP-2 juga dapat bersifat menginduksi MMP-2, karenanya diperlukan penelitian lebih lanjut yang meneliti tentang keseimbangan dan korelasi antara MMP-2, TIMP-2 dengan MT1-MMP.²⁵ Danilewicz juga meneliti korelasi MMP-2 dengan TIMP-2, dan didapatkan hasil MMP-2 berhubungan dengan metastasis kelenjar limfe leher, tetapi tidak pada TIMP-2. Hal ini tidak menyimpulkan tidak ada peranan TIMP-2 dalam proses metastasis. Untuk mengetahui peranan TIMP-2 lebih lanjut dibutuhkan juga penelitian yang membandingkan ketiga enzim tersebut. Yoshizaki²⁶ telah meneliti korelasi ketiga

enzim tersebut secara imunohistokimia dan korelasi ketiga nilai tersebut berhubungan dengan rekurensi lokal, rekurensi hematogenik dan prognosis yang buruk pada karsinoma oral.

KESIMPULAN

1. Ekspresi TIMP-2 Antara percontoh karsinoma sel skuamosa laring yang bermetastasis leher dan tanpa metastasis leher tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna ($p=0.043$).
2. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara ekspresi nilai TIMP-2 pada percontoh karsinoma sel skuamosa laring dengan derajat T awal (T1 dan T2) dan T lanjut (T3 dan T4).
3. Nilai ekspresi TIMP-2 tidak mempunyai perbedaan bermakna antara karsinoma sel skuamosa laring yang berdiferensiasi buruk dengan yang berdiferensiasi sedang-baik.

SARAN

Ekspresi TIMP-2 untuk karsinoma sel skuamosa laring dengan metastasis kelenjar limfe leher tidak berbeda dengan yang tanpa metastasis kelenjar limfe leher pada saat diagnosis awal. Penelitian ini hendaknya dilanjutkan dengan penelitian kesintasan. Percontoh yang telah diperiksa nilai ekspresi TIMP-2 dapat diikuti dan diteliti kekambuhan lokal, regional dan kekambuhan hematogenik serta angka

ketahanan hidupnya yang kemudian akan dibandingkan dengan nilai ekspresi TIMP-2 tsb.

Penelitian ini sebaiknya dilanjutkan dengan memeriksa ekspresi P-2, MT1-MMP dan mengkorelasikan nilai ekspresi dengan TIMP-2 dan diteliti lebih lanjut baik untuk dihubungkan stadium klinis dan kesintasan. Ekspresi gen di masing-masing tempat di kepala dan leher berbeda. Penelitian dengan *microarray* pada karsinoma laring yang membedakan antara yang bermetastasis dan yang tidak, perlu dilakukan. Penelitian itu kemudian akan dilanjutkan dengan pemeriksaan imunohistokimia terhadap gen yang terekspresi berbeda antara yang bermetastasis dan yang tidak.

Daftar Referensi

1. Snow G.B, Patel P, Leeman C.R, Tiwari R. Management of Cervical Lymph Nodes in Patients with Head and Neck Cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992; 249: 187-94.
2. Ferlito A, Rinaldo A. Selective Lateral Neck Dissection for Laryngeal Cancer with Limited Metastatic Disease: Is It Indicated. *The Journal of Laryngology and Otology*. 1998;112:1031-33
3. Ferlito A. Selective lateral neck dissection for laryngeal cancer with limited metastatic disease: is it indicated? *The Journal of Laryngology and Otology* 1998;112:1031-1033.

4. Shaha AR. Radical Neck Dissection. *Operative Techniques in General Surgery* 2004;6:72-82.
5. Young Chang Lim a ECCb, Jin Seok Lee b, Bon Seok Koo b, Mee Hyun Song b, Hyang Ae Shin a. Is dissection of level IV absolutely necessary in elective lateral neck dissection for clinically N0 laryngeal carcinoma. *Oral Oncology* 2006;42:102-107.
6. Sor W, Andrew S. Treatment outcome of N3 nodal head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2003;129:55-60.
7. Coskun H, Erisen L, Basut O. Selective Neck Dissection for Clinically N₀ Neck In Laryngeal Cancer: Is Dissection of level IIb necessary?. *Otolaryngology H&N Surg* 2004; 655-8.
8. Sandeep Samant KTR. Evolution of Neck Dissection for Improved Functional Outcome. *World J. Surg* 2003;27:805-810.
9. Schmalbach CE DBC, Giordano TJ, Rubin MA, Teknos TN, Carol R, Bradford et al. Molecular Profiling and the Identification of Genes Associated with Metastatic Oral Cavity/Pharynx Squamous Cell Carcinoma *Archives of Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:295-302.
10. Cortesina TM. Molecular metastases markers in head and neck squamous cell carcinoma: review of the literature. *Acta Otorhinolayngol Ital* 2006;26:317-325.
11. Ruokolainen H PP, Turpeenniemi-Hujanen T. Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 Is Prognostic in Head and Neck squamous Cell Carcinoma: Comparison of the Circulating and Tissue Immunoreactive Protein. *Clinical Cancer Research* 2005;11:3257-3264.
12. Krecicki TMF, Jelen M, Podhorska M, Szkudlarek T. Expression of collagenase-1 (MMP-1), collagenase-3 (MMP-13) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) in laryngeal squamous cell carcinomas *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260:494-497.
13. Harish K. Neck dissections: radical to conservative. *World Journal of Surgical Oncology* 2005;3:21-34.
14. Radical Neck Dissection.[cited 2008 Mei 12] available from URL: : www.emedicine.com/mjm.
15. Jiang YIDG, Y Eric Shi. Complex roles of tissue inhibitors of metalloproteinases in cancer. *Oncogene* 2002;21:2245-2252.
16. J. Verstappen JWvdH. Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs): their Biological Functions and Involvement in Oral Disease. *J Dent Res* 2006;85(12):1074-1084.
17. Madeleine M H, Dylan R Edwards. Metalloproteinases and their inhibitor in tumor angiogenesis. *Int.J.Cancer* 2005;115.
18. Jing-Fang Zhang Y-PZ, Feng-Yun Hao, Cai-Xin Zhang, Yu-Jun Li, Xiang-Rui Ji. DNA ploidy analysis and expression of MMP-9, TIMP-2, and E-cadherin in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11(36):5592-5600.

- 19.Hong QTJ, Jin Lei, Jing Xiling, Ryo Tamamura. Expression and Clinical Significance of Matrix Metalloproteinase-2 and Its Inhibitor TIMP-2 in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Hard Tissue Biology* 2006;15(2):54-60.
- 20.Tetu BJB, Chang Shu Wang, Lapointe H, Beaudry H, Blanchette C, Dominique Trudel. The influence of MMP-14, TIMP-2 and MMP-2 expression on breast cancer prognosis. *Breast Cancer Research* 2006;8:1-9.
- 21.PR Jayasooriya AKS, Bandoh N. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase -2 (TIMP-2) Expression in Oral Verrucous and Squamous Cell Carcinoma. *Proceedings of the Peradeniya University Research Sessions* 2007;12:116-118.
- 22.Danilewicz DBS, Wagrowska-Danilewicz M. Prognostic significant of the immunoexpression of matrix metalloproteinase MMP2 and its inhibitor TIMP2 in laryngeal cancer. *Med Sci monit* 2003;9(3):42-47.
- 23.Pornchai O-charoenrat PHR-E, Suzanne A. Eccles. Expression of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors Correlates With Invasion and Metastasis in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:813-820.
- 24.Christopoulous NP, P.Ravazoula, N.S. Mastronikolis, T.A.Papadas, D.A. Theocharis, D.H. Vynios. Expression of metalloproteinase and their tissue inhibitors in squamous cell laryngeal carcinoma. *Oncology Reports* 2007;18:855-860.
- 25.Katayama ANB, Kan Kishibe, Miki Takahara, Takeshi Ogino, Satoshi Nonaka. Expressions of Matrix Metalloproteinases in Early-Stage Oral Squamous Cell Carcinoma as Predictive Indicators for Tumor Metastases and Prognosis. *Clinical Cancer Research* 2004;10:634-640.
26. Yoshizaki TYM, Hiroshi Sato, Mitsuru Furukawa. Expression of Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase 2 Correlates with Activation of Matrix Metalloproteinase-2 and Predicts Poor Prognosis in Tongue Squamous Cell Carcinoma. *Int.J.Cancer (Pred.Oncol)* 2001;95:44-50.