



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Eksresi *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Programmed Death Ligand-1* (PD-L1) pada karsinoma urotelial kandung kemih dengan invasi otot lebih tinggi dibandingkan karsinoma urotelial kandung kemih tanpa invasi otot



CrossMark

I Wayan Juli Sumadi<sup>1\*</sup>, Dandy Citra<sup>2</sup>, I Gusti Alit Artha<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Background:** The incidence of bladder cancer in Bali has increased in the last 5 years and ranks fifth as the most common cancer in Bali. The presence of invasion of the muscularis propria is considered the most important prognostic parameter in predicting the prognosis and determining the management of bladder carcinoma. However, nearly 50% of bladder carcinoma biopsy specimens are inadequate to determine the presence of muscle invasion. Based on this, it is necessary to develop predictive biomarkers for muscle invasion in bladder carcinoma. The biomarkers that may be associated as predictors of muscle invasion are MMP-9 and PD-L1. The objective of the study is to prove that there are differences in the expression of MMP-9 and PD-L1 in muscle-invasive bladder cancer compared to non-invasive bladder cancer.

**Methods:** This research is a cross-sectional analytical

study involving 43 paraffin block samples from bladder carcinoma patients in the 2016-2020 period who underwent an examination in the Anatomical Pathology laboratory of Sanglah Hospital Denpasar. An immunohistochemical examination was carried out to assess the expression of MMP-9 and PD-L1, and the Chi-Square Test statistical test was carried out.

**Results:** It was found that the expression of MMP-9 and PD-L1 was significantly higher in muscle-invasive bladder carcinoma compared to non-muscle-invasive bladder carcinoma ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** There are significant differences in the expression of MMP-9 and PD-L1 in muscle-invasive bladder cancer compared to non-muscle-invasive bladder cancer. These two biomarkers have the potential to be used in predicting the presence or absence of muscle invasion in bladder carcinoma.

**Keywords:** MMP-9, PD-L1, Bladder Carcinoma, Muscle Invasion.

**Cite This Article:** Sumadi, I.W.J., Citra, D., Artha, I.G.A. 2024. Eksresi *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Programmed Death Ligand-1* (PD-L1) pada karsinoma urotelial kandung kemih dengan invasi otot lebih tinggi dibandingkan karsinoma urotelial kandung kemih tanpa invasi otot. *Intisari Sains Medis* 15(1): 266-271. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1961

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Insiden kanker kandung kemih di Bali mengalami peningkatan dalam 5 tahun terakhir dan menempati urutan ke lima sebagai kanker tersering di Bali. Adanya invasi pada otot polos muskularis propria dianggap sebagai parameter prognostik yang paling penting dalam meramalkan prognosis dan menentukan manajemen karsinoma kandung kemih. Namun, hampir 50% spesimen biopsi karsinoma kandung kemih tidak adekuat untuk menentukan adanya invasi otot. Berdasarkan hal tersebut maka perlu dikembangkan biomarker prediktif invasi otot pada karsinoma kandung kemih. Adapun biomarker yang kemungkinan dapat dihubungkan sebagai prediktor invasi otot adalah ekspresi MMP-9 dan ekspresi PD-L1. Penelitian ini bertujuan untuk

membuktikan adanya perbedaan ekspresi MMP-9 dan PD-L1 pada karsinoma dengan invasi otot dan tanpa invasi otot pada karsinoma kandung kemih.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik potong lintang yang melibatkan 43 sampel blok paraffin dari pasien karsinoma urotelial kandung kemih pada periode tahun 2016-2020 yang menjalani pemeriksaan di laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar. Dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk menilai ekspresi MMP-9 dan PD-L1 dan dilakukan uji statistik *Chi Square Test*.

**Hasil:** Didapatkan bahwa ekspresi MMP-9 dan PD-L1 lebih tinggi secara bermakna pada karsinoma kandung kemih dengan invasi otot dibandingkan non invasi otot dengan nilai  $p < 0,001$ .

<sup>1</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Prof. dr. IGNG Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia;

<sup>2</sup>Program Studi Spesialis Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Prof. dr. IGNG Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia.

\*Korespondensi:

I Wayan Juli Sumadi;  
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Prof. dr. IGNG Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia;  
juli\_sumadi@unud.ac.id

**Simpulan:** Terdapat perbedaan ekspresi MMP-9 dan PD-L1 pada karsinoma kandung kemih dengan invasi otot dibandingkan tanpa invasi otot. Kedua biomarker ini potensial untuk digunakan dalam memprediksi ada tidaknya invasi otot pada karsinoma kandung kemih.

**Kata kunci:** MMP-9, PD-L1, Karsinoma Kandung Kemih, Invasi Otot.

**Sitasi Artikel ini:** Sumadi, I.W.J., Citra, D., Artha, I.G.A. 2024. Ekspresi *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) dan *Programmed Death Ligand-1* (PD-L1) pada karsinoma urotelial kandung kemih dengan invasi otot lebih tinggi dibandingkan karsinoma urotelial kandung kemih tanpa invasi otot. *Intisari Sains Medis* 15(1): 266-271. DOI: 10.15562/ism.v15i1.1961

## PENDAHULUAN

Kanker telah menjadi salah satu masalah kesehatan utama di dunia. Insiden penyakit kanker semakin meningkat dengan jumlah kematian yang tinggi. Salah satu penyakit kanker yang insidennya semakin meningkat adalah kanker kandung kemih. Di seluruh dunia, kanker kandung kemih merupakan kanker terbanyak ke tujuh dengan insiden global diperkirakan sebesar 549.393 kasus baru pada tahun 2018 dan sebagian besar kasus kanker kandung kemih merupakan tipe karsinoma urotelial.<sup>1</sup> Data di RSUP Sanglah Denpasar menunjukkan peningkatan jumlah kasus sebesar 70 % dari rentang 5 tahun terakhir.<sup>2</sup> Angka kelangsungan hidup 5 tahun untuk pasien karsinoma kandung kemih adalah 77,5%. Namun, hanya menjadi 46% pada penyakit stadium III dan 15% dengan penyakit stadium IV.<sup>3</sup>

Adanya invasi pada otot polos muskularis propria merupakan parameter yang paling penting dalam meramalkan metastasis jauh, rekurensi dan kelangsungan hidup pasien dengan karsinoma kandung kemih.<sup>3</sup> Karsinoma kandung kemih dengan invasi otot memiliki kecenderungan yang tinggi untuk mengalami penyebaran lokal dan metastasis jauh. Oleh karena itu, manajemen utama kanker kandung kemih didasarkan atas ada tidaknya invasi otot polos muskularis propria kandung kemih.<sup>4</sup> Namun, hampir 50% spesimen biopsi karsinoma kandung kemih tidak adekuat untuk menentukan adanya invasi otot karena jaringan biopsi tidak mengandung otot polos dinding kandung kemih. Hal ini menyebabkan banyak pasien kanker kandung kemih diterapi pada stadium yang tidak sesuai.<sup>5</sup>

Berdasarkan hal tersebut maka perlu dikembangkan penanda prediktif invasi otot pada karsinoma kandung kemih sehingga mengurangi risiko stratifikasi pasien yang tidak adekuat.

Beberapa penelitian berusaha merancang penanda molekuler yang dapat diandalkan yang relevan dengan klinis dan manifestasi biokimia karsinoma kandung kemih, seperti pRB dan p21, namun hingga saat ini belum ada yang benar-benar diterima sebagai prediktor invasi otot pada KKKIO.<sup>6,7</sup>

Proses perkembangan suatu keganasan hingga menginvasi jaringan sekitar merupakan proses yang kompleks yakni melibatkan mekanisme *epithelial-mesenchymal transtition* (EMT) dan kemampuan sel ganas menghindari dari sistem imun penjamu (*immune evasion*) merupakan beberapa faktor yang mengakibatkan mudahnya sel ganas berkembang, melakukan invasi ke jaringan sekitarnya dan selanjutnya bermetastasis jauh.<sup>8</sup>

Salah satu penanda peristiwa EMT adalah peningkatan ekspresi *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9).<sup>9</sup> Pada karsinoma payudara, sel-sel tumor yang memproduksi MMP-9 memiliki kemampuan invasi yang lebih tinggi sehingga memudahkan sel-sel tumor mengalami metastasis ke kelenjar getah bening dan metastasis jauh.<sup>10</sup> Sedangkan pada karsinoma prostat, ekspresi MMP-9 yang tinggi merupakan faktor prediktor adanya invasi sel tumor pada tepi sayatan prostatektomi.<sup>11</sup>

Sementara itu, salah satu penanda peristiwa *immune evasion* adalah ekspresi *programmed death ligand-1* (PD-L1) yang tinggi. Ekspresi PD-L1 pada sel kanker menghambat proses eradikasi sel kanker yang diperantarai limfosit T

sitotoksik.<sup>12</sup> PD-L1 diketahui terekspresi sangat tinggi pada beberapa jenis kanker dengan kemampuan invasi dan metastasis yang cepat, seperti *non-small cell lung carcinoma* (NSCLC) dan melanoma maligna.<sup>13</sup> Pada karsinoma penis, ekspresi PD-L1 yang tinggi merupakan prediktor yang signifikan dalam metastasis kelenjar getah bening.<sup>14-16</sup> Hal ini menandakan peranannya dalam mekanisme invasi dan metastasis sel kanker.

Berdasarkan uraian di atas, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan ekspresi MMP-9 dan PD-L1 pada karsinoma urotelial kandung kemih dengan dan tanpa invasi otot.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional*. Sampel pada penelitian ini dipilih secara *purposive consecutive sampling* dengan jumlah sampel sebesar 47 sampel. Sampel tersebut dikumpulkan dari blok paraffin pasien karsinoma urotelial kandung kemih di RSUP Sanglah Denpasar selama periode 1 Januari 2016 sampai dengan 31 Desember 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi blok paraffin dari penderita karsinoma urotelial kandung kemih mengandung cukup sisa tumor sehingga memungkinkan dilakukan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) dan tidak berjamur. Sementara kriteria eksklusi adalah blok paraffin yang jaringannya tidak mengandung otot polos.

Data variabel lain, seperti umur, subtype histologik, derajat diferensiasi, dan *tumor infiltrating lymphocytes* (TIL) diperoleh dari arsip laporan pemeriksaan

histopatologi Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar. Ekspresi MMP-9 dinilai melalui pulasan IHK menggunakan antibodi monoklonal ab119906 (Abcam). Penilaian ekspresi MMP-9 dilakukan dengan mengalikan intensitas pulasan dan persentase sel yang positif. Intensitas pulasan diberikan skor: 0 bila tidak terpulsa; 1 bila terpulsa dengan intensitas lemah; 2 bila terpulsa dengan intensitas sedang; dan 3 bila terpulsa dengan intensitas tinggi. Persentase sel yang positif diberikan skor sebagai berikut: 0 bila  $\leq 5\%$  sel tumor terpulsa; 1 bila 6-20% sel tumor terpulsa; 2 bila 21-40% sel tumor terpulsa; 3 bila 41-60% sel tumor terpulsa; 4 bila 61-80% sel tumor terpulsa; dan 5 bila  $>81\%$  sel tumor terpulsa. Ekspresi MMP-9 dikategorikan tinggi apabila didapatkan skor  $\geq 8$ , dan rendah apabila didapatkan skor  $< 8$  (15). Ekspresi PD-L1 dinilai melalui pemeriksaan IHK menggunakan antibodi monoklonal CAL10 (Biocare). Ekspresi PD-L1 pada sel tumor dinilai berdasarkan proporsi sel tumor yang terpulsa dibandingkan dengan seluruh massa tumor. Ekspresi PD-L1 dikatakan rendah apabila  $< 5\%$  sel tumor terpulsa positif, sedangkan dikatakan tinggi apabila  $\geq 5\%$  sel tumor terpulsa positif (16). Pengamatan IHK MMP-9 dan PD-L1 dilakukan oleh 2 orang spesialis patologi anatomi (IWJS dan IGAA) secara bersama-sama menggunakan *double head microscope* Olympus CX41 untuk mencegah bias pengamatan interobserver. Data diolah dengan menggunakan perangkat lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 25 untuk Windows. Untuk menilai perbedaan ekspresi MMP-9 dan PD-L1 pada karsinoma urotelial kandung kemih dengan invasi otot dan tanpa invasi otot digunakan uji Chi-Square.

## HASIL

Selama periode 2016 sampai dengan Desember 2020, laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar terdapat 140 pemeriksaan histopatologi dari spesimen karsinoma kandung kemih. Dari keseluruhan kasus tersebut dipilih 43 kasus secara konsekutif yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai sampel penelitian. Dari 43 sampel penelitian tersebut, 26 (55,3%) kasus

**Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian**

| Karakteristik         | Jumlah (n=43) | Persentase (%) |
|-----------------------|---------------|----------------|
| Kelompok Umur         |               |                |
| ≤ 50 tahun            | 9             | 20,90          |
| > 50 tahun            | 34            | 79,10          |
| Jenis kelamin         |               |                |
| Laki-laki             | 36            | 83,70          |
| Perempuan             | 7             | 16,30          |
| Derajat diferensiasi  |               |                |
| Tinggi                | 16            | 37,20          |
| Rendah                | 27            | 62,80          |
| TIL                   |               |                |
| Tinggi                | 28            | 63,60          |
| Rendah                | 16            | 36,40          |
| Subtipe Histologik    |               |                |
| <i>Usual type</i>     | 40            | 93,00          |
| Diferensiasi Squamous | 2             | 4,70           |
| Mikrokistik/glandular | 1             | 2,30           |
| Invasi otot polos     |               |                |
| KKKIO                 | 23            | 53,50          |
| KKKNIO                | 20            | 46,50          |

TIL: tumor infiltrating lymphocytes; KKKIO: karsinoma kandung kemih dengan invasi otot; KKKNIO: karsinoma kandung kemih non invasi otot.

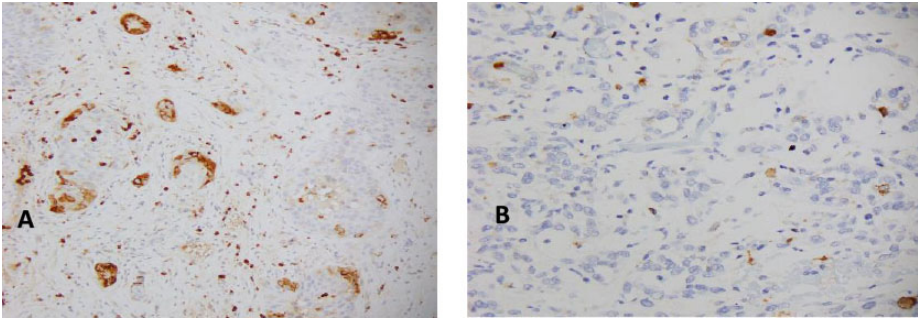
**Tabel 2. Hasil Tabulasi Silang Seluruh Variabel terhadap KKKIO dan KKKNIO**

| Variabel              | KKKIO | KKKNIO | Nilai p |
|-----------------------|-------|--------|---------|
| Kelompok Umur         |       |        |         |
| ≤ 50 tahun            | 5     | 4      | 1,00    |
| > 50 tahun            | 18    | 16     |         |
| Jenis kelamin         |       |        |         |
| Laki-laki             | 19    | 17     | 1,00    |
| Perempuan             | 4     | 3      |         |
| Derajat diferensiasi  |       |        |         |
| Tinggi                | 14    | 2      | 0,001*  |
| Rendah                | 9     | 18     |         |
| TIL                   |       |        |         |
| Tinggi                | 9     | 7      | 1,00    |
| Rendah                | 14    | 13     |         |
| Subtipe Histologik    |       |        |         |
| <i>Usual type</i>     | 21    | 19     | 0,64    |
| Diferensiasi Squamous | 1     | 1      |         |
| Mikrokistik/glandular | 1     | 1      |         |
| Ekspresi MMP-9        |       |        |         |
| Tinggi                | 17    | 3      | <0,001* |
| Rendah                | 6     | 17     |         |
| Ekspresi PD-L1        |       |        |         |
| Tinggi                | 17    | 3      | <0,001* |
| Rendah                | 6     | 17     |         |

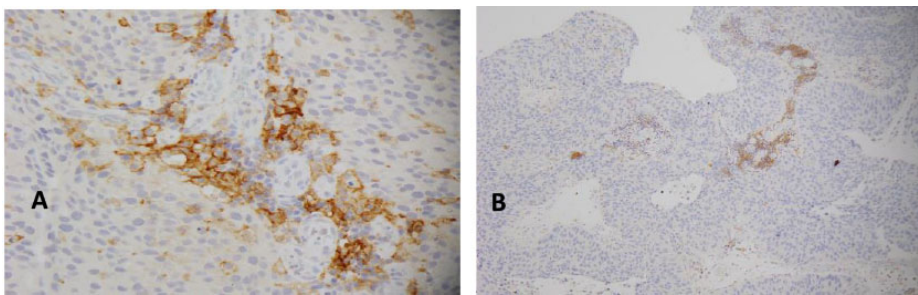
KKKIO: karsinoma kandung kemih dengan invasi otot; KKKNIO: karsinoma kandung kemih non invasi otot; MMP-9: matrix metalloproteinase-9; PD-L1: programmed death-ligand 1; TIL: tumor infiltrating lymphocytes; \*Secara statistik bermakna apabila nilai  $p < 0,05$ .

adalah karsinoma urotelial kandung kemih dengan invasi otot (KKKIO) dan 21 (44,7%) merupakan karsinoma urotelial kandung kemih non invasi otot (KKKNIO). Rerata usia pasien adalah 58 tahun dengan rentang usia 30-85 tahun, dengan dominasi pada kelompok umur di atas 50 tahun (79,1%). Dari seluruh subyek,





**Gambar 1.** Ekspresi MMP-9. A. Ekspresi MMP-9 (terpulas warna coklat) yang tinggi pada sel-sel tumor karsinoma urotelial kandung kemih dengan invasi otot (MMP-9, pembesaran 400x). B. Ekspresi MMP-9 yang rendah pada sel-sel tumor non invasif otot (MMP-9, pembesaran 400x).



**Gambar 2.** Ekspresi PD-L1. A. Ekspresi PD-L1 (terpulas warna coklat) yang tinggi pada sel-sel tumor karsinoma urotelial kandung kemih dengan invasi otot karsinoma urotelial kandung kemih (MMP-9, pembesaran 400x). B. Ekspresi PD-L1 yang negatif pada sel-sel tumor non invasif otot (MMP-9, pembesaran 100x).

36 orang (83,7%) berjenis kelamin laki-laki dan 7 orang (16,3%) berjenis kelamin perempuan. Sebagian besar sampel menunjukkan derajat diferensiasi rendah (62,8%) dan sebagian kecil berdiferensiasi tinggi (37,2%). Berdasarkan derajat TIL didapatkan sebanyak 27 (62,8%) sampel menunjukkan TIL yang tinggi dan 16 (37,2%) sampel menunjukkan TIL rendah. Berdasarkan tipe histologik, didapatkan sebagian besar sampel adalah subtipe *infiltrating urothelial carcinoma, usual type* (93,0%), dan sisanya subtipe diferensiasi skuamosa dan mikroglandular, masing-masing 2 (4,7%) dan 1 (2,3%) (Tabel 1).

Dari 43 sampel penelitian ini didapatkan bahwa ekspresi MMP-9 yang tinggi lebih banyak ditemukan pada kasus KKKIO, yaitu 17 (85,0%) kasus dibandingkan dengan KKKNIO yaitu sebanyak 3 (15%) kasus. Sebaliknya, ekspresi MMP-9 rendah lebih banyak ditemukan pada KKKNIO, yaitu 17 (73,3%) kasus dibandingkan 6 (26,1%) kasus pada KKKIO. Perbedaan ekspresi MMP-9 pada KKKIO dan KKKNIO

didapatkan bermakna secara statistik, dimana setelah dilakukan uji *Chi-square* didapatkan nilai  $p < 0,001$  (Tabel 2).

Demikian pula halnya dengan ekspresi PD-L1. Pada penelitian ini, ekspresi PD-L1 yang tinggi lebih banyak ditemukan pada KKKIO, yaitu 17 (85,0%) kasus dibandingkan dengan KKKNIO yang sebanyak 3 (15,1%) kasus. Sebaliknya, ekspresi PD-L1 rendah lebih banyak ditemukan pada KKKIO, yaitu 17 (73,3%) kasus dibandingkan 6 (26,1%) kasus pada KKKNIO. Perbedaan ekspresi PD-L1 pada KKKIO dan KKKNIO didapatkan bermakna secara statistik ( $p < 0,001$ ). Data tabulasi silang perbedaan ekspresi PD-L1 pada KKKIO dan KKKNIO dapat dilihat pada Tabel 2.

Pada penelitian ini juga didapatkan adanya perbedaan bermakna derajat diferensiasi pada KKKIO dan KKKNIO. Derajat diferensiasi yang tinggi lebih banyak didapatkan pada KKKIO yakni 14 kasus (87,5%) dibandingkan dengan KKKNIO, yaitu sebanyak 33 kasus (33,3%) ( $p = 0,001$ ). Sementara itu, untuk

variabel lainnya tidak terdapat perbedaan bermakna pada KKKIO maupun KKKNIO (Tabel 2 dan Gambar 1-2).

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa karsinoma kandung kemih lebih sering ditemukan pada pria dibandingkan dengan wanita dengan perbandingan 3,7:1. Hal ini sesuai dengan data WHO dimana perbandingan kejadian karsinoma kandung kemih pada pria dan wanita adalah 3,5 : 1. Walaupun penyakit ini dapat terjadi pada usia muda, lebih dari 90 % kasus baru ditemukan pada umur 55 tahun ke atas.<sup>3</sup> Demikian pada penelitian ini, kasus karsinoma kandung kemih 79,1% ditemukan pada usia di atas 50 tahun. Alasan mengapa terdapat insiden karsinoma kandung kemih yang lebih tinggi pada pria diperkirakan karena beberapa faktor, seperti kebiasaan merokok, paparan lingkungan kerja, dan perbedaan akses ke pelayanan kesehatan.<sup>17,18</sup>

Karsinoma urotelial merupakan varian yang paling sering ditemukan pada lebih dari 90% kanker kandung kemih. Karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma lebih jarang ditemukan sekitar 5% dan 1%.<sup>3</sup> Demikian pula pada penelitian ini, sebagian besar kasus adalah karsinoma urotelial, *usual type* (93,0 % kasus).

Pada penelitian ini didapatkan ekspresi MMP-9 yang tinggi lebih banyak ditemukan pada KKKIO (85,0%) dibandingkan dengan KKKNIO (26,1%), dan perbedaan ini bermakna secara statistik ( $p < 0,001$ ). Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian lain yang mendapatkan bahwa ekspresi MMP-9 ditemukan pada 60% kasus karsinoma urotelial invasif. Ekspresi MMP-9 pada karsinoma urotelial invasif juga terbukti berbeda secara bermakna dengan urotelium normal.<sup>19</sup> Overekspresi MMP-9 juga secara bermakna berhubungan dengan derajat diferensiasi tumor, invasi limfovaskular, dan stadium T.<sup>20</sup> Sementara itu, dalam penelitian lainnya didapatkan ekspresi MMP-9 yang tinggi berhubungan dengan progresi penyakit, sehingga MMP-9 dapat digunakan sebagai biomarker untuk meramalkan derajat keganasan karsinoma kandung kemih.<sup>21</sup>

Karena aktivitas pembelahan proteolitik di lingkungan ekstraseluler, MMP-9 terlibat dalam degradasi proteolitik matriks ekstraseluler (*extracellular matrix/ECM*), perubahan interaksi antar sel dan interaksi sel dengan ECM, pemecahan protein permukaan sel dan pemecahan protein dalam lingkungan ekstraseluler. *Matrix metalloproteinase-9* berperan dalam degradasi membran basal, karena membran basal mengandung kolagen, terutama kolagen tipe IV, yang dapat terdegradasi oleh MMP-9. Selama perkembangan tumor, kerusakan membran basal merupakan langkah penting yang mendukung invasi sel tumor ke jaringan sekitarnya. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa MMP-9 terlibat dalam mekanisme invasi otot polos pada karsinoma urotelial kandung kemih.<sup>22-24</sup>

Pada penelitian ini didapatkan bahwa ekspresi PD-L1 yang tinggi lebih banyak ditemukan pada kasus karsinoma urotelial kandung kemih dengan invasi otot, yaitu 85,0% kasus dibandingkan dengan non invasi otot yang sebanyak 26,1% kasus. Sebaliknya, ekspresi PD-L1 rendah lebih banyak ditemukan pada karsinoma urotelial kandung kemih non invasi otot, yaitu 73,29% kasus dibandingkan 26,1% kasus pada karsinoma urotelial kandung kemih dengan invasi otot. Perbedaan ekspresi PD-L1 ini bermakna secara statistik ( $p < 0,001$ ). Pada penelitian lainnya didapatkan bahwa ekspresi PD-L1 berhubungan secara bermakna dengan stadium T (HR 2.9,  $p = 0.021$ ), yang mana semakin tinggi stadium berarti semakin dalam invasi sel-sel karsinoma urotelial, termasuk invasi ke dalam otot polos.<sup>22</sup> Penelitian lainnya mendapatkan bahwa terdapat perbedaan ekspresi PD-L1 yang bermakna antara karsinoma insitu kandung kemih dengan karsinoma insitu yang mengalami progresi menjadi karsinoma urotelial invasif ( $p=0,035$ ).<sup>23</sup> Suatu penelitian lainnya juga mendapatkan hasil yang sejalan. Penelitian tersebut membandingkan ekspresi PD-L1 dan Ki67 pada karsinoma urotelial pada traktus urinarius bagian atas pada berbagai derajat kedalam invasi (stadium T). Penelitian tersebut juga mendapatkan bahwa terdapat perbedaan ekspresi PD-L1 dengan kedalaman invasi, dimana semakin dalam kedalaman invasi

maka ekspresi PD-L1 semakin tinggi ( $p=0,049$ ).<sup>24</sup>

Beberapa keganasan, seperti karsinoma paru dan payudara dapat mengekspresikan PD-L1 sebagai mekanisme untuk menghindari respons imun. Sel-T mengenali penanda PD-L1 pada sel tumor, yang kemudian menyebabkan sel-T tidak aktif. Sel tumor lolos dari siklus kekebalan tubuh, menghindari deteksi untuk eliminasi dan mampu terus berkembang dan menginvasi jaringan sekitarnya.<sup>12</sup> Hasil penelitian ini juga membuktikan bahwa mekanisme penghindaran sistem imun melalui ekspresi PD-L1 oleh sel tumor juga berperan pada invasi sel-sel karsinoma kandung kemih ke otot polos dinding kandung kemih.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada variabel derajat diferensiasi antara KKKIO dan KKKNIO. Sebagian besar kasus karsinoma urotelial invasif memang memiliki derajat diferensiasi yang tinggi dan memiliki prognosis yang lebih buruk, sehingga harus dilaporkan dalam diagnosis terutama pada tumor yang sudah menginvasi lamina propria. Adanya diferensiasi yang buruk dihubungkan dengan adanya mutasi somatik yang lebih luas yang berkontribusi terhadap fenotipe sel kanker yang lebih mudah mengalami metastasis.<sup>3</sup>

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukannya analisis terhadap penanda *epithelial-mesenchymal transitions* serta pengaruh lingkungan mikro tumor lainnya yang dapat berkontribusi dalam mekanisme invasi sel-sel ganas karsinoma urotelial kandung kemih. Untuk itu, perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk melihat bagaimana pengaruh penanda *epithelial-mesenchymal transitions* lainnya seperti *E-cadherin* dan *N-cadherin* serta pengaruh lingkungan mikro tumor, seperti *tumor associated macrophage* (TAM), limfosit T sitotoksik, limfosit T regulator (*T-reg*) dan densitas mikrovaskuler terhadap invasi karsinoma urotelial kandung kemih.

## SIMPULAN

Dari hasil penelitian di atas, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan ekspresi MMP-9 dan PD-L1 yang bermakna pada karsinoma

urotelial kandung kemih dengan invasi otot dibandingkan dengan karsinoma urotelial kandung kemih tanpa invasi otot, dimana ekspresi MMP-9 dan PD-L1 didapatkan lebih tinggi secara bermakna pada karsinoma urotelial kandung kemih dengan invasi otot.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi dari penelitian ini.

## ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan No. 1719/UN14.2.2.VII.14/LT/2021 serta telah mendapatkan ijin penelitian oleh Bagian Pendidikan dan Penelitian RSUP Sanglah Denpasar dengan No. LB.02.01/XIV.2.2.1/27915/2021.

## PENDANAAN

Penelitian ini mendapatkan pendanaan dari dana DIPA PNPB Universitas Udayana Tahun Anggaran 2021.

## KONTRIBUSI PENULIS

IWJS memiliki kontribusi dalam penyusunan konsep dan desain penelitian, studi literatur, pulasan IHK dan interpretasinya, pengumpulan dan analisis data statistik. DC berkontribusi dalam studi literatur, pulasan IHK dan interpretasi, pengumpulan dan analisis data statistik. IGAA berkontribusi dalam penyusunan konsep dan desain penelitian, serta interpretasi pulasan IHK. Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penyusunan manuskrip, proses editing, dan *review* manuskrip.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2018;00(00):1-31.
2. Laporan Registrasi Kanker RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah. No Title. 2018.
3. Grignon D, Al-Ahmadie H, Algaba F, Amin M., Comperat E, Dyrskjot L, et al. Urothelial tumours Infiltrating urothelial carcinoma. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter

- VE, editors. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2016;1(1):81–98.
4. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, Santis M De, Gakis G, Lebrét T, et al. EAU Guidelines on and Metastatic Bladder Cancer. 2016;59(6):1009–1018.
  5. Chamie K, Ballon-Landa E, Bassett JC, Daskivich TJ, Leventhal M, Deapen D, et al. Quality of diagnostic staging in patients with bladder cancer: A process-outcomes link. *Cancer*. 2015;121(3):379–385.
  6. Babjuk M, Böhle A, Burger M, Compérat E, Kaasinen E, Palou J, et al. EAU Guidelines on Bladder Cancer. 2016;71(3):1–45.
  7. Sanguedolce F, Bufo P, Carrieri G, Cormio L. Predictive markers in bladder cancer: Do we have molecular markers ready for clinical use? *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014;51(5):291–304.
  8. Kumar V, Abbas A., Aster JC. Neoplasia. In: Kumar V, Abbas A., Aster JC, editors. *Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2018;8(1):310–313.
  9. Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. 2018;9(1):5–7.
  10. Mehner C, Hockla A, Miller E, Ran S, Radisky DC, Radisky ES. Tumor cell-produced matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) drives malignant progression and metastasis of basal-like triple negative breast cancer. *Oncotarget*. 2014;5(9):2736.
  11. Oguić R, Mozetić V, Cini Tešar E, Fučkar Čupić D, Mustać E, Đorđević G. Matrix metalloproteinases 2 and 9 immunoeexpression in prostate carcinoma at the positive margin of radical prostatectomy specimens. *Pathology Research International*. 2014;1(1):1–9.
  12. Braun MW, Iwakuma T. Regulation of cytotoxic T-cell responses by p53 in cancer. *Transl Cancer Res*. 2016;5(6):692–697.
  13. Sorensen SF, Zhou W, Dolled-Filhart M, Georgsen JB, Wang Z, Emancipator K, et al. PD-L1 expression and survival among patients with advanced non-small cell lung cancer treated with chemotherapy. *Transl Oncol*. 2016;9(1):64–69.
  14. Ottenhof SR, Djajadiningrat RS, Thygesen HH, Jakobs PJ, Józwiak K, Heeren AM, et al. The prognostic value of immune factors in the tumor microenvironment of penile squamous cell carcinoma. *Front Immunol*. 2018;9(1):1253.
  15. Gao W, Ye G, Liu L, Wei L. The downregulation of Rap1 GTPase-activating protein is associated with a poor prognosis in colorectal cancer and may impact on tumor progression. 2018;15(5):7661–7668.
  16. Bellmunt J, Mullane SA, Werner L, Fay AP, Callea M, Leow JJ, et al. Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2015;26(4):812–817.
  17. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol [Internet]*. 2013;63(2):234–241.
  18. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. medical sciences Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci*. 2020;8(15):1–12.
  19. Ibrahim D, Abdelbary E, Hegazy A. Evaluation of Fascin and Mmp-9 Expression As Markers of Invasion in Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder. *Int J Adv Res*. 2016;4(8):401–408.
  20. Guntarno NC, Rahaju AS, Kurniasari N. The Role of MMP-9 and VEGF in the Invasion State of Bladder Urothelial Carcinoma. *Indones Biomed J*. 2021;13(1):61–67.
  21. Wu GJ, Bao JS, Yue ZJ, Zeng FC, Cen S, Tang ZY, et al. Elevated expression of matrix metalloproteinase-9 is associated with bladder cancer pathogenesis. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(8):54.
  22. Nechifor-Boilă IA, Loghin A, Nechifor-Boilă A, Decaussin-Petrucci M, Voidăzan S, Chibelea BC, et al. Pd-1l expression in muscle invasive urothelial carcinomas as assessed via immunohistochemistry: Correlations with specific clinical and pathological features, with emphasis on prognosis after radical cystectomy. *Life*. 2021;11(5):1–12.
  23. Pierconti F, Raspollini MR, Martini M, Larocca LM, Bassi PF, Bientinesi R, et al. Correction to: PD-L1 expression in bladder primary in situ urothelial carcinoma: evaluation in BCG-unresponsive patients and BCG responders. *Virchows Arch*. 2020;477(2):327.
  24. Tsai MY, Chiang PC, Chen CH, Sung MT, Huang SC, Suen JL, et al. Comparison of the prognostic value of Ki-67 and programmed cell death ligand-1 in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Med*. 2021;10(16):6–8.
  25. Lestari AAW, Prabawa IPY, Wiranata S, Supadmanaba IGP. High eosinophils lymphocyte ratio (ELR) related with subtype of breast cancer in Sanglah General Hospital, Bali. *Annals of Oncology*. 2018;29(1):ix11–ix12.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution