



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis



CrossMark

Hubungan antara ekspresi c-MET dengan derajat diferensiasi histologi dan tingkat kedalaman invasi pada infiltrating urothelial carcinoma kandung kemih di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

Kadek Agus Suhardinatha Putra^{1*}, I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi¹, Herman Saputra¹, Ni Wayan Winarti¹, Anak Agung Ayu Ngurah Susraini¹, Ni Putu Ekawati¹, I Made Muliarta²

ABSTRACT

Background: c-MET is a tyrosine kinase receptor that binds specifically to its ligand, namely hepatocyte growth factor (HGF). c-MET signaling deviations play a role in the progressivity of a wide variety of malignancies including bladder cancer. This study aims to determine the relationship between c-MET expression with the histological differentiation and depth of invasion in infiltrating urothelial carcinoma of bladder.

Methods: This study was a cross-sectional analytical study with 42 sample sizes. The samples were taken from a paraffin block of patients with infiltrating urothelial carcinoma of the bladder, that has performed resection and histopathological examination who were examined at the Anatomical Pathology Laboratory of Sanglah Hospital Denpasar from 2015-2020. The c-MET expression was examined by immunohistochemical

staining of c-MET and evaluated using the H-score method. Data were analyzed using SPSS version 20 for Windows.

Results: Fisher's Exact test showed a statistically significant association between c-MET expression and the histological differentiation grade ($p = 0.000$). There was also a significant association between c-MET expression and depth of invasion with the Chi-Square test ($p = 0.016$), the Prevalence Ratio (PR) was 2.0 (95% CI = 1.2-3.6).

Conclusion: In conclusion, there is an association between c-MET expression with the histological differentiation grade and depth of invasion in the infiltrating urothelial carcinoma of bladder. High c-MET expression had twice the risk of developing advanced invasion.

Keywords: c-MET, depth of invasion, histological differentiation grade, infiltrating urothelial carcinoma.

Cite This Article: Putra, K.A.S., Dewi, I.G.A.S.M., Saputra, H., Winarti, N.W., Susraini, A.A.A.N., Ekawati, N.P., Muliarta, I.M. 2021. Hubungan antara ekspresi c-MET dengan derajat diferensiasi histologi dan tingkat kedalaman invasi pada *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 12(2): 513-518. DOI: 10.15562/ism.v12i2.1022

ABSTRAK

Latar Belakang: c-MET merupakan reseptor tirosin kinase yang berikatan secara spesifik dengan ligannya, yaitu faktor pertumbuhan hepatosit (HGF). Penyimpangan c-MET *signaling* diketahui berperan dalam agresivitas berbagai macam keganasan termasuk kanker kandung kemih. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi c-MET dengan derajat diferensiasi histologi dan tingkat kedalaman invasi pada *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih.

Metode: Penelitian ini merupakan studi analitik potong lintang dengan besar sampel adalah 42, yang berasal dari blok parafin penderita *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih yang diperiksa histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar dari 2015-2020. Ekspresi c-MET diperiksa dengan pengecatan imunohistokimia c-MET dan dievaluasi menggunakan metode *H-score*. Data dianalisis dengan SPSS versi 20 untuk Windows.

Hasil: Uji *Fisher's Exact* menunjukkan hubungan

¹Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia;

²Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali Indonesia;

*Korespondensi:

Kadek Agus Suhardinatha Putra;
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia;
agssuhardinatha@gmail.com

Diterima: 08-04-2021
Disetujui: 21-07-2021
Diterbitkan: 31-07-2021

yang bermakna secara statistik antara ekspresi c-MET dengan derajat diferensiasi histologi ($p=0,000$). Didapatkan juga hubungan yang bermakna antara ekspresi c-MET dengan tingkat kedalaman invasi dengan uji *Chi-Square* ($p=0,016$), *prevalence ratio* 2,0 (IK 95%=1,2-3,6).

Kesimpulan: Sebagai simpulan terdapat hubungan

antara ekspresi c-MET dengan derajat diferensiasi histologi dan tingkat kedalaman invasi pada *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih. Ekspresi c-MET tinggi memiliki risiko dua kali lebih besar mengalami invasi lanjut. c-MET diharapkan dapat menjadi faktor prognostik yang bermanfaat dalam penatalaksanaan *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih.

Kata kunci: c-MET, derajat diferensiasi histologi, *infiltrating urothelial carcinoma*, tingkat kedalaman invasi.

Sitasi Artikel ini: Putra, K.A.S., Dewi, I.G.A.S.M., Saputra, H., Winarti, N.W., Susraini, A.A.A.N., Ekawati, N.P., Muliarta, I.M. 2021. Hubungan antara ekspresi c-MET dengan derajat diferensiasi histologi dan tingkat kedalaman invasi pada *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 12(2): 513-518. DOI: 10.15562/ism.v12i2.1022

PENDAHULUAN

Kanker kandung kemih merupakan kanker terbanyak kesembilan di dunia dan terbanyak ketigabelas sebagai penyebab kematian akibat kanker secara global.¹ *Urothelial carcinoma* merupakan tipe histologis dari kanker kandung kemih yang paling banyak ditemukan sebesar 78,8%.² Prognosis penderita dipengaruhi faktor morfologi yaitu derajat diferensiasi histologi dan tingkat kedalaman invasi. Penderita dengan stadium pT2 atau lebih rendah memiliki *Overall Survival Rate* (OSR) 5 tahun yang lebih tinggi dibandingkan dengan penderita dengan stadium pT3 atau pT4.³

Protein *Tyrosine Kinase* (PTK) merupakan kelas utama proto-onkogen yang berperan penting pada tumor-tumor *solid*. Proto-onkogen c-MET yang menyandi *trans-membrane tyrosine kinase receptor* (MET) yaitu *hepatocyte growth factor/scatter factor* (HGF/SF) berperan dalam berbagai macam proses seluler normal termasuk motilitas sel, diferensiasi, proliferasi, invasi dan angiogenesis.¹ Penyimpangan atau deregulasi c-MET *signaling* merupakan penyebab perilaku patologis dan agresivitas keganasan pada.^{4,5}

Overekspresi c-MET ditemukan pada kanker kandung kemih yang agresif dan dihubungkan dengan harapan hidup yang rendah. Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi c-MET bermanfaat sebagai penanda prognosis yang baru dalam memprediksi kanker kandung kemih yang berisiko tinggi menjadi kanker yang agresif dan diharapkan memiliki

peran penting sebagai terapi target dalam meningkatkan respon pengobatan maupun harapan hidup penderita.⁶ Ekspresi berlebihan c-MET berhubungan dengan derajat histologis dan stadium.⁷ Penelitian lain menunjukkan hasil yang berkebalikan dimana tidak didapatkan adanya hubungan antara c-MET dengan derajat diferensiasi inti dan stadium tumor.¹

Berdasarkan pemaparan di atas maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi c-MET dengan derajat diferensiasi histologi dan tingkat kedalaman invasi pada *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih di Bali.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan yang digunakan adalah potong lintang (*cross-sectional*), yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi c-MET dengan derajat diferensiasi histologi dan tingkat kedalaman invasi pada *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih di RSUP Sanglah Denpasar.

Sampel penelitian ini adalah sediaan blok parafin dari bahan operasi penderita *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih yang telah dilakukan pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar dari tanggal 1 Januari 2015 hingga 3 Maret 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan peneliti. Jumlah

kasus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 42 kasus. Derajat diferensiasi histologi dikategorikan menjadi derajat rendah dan derajat tinggi berdasarkan kriteria arsitektur dan gambaran sitologi berdasarkan pada penelitian sebelumnya.² Penilaian tingkat kedalaman invasi digolongkan menjadi invasi dini dan invasi lanjut. Tingkat kedalaman invasi dini (T1-T2) dimana T1 adalah tumor yang menginvasi jaringan ikat subepitelial dan T2 adalah tumor menginvasi lapisan muskularis propia. Tingkat kedalaman invasi lanjut (T3-T4) yaitu T3 adalah tumor yang menginvasi jaringan perivesika dan T4 adalah tumor menginvasi salah satu dari organ sekitar seperti stroma prostat, vesika seminalis, uterus, vagina, dinding pelvis dan dinding vagina.^{2,3,8} Penilaian ekspresi c-MET pada sel tumor dinilai dengan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan Anti-MET *rabbit polyclonal antibody ready to use*, BZ-0847350AF-AP, Bioenzy. Interpretasi derajat diferensiasi histologi, tingkat kedalaman invasi dan ekspresi c-MET dilihat menggunakan mikroskop cahaya binokuler Olympus CX23 yang dilakukan oleh peneliti dan 2 orang spesialis Patologi Anatomi. Interpretasi pulasan c-MET menggunakan pendekatan semi kuantitatif yakni *Histo-score* (*H-score*) untuk menetapkan skor dari setiap kasus berdasarkan persentase sel dan intensitas pewarnaan yang terpulas. Intensitas pewarnaan dinilai berdasarkan empat kategori berikut: (0): tanpa pewarnaan; (1+): pewarnaan lemah; (2+): pewarnaan sedang; dan (3+): pewarnaan kuat.^{9,10}

H-score dihitung menggunakan

rumus berikut: $1 \times$ (persentase pewarnaan 1+) + $2 \times$ (persentase pewarnaan 2+) + $3 \times$ (persentase pewarnaan 3+). Dari perhitungan tersebut diperoleh *H-score* dengan rentang nilai 0-300. Nilai rerata atau median *H-score* dipilih sebagai nilai *cut-off* untuk membagi penderita ke dalam ekspresi c-MET rendah dan ekspresi c-MET tinggi atau overekspresi. Pulasan yang dinilai adalah pulasan pada membran dan sitoplasma sesuai dengan studi sebelumnya.¹¹

Data diolah dengan menggunakan Program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 20 untuk *Windows*. Analisis deskriptif meliputi karakteristik sampel penelitian dilanjutkan dengan analisis *Chi-Square* dan *Fisher's Exact* untuk menganalisis hubungan antara ekspresi c-MET dengan derajat diferensiasi histologi dan tingkat kedalaman invasi pada *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih. Nilai batas kemaknaan (α) ditentukan pada tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL

Dari 42 sampel penelitian didapatkan umur termuda yaitu 35 tahun dan umur tertua 83 tahun dengan nilai rerata umur adalah $59,9 \pm 10,5$ tahun. Berdasarkan data tersebut kelompok umur didominasi pada dekade keenam yaitu sebanyak 18 penderita (42,9 %). Gambaran karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada [Tabel 1](#).

Evaluasi terhadap pulasan imunohistokimia c-MET pada sampel dengan menggunakan metode pendekatan semi kuantitatif yaitu *Histo-Score* (*H-Score*). Intensitas pulasan selanjutnya diberi indeks skor 0, pulasan lemah atau +1, pulasan sedang atau +2 dan pulasan kuat atau +3 ([Gambar 1](#)). Berdasarkan uji normalitas data dengan uji *Shapiro Wilk*, nilai *H-Score* memiliki sebaran data numerik yang normal dengan $p=0,774$ sehingga nilai rerata digunakan sebagai nilai *cut off* untuk menggolongkan ekspresi c-MET menjadi rendah dan tinggi, dengan nilai *mean* dari *H-Score* c-MET adalah 153. Nilai *H-Score* lebih besar atau sama dengan 153 digolongkan menjadi ekspresi c-MET tinggi dan nilai *H-Score* dibawah 153 digolongkan menjadi ekspresi c-MET rendah. Berdasarkan penelitian

Tabel 1. Gambaran karakteristik sampel penelitian.

Karakteristik sampel	Frekuensi (N=42)	Persentase (%)
Umur (Tahun)		
Dekade 4	3	7,1
Dekade 5	2	4,8
Dekade 6	18	42,9
Dekade 7	12	28,6
Dekade 8	6	14,3
Dekade 9	1	2,4
Jenis Kelamin		
Laki-laki	36	85,7
Perempuan	6	14,3
Derajat Diferensiasi Histologi		
Rendah	10	23,8
Tinggi	32	76,2
Tingkat Kedalaman Invasi		
Invasi dini	25	59,5
Invasi lanjut	17	40,5

Tabel 2. Hubungan antara ekspresi c-MET dengan derajat diferensiasi histologi.

Ekspresi c-MET	Derajat Diferensiasi Histologi (N=42)		Total	p
	Rendah (N=10)	Tinggi (N=32)		
Rendah, n (%)	10 (55,6)	8 (44,4)	18 (100,0)	0,000*
Tinggi, n (%)	0 (0,0)	24 (100,0)	24 (100,0)	

c-MET: *tyrosine-protein kinase Met*; *Fisher's Exact Test*; *Secara statistik bermakna apabila nilai-p kurang dari 0,05

ini didapatkan ekspresi c-MET tinggi sebanyak 24 sampel (57,1 %) dan ekspresi c-MET rendah sebanyak 18 sampel (42,9 %) ([Tabel 1](#)).

Berdasarkan analisis *Fisher's Exact* dapat disimpulkan terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara ekspresi c-MET dengan derajat diferensiasi histologi pada *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih dengan nilai $p=0,000$ ($<0,05$) ([Tabel 2](#)).

Analisis *Chi-Square* menunjukkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik antara ekspresi c-MET dengan tingkat kedalaman invasi pada *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih dengan nilai $p=0,016$ ([Tabel 3](#)). Analisis *prevalence ratio* menunjukkan bahwa ekspresi c-MET tinggi pada sel tumor memiliki kemungkinan atau risiko untuk menjadi tumor dengan tingkat kedalaman invasi lanjut 2 kali lebih besar dibandingkan dengan ekspresi c-MET rendah (95% IK =1,2-3,6) ([Tabel 3](#)).

PEMBAHASAN

Kanker kandung kemih merupakan keganasan yang sering ditemukan pada

penderita dewasa tua. Diperkirakan lebih dari 90 % kanker kandung kemih ditemukan pada penderita yang berumur lebih dari 55 tahun dan sekitar 50 % ditemukan pada umur lebih dari 73 tahun.¹²

Di Indonesia angka insiden kanker kandung kemih meningkat sebesar 15 % pertahun pada dekade terakhir. Sebagian besar penderita ditemukan pada umur antara 50 sampai 60 tahun.¹³ Di Bali, berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar dari tahun 2013 sampai 2016 didapatkan rentang umur penderita kanker kandung kemih yaitu 32 sampai 76 tahun dengan rerata umur 59,73 tahun.¹⁴ Pada penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa median usia pasien dengan kanker kandung kemih terdiagnosis pertama kali adalah 73 tahun.¹⁵ Angka insiden kanker kandung kemih ini meningkat seiring dengan peningkatan umur. Insiden kanker diketahui berhubungan dengan lamanya paparan dan akumulasi karsinogen seperti lamanya dan intensitas merokok, paparan bahan kimia seperti *aromatic amine*, *volatile*, bahan bakar diesel dan

methenamine yang masuk kedalam tubuh melalui saluran nafas atau saluran pencernaan.^{2,12,16}

Faktor lainnya adalah sulitnya penegakan diagnosis dini kanker kandung kemih yang disebabkan pada stadium awal memiliki gejala yang sama dengan penyakit lain seperti infeksi saluran kemih dan batu saluran kemih. Keterlambatan dalam diagnosis inilah yang menjadi penyebab peningkatan morbiditas kanker kandung kemih sehingga diagnosis definitif paling sering ditemukan pada usia yang relatif lebih tua dengan stadium yang sudah lanjut.^{13,17} Sejalan dengan

penelitian ini dimana didapatkan rentang umur penderita yaitu 35 tahun sampai dengan 83 tahun dengan nilai rerata umur adalah 59,9 tahun dan puncak insiden pada dekade keenam sebesar 42,9%.

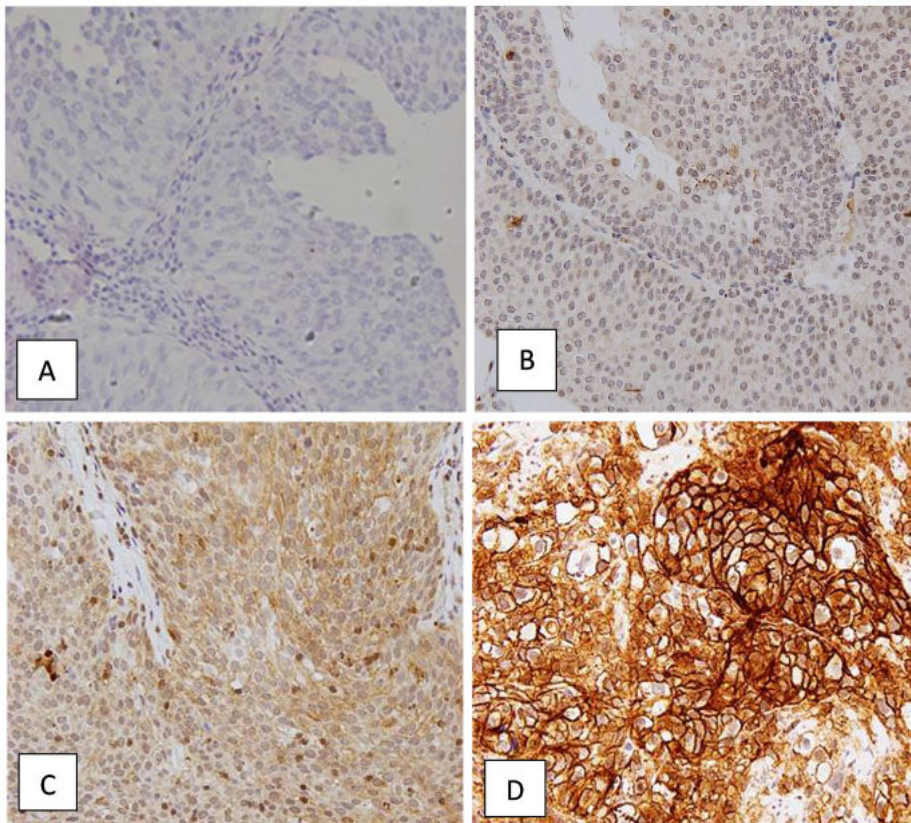
Berdasarkan jenis kelamin, kanker kandung kemih tiga sampai empat kali lebih sering pada laki-laki dibandingkan perempuan. Perbedaan risiko ini dihubungkan karena faktor lingkungan, kebiasaan merokok, karakteristik seksual (perbedaan anatomi), kebiasaan berkemih dan faktor hormonal.² Durasi dan intensitas merokok berhubungan dengan risiko karsinoma kandung kemih,

penghentian merokok secara bertahap dapat menurunkan risiko karsinoma kandung kemih. Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sebanyak 23% dari penderita kanker kandung kemih adalah perempuan dan sebesar 50% penderita kanker kandung kemih laki-laki merupakan seorang perokok.²

Protein *tyrosine kinase* (PTK) merupakan kelas utama proto-onkogen yang sudah diketahui berperan penting pada tumor-tumor *solid*. Proto-onkogen *c-MET* menyandi *trans-membrane tyrosine kinase receptor* (MET) yaitu *hepatocyte growth factor /scatter factor* (HGF/SF) dimana HGF/SF-MET *signaling* ini berperan penting dalam berbagai macam proses seluler normal termasuk motilitas sel, diferensiasi, proliferasi, invasi dan angiogenesis.¹

Penyimpangan atau deregulasi *c-MET signaling* merupakan penyebab perilaku patologis dan agresivitas keganasan pada manusia melalui berbagai mekanisme antara lain amplifikasi gen, overekspresi, maupun mutasi yang menyebabkan *c-MET* bertindak sebagai proto-onkogen yang merangsang terjadinya tumorigenesis, progresivitas dan meningkatkan potensi metastasis sehingga akan mempengaruhi prognosis pada berbagai macam tumor *solid*, khususnya kanker kandung kemih.^{4,5}

Salah satu faktor morfologi penting yang mempengaruhi prognosis penderita *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih adalah derajat diferensiasi histologi. Deregulasi *c-MET signaling* akan menyebabkan aktivasi *c-MET signaling* yang akan meningkatkan onkogenesis dan berperan dalam diferensiasi dan proliferasi sel kanker. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa *infiltrating urothelial carcinoma* derajat rendah memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan *infiltrating urothelial*



Gambar 1. Pulasan imunohistokimia *c-MET*. (A) Pulasan negatif *c-MET*; (B) Pulasan *c-MET* dengan skor intensitas lemah (+1); (C) Pulasan *c-MET* dengan skor intensitas sedang (+2); dan (D) Pulasan *c-MET* dengan skor intensitas kuat (+3) (pembesaran 400 kali).

Tabel 3. Hubungan antara Ekspresi *c-MET* dengan Tingkat Kedalaman Invasi.

Ekspresi <i>c-MET</i>	Tingkat Kedalaman Invasi (N=42)		Total	PR	95% IK	p
	Invasi Dini (N=25)	Invasi Lanjut (N=17)				
Rendah, n (%)	15 (83,3)	3 (16,7)	18 (100,0)	2,0	1,2-3,6	0,016*
Tinggi, n (%)	10 (41,7)	14 (58,3)	24 (100,0)			

PR: *Prevalence Ratio*; IK: *Interval Kepercayaan*; *c-MET*: *tyrosine-protein kinase Met*; *Chi-Square Test*; *Secara statistik bermakna apabila nilai-p kurang dari 0,05

carcinoma derajat tinggi.³

Penelitian-penelitian sebelumnya juga melaporkan bahwa ekspresi c-MET pada *urothelial carcinoma* berhubungan positif dengan derajat diferensiasi histologi dan penelitian lain menunjukkan bahwa c-MET terekspresi kuat pada kanker kandung kemih derajat tinggi.¹⁸

Pada penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik antara ekspresi c-MET dengan derajat diferensiasi histologi pada *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih dengan nilai Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Miyata Y et al., yang mendapatkan hubungan bermakna antara ekspresi c-MET dengan derajat diferensiasi histologi dan menunjukkan bahwa c-MET terekspresi lebih dari 50 % sel tumor tepulas kuat dengan c-MET pada kanker kandung kemih ($p=0,041$).¹⁸ Pada penelitian lainnya didapatkan juga hubungan yang bermakna secara statistik antara ekspresi c-MET dengan derajat diferensiasi histologi pada kanker kandung kemih dengan nilai $p=0,004$.¹⁹ Overekspresi c-MET dapat berperan sebagai indikator prognostik pada kanker sel transitional kandung kemih karena didapatkan adanya hubungan yang positif antara overekspresi c-MET dengan derajat histologis tumor ($p=0,002$).⁷ Penderita dengan stadium pT2 atau lebih rendah memiliki *overall survival rate* (OSR) 5 tahun yang lebih tinggi yaitu sebesar 75 sampai 85% dibandingkan dengan penderita dengan stadium invasi lanjut yaitu pT3 atau pT4 sebesar 45 sampai 55%.³ Penyimpangan c-MET *signalling* memiliki peran yang penting terhadap agresivitas keganasan pada manusia khususnya kanker kandung kemih. Mekanisme penyimpangan aktivasi c-MET *signaling* yang paling umum adalah overekspresi c-MET pada sel ganas.¹⁸

Ekspresi c-MET secara berlebihan ini dapat disebabkan karena *transcriptional up-regulation* akibat dari aktivasi *hypoxia-inducible factor* (HIF) dan penyimpangan faktor transkripsi termasuk Ets dan Sp1. Hal ini juga disebabkan oleh *downregulation* dari *repressor microRNAs* seperti miR-1, miR-34 dan miR-449a. Reseptor monomer MET yang melimpah pada membran sel akan merangsang

dimerisasi spontan, fosforilasi dan aktivasi reseptor pada *ligan-independent* sehingga akan menyebabkan aktivasi *downstream signaling pathway* yang akan meningkatkan tumorigenesis.²⁰

Downregulation dari miRNA ini akan mengganggu kontrol RNA pada sel kanker. Identifikasi penyimpangan ekspresi miRNA pada kanker kandung kemih merupakan kunci yang penting untuk meneliti mekanisme molekuler terjadinya progresivitas dan metastasis pada kanker kandung kemih.⁴

Pada penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik antara ekspresi c-MET dengan tingkat kedalaman invasi pada *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Mukae Y et al., yang menunjukkan bahwa ekspresi c-MET berhubungan secara bermakna dengan invasi otot ($p=0,001$) dan stadium T ($p=0,013$) pada kanker kandung kemih.¹⁹ Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian lainnya yang mendapatkan adanya hubungan bermakna antara overekspresi c-MET dengan klasifikasi stadium ($p=0,004$).⁷

SIMPULAN

Terdapat hubungan antara ekspresi c-MET dengan derajat diferensiasi histologi dan tingkat kedalaman invasi pada *infiltrating urothelial carcinoma* kandung kemih di RSUP Sanglah Denpasar. Ekspresi c-MET tinggi memiliki kemungkinan atau risiko 2 kali lebih besar menjadi tumor dengan tingkat kedalaman invasi lanjut dibandingkan dengan ekspresi c-MET rendah.

KONFLIK KEPENTINGAN

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

ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar dengan No. 2304/UN 14.2.2.VII.14/LT/2020.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapatkan bantuan dana hibah dari pemerintah maupun sektor swasta lainnya.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penyusunan laporan penelitian ini baik dari penyusunan kerangka konsep, pengambilan data, analisis data penelitian, hingga interpretasi hasil dalam bentuk laporan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Xu X, Zhang G, He L, Zhu Y. Clinicopathological impacts of c-Met overexpression in bladder cancer: evidence from 1,336 cases. *Onco Targets Ther*. 2019;12:2695-2702.
- Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol*. 2017;24(10):730-734.
- Tabata M, Ikeda M, Urakami S, Takahashi S, Sakaguchi K, Kurosawa K, et al. Impact of adjuvant chemotherapy on patients with pathological Stage T3b and/or lymph node metastatic bladder cancer after radical cystectomy. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(10):963-7.
- Enokida H, Yoshino H, Matsushita R, Nakagawa M. The role of microRNAs in bladder cancer. *Investig Clin Urol*. 2016;57 Suppl 1(Suppl 1):S60-S76.
- Zhang T, Boominathan R, Foulk B, Rao C, Kemeny G, Strickler JH, et al. Development of a Novel c-MET-Based CTC Detection Platform. *Mol Cancer Res*. 2016;14(6):539-547.
- Kim YW, Yun SJ, Jeong P, Kim SK, Kim SY, Yan C, et al. The c-MET Network as Novel Prognostic Marker for Predicting Bladder Cancer Patients with an Increased Risk of Developing Aggressive Disease. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134552.
- Cheng HL, Trink B, Tzai TS, Liu HS, Chan SH, Ho CL, et al. Overexpression of c-met as a prognostic indicator for transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a comparison with p53 nuclear accumulation. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1544-50.
- Liu Y, Bui MM, Xu B. Urothelial Carcinoma With Squamous Differentiation Is Associated With High Tumor Stage and Pelvic Lymph-Node Metastasis. *Cancer Control*. 2017;24(1):78-82.
- Al-Maghrabi J, Emam E, Gomaa W, Saggaf M, Buhmeida A, Al-Qahtani M, et al. c-MET immunostaining in colorectal carcinoma is associated with local disease recurrence. *BMC Cancer*. 2015;15:676.
- Ho-Yen CM, Green AR, Rakha EA, Brentnall AR, Ellis IO, Kermorgant S, et al. C-Met in invasive breast cancer: is there a relationship with the basal-like subtype? *Cancer*. 2014;120(2):163-71.

11. Xu Y, Peng Z, Li Z, Lu M, Gao J, Li Y, et al. Expression and clinical significance of c-Met in advanced esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2015;15:6.
12. Chung KT. The etiology of bladder cancer and its prevention. *J Cancer Sci Ther*. 2013;5(10):346–61.
13. Umbas R, Safrjadi F, Mochtar CA, Djatisoesanto W, Hamid AR. Urologic cancer in Indonesia. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(8):708–712.
14. Pratiwi DA, Yudiana W, Oka AAG, Nirvana W, Widyadharna IPE. Clinical and Pathological Characteristics of Bladder Cancer Patients at Sanglah General Hospital between January 2013– December 2016. *Int J Sci Res*. 2018;7(2):845–847.
15. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol*. 2018;74(6):784–795.
16. Wiranata S, Anjani IAW, Saputra IPGS, Sadvika IGAS, Prabawa IPY, Supadmanaba IG, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Stage Determination in Breast Cancer. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020;8(B):1058–1063.
17. Türk H, Ün S, Ergani B. The Effect of Sex and Age Differences on Pathology Results in Primary Bladder Cancer Patients. *Üroonkoloji Bülteni*. 2017;16(3):81–85.
18. Miyata Y, Asai A, Mitsunari K, Matsuo T, Ohba K, Mochizuki Y, et al. Met in urological cancers. *Cancers (Basel)*. 2014;6(4):2387–403.
19. Mukae Y, Miyata Y, Nakamura Y, Araki K, Otsubo A, Yuno T, et al. Pathological roles of c-Met in bladder cancer: Association with cyclooxygenase-2, heme oxygenase-1, vascular endothelial growth factor-A and programmed death ligand 1. *Oncol Lett*. 2020;20(1):135–144.
20. Moosavi F, Giovannetti E, Saso L, Firuzi O. HGF/MET pathway aberrations as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in human cancers. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56(8):533–566.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution