

Analisis Imunoekspresi Emmprin pada Karsinoma Urotelial *Infiltrating* dan *Non Infiltrating*

Agus Koesmawan¹, Sri Suryanti¹, Bethy S. Hernowo¹

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran Bandung

Abstrak

Karsinoma urotelial adalah keganasan yang berasal dari epitel transisional vesika urinaria. Karsinoma ini merupakan jenis keganasan vesika urinaria paling sering sekitar 90% dari seluruh tumor primer pada organ ini. Pemberian terapi yang tepat merupakan hal penting dalam meningkatkan harapan hidup pasien. Pemilihan terapi yang optimal sangat dipengaruhi oleh gradasi histopatologi. Penentuan diagnostik dan prognostik menjadi lebih akurat jika didukung dengan melihat peranan penanda molekuler *Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer* (EMMPRIN) dalam menentukan adanya invasi pada karsinoma urotelial. Penelitian ini merupakan penelitian studi observasional analitik dengan desain *crosssectional*. Analisis katagorik tidak berpasangan terhadap 40 kasus karsinoma urotelial di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, yang terdiri dari 20 kasus karsinoma urotelial *infiltrating* dan 20 kasus karsinoma urotelial *non infiltrating*. Seluruh sampel yang terkumpul diperiksa imunohistokimia EMMPRIN di Laboratorium Patologi Anatomi RSHS Bandung. Penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan distribusi proporsi skor EMMPRIN pada kelompok karsinoma *infiltrating* dan *non infiltrating* diperoleh informasi nilai $P=0,000$ ($<0,005$). Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan hasil kesimpulan bahwa imunoekspresi EMMPRIN pada karsinoma *infiltrating* lebih tinggi dibandingkan karsinoma *non infiltrating* yang berarti signifikan atau bermakna secara statistik.

Kata kunci : EMMPRIN, Karsinoma urotelial *infiltrating*, karsinoma urotelial *non infiltrating*

Emmprin Immunoexpression Analysis in Infiltrating and Non Infiltrating Urothelial Carcinoma

Abstract

Urothelial carcinoma is a malignant neoplasm arising from transitional epithelium of urinary bladder. This malignancy is the most common, cover about 90%, primary tumor in urinary bladder. Appropriate therapy is important factor to improve patient survival rate. Optimal therapy determination mainly are affected by histopathological grading. Diagnostic and prognostic determination are more accurately accomplished when supported by the role of molecular marker *Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer* (EMMPRIN) in establishing tumor invasion. This research is an analytical observational study with *crosssectional* design. Non-paired categorical data analysis is applied to forty cases of urothelial carcinoma in Anatomical Pathology Department Faculty of Medicine, University of Padjadjaran/Hasan Sadikin Hospital Bandung which consist of twenty cases of infiltrating urothelial carcinoma and twenty cases of non-infiltrating urothelial carcinoma. All these samples are stained with EMMPRIN immunohistochemistry in Anatomical Pathology Laboratory Hasan Sadikin Hospital Bandung. The result showed range of EMMPRIN score proportion distribution between infiltrating carcinoma and non-infiltrating carcinoma with $P=0.000$ (<0.005). Conclusion of this research is immunoexpression of EMMPRIN in infiltrating carcinoma of urinary bladder are higher with statistically significant than non-infiltrating urothelial carcinoma.

Keyword : EMMPRIN, Infiltrating Urothelial Carcinoma, Non-Infiltrating Urothelial Carcinoma

Korespondensi : dr. Agus Koesmawan. Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran.
Email: aguskoesmawandr@yahoo.co.id

Pendahuluan

Karsinoma urotelial adalah keganasan yang berasal dari epitel transisional vesika urinaria. Karsinoma ini merupakan jenis keganasan vesika urinaria paling sering sekitar 90 % dari seluruh tumor primer pada organ ini. Menurut data dari GLOBOCAN karsinoma urotelial

menempati urutan ke empat dari seluruh kasus karsinoma dan dilaporkan setiap tahunnya sekitar 336.000 kasus baru karsinoma urotelial.¹⁻⁵

Karsinoma urotelial tersering adalah karsinoma urotelial *non infiltrating* dengan angka rekurensi yang tinggi sekitar 50-70% dan dapat berkembang menjadi karsinoma urotelial *infiltrating*. Pada karsinoma

urotelial *infiltrating* sekitar 20 % pasien meninggal akibat metastasis ke tempat lain.^{6,7}

Pengobatan pada karsinoma urotelial *non infiltrating* derajat rendah dilakukan reseksi transuretral dikombinasi dengan radioterapi dan kemoterapi, sedangkan pada karsinoma urotelial derajat tinggi dan karsinoma urotelial *infiltrating* dilakukan sistektomi radikal dengan atau tanpa kombinasi kemoterapi dan radioterapi. Terapi pada karsinoma urotelial *non infiltrating* yang tidak adekuat sering menyebabkan rekurensi.^{1,8-14}

Pada karsinoma urotelial *infiltrating* secara umum terjadinya invasi sel tumor melewati membrana basalis melewati banyak proses diantaranya dimulai dengan degradasi matrik ekstraseluler, terjadinya penguatan ikatan dari reseptor reseptor permukaan seperti laminin dan fibronektin selanjutnya terjadi proses migrasi sel sel tumor menembus membrana basalis. EMMPRIN merupakan enzim kolagenase dan inhibitornya telah banyak diketahui berperan dalam proses invasi dan metastasis pada tumor ganas. Lingkungan mikrotumor yang terdiri dari matriks ekstraseluler dan stroma fibroblast, sel endotel dan sel inflamasi. Sel-sel tumor akan mensekresi berbagai macam protein matriks ekstraseluler yang terlibat dalam proses invasi. Invasi matriks ekstraseluler merupakan proses aktif. berperan dalam proses terjadinya invasi.^{5,15,16,17}

Invasi dari sel tumor akan melewati perubahan dalam bentuk sel nonpolarisasi dan bentuk spindel menyerupai fibroblast sebagai *epithelial-mesenchymal transition* (EMT) yang dipengaruhi oleh lingkungan mikrotumor pada daerah sekitar tumor yang kontak dengan stroma tumor. Peningkatan EMMPRIN pada permukaan sel tumor yang berhubungan dengan invasi sel tumor terjadi proses induksi sintesa MMP dan fibroblast peritumoral melalui jalur PI3K-Akt yang mengatur berbagai proses selular termasuk proliferasi sel, pertumbuhan dan motilitas. Pada saat yang bersamaan merangsang produksi MMP melalui interaksi *hemophilic*. MMP akan

memecah EMMPRIN untuk menstimulasi sel lain disekitar sel tumor selain itu juga merangsang MMP mendegradasi membran basalis yang merupakan tahapan dalam progresivitas perkembangan sel tumor, angiogenesis, pertumbuhan tumor, invasi lokal dan metastasis.¹⁸⁻²⁴

Dengan adanya kemampuan EMMPRIN pada jaringan ikat dalam proses invasi, diharapkan adanya peningkatan imunoekspresi EMMPRIN sehingga dapat digunakan sebagai alat diagnostik untuk menentukan karsinoma urotelial *infiltrating* dan karsinoma urotelial *non infiltrating*.

Extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) dikenal CD 147, *basigin* atau *neurothellin* adalah suatu glikoprotein transmembran permukaan sel, termasuk dalam superfamili immunoglobulin yang berlokasi pada kromosom 19p13.3 tersusun dari 22 asam amino *residue transmembrane domain*, short 39 asam amino *residue cytoplasmic domain* dan 185 asam amino *extracelullar region*. Aktivitas rangsangan matriks metalloproteinase / MMP dikarenakan adanya *extracelullar region* yang terdiri dari 3 *N-Linked glycosilation sites* yang dihubungkan oleh 3-35 *glycosylation*. EMMPRIN diketahui memiliki beberapa fungsi biologi seperti spermatogenesis dan implantasi embrio. EMMPRIN terekspresi pada limfosit T aktif, makrofag, epitel pigmen retina, endometrium dan sel keratinosit. Ekspresi EMMPRIN dapat dilihat pada proses peradangan, penyembuhan luka dan progresifitas tumor.^{18,25-7}

EMMPRIN memiliki kemampuan menstimulasi kolagenase-1 (MMP-1) dari fibroblast. EMMPRIN bekerja dengan menginduksi fibroblast untuk sintesa gelatinase A (MMP-2), stromelysin-1 (MMP-3). EMMPRIN juga berfungsi sebagai modulator untuk produksi MMP disekitar tumor. Ekspresi protein yang dihasilkan sel tumor terhadap EMMPRIN pada permukaan sel tumor akan merangsang fibroblast peritumoral dan selanjutnya mensekresi MMP melalui interaksi homofilik. EMMPRIN menginduksi

fibroblast mensintesa gelatinase A / MMP-2 dan stromelysin-1 (MMP-3). MMP memiliki kemampuan memproses EMMPRIN menjadi EMMPRIN terlarut yang dapat mempengaruhi sel lain pada daerah sekitar tumor dan daerah membrana basalis yang terdegradasi sehingga dapat melihat progresivitas termasuk invasi sel tumor dan metastasis. EMMPRIN merangsang EMT melalui jalur TGF- β dan mengaktifasi reseptor E-cadherin.^{15,28}

MMP akan memecah EMMPRIN untuk menstimulasi sel lain disekitar sel tumor selain itu juga merangsang MMP mendegradasi membran basalis yang merupakan tahapan dalam progresivitas perkembangan sel tumor angiogenesis, pertumbuhan tumor, invasi lokal dan metastasis.^{25,29,30} MMP memiliki kemampuan mendegradasi matrik ekstraseluler merupakan protein transmembran di permukaan sel dan glikoprotein multifungsional yang dapat mengaktifkan protein, berfungsi menginduksi angiogenesis, mengatur pertumbuhan dan memodifikasi lingkungan di sekitar tumor serta menstimulasi produksi MMP di fibroblast, sel endotelial, sel tumor dan sel epitel.^{19,30}

Ekspresi EMMPRIN dapat ditemukan pada permukaan sel tumor dan berhubungan dengan invasi dari sel tumor. Peningkatan EMMPRIN di permukaan sel tumor juga memainkan peran penting dalam mengatur pertumbuhan tumor dan angiogenesis. EMMPRIN juga dapat merangsang produksi VEGF pada sel tumor dan fibroblast disekitar melalui jalur p13K-Akt.³⁰ Angiogenesis mempengaruhi pertumbuhan sebagai jalur nutrisi dan oksigenasi untuk pertumbuhan sel tumor tersebut akan terjadi oversekresi ke matriks ekstraseluler untuk merangsang proliferasi dan mobilitas sel epitel yang dapat berhubungan dengan proses metastasis sel tumor melalui pembuluh darah dan juga berhubungan dengan invasi.³¹

Metode

Bahan penelitian adalah blok parafin di laboratorium Patologi Anatomi dari pasien yang dilakukan tindakan operasi biopsi dan sistektomi, yang diagnosis secara histopatologi sebagai karsinoma vesika urinaria pada 01 Januari 2010 - 30 September 2016.

Imunoreaktivitas EMMPRIN dievaluasi secara semi kuantitatif. Spesimen sel tumor yang menunjukkan imunoreaktif EMMPRIN dinilai positif jika berwarna coklat pada membran sel dengan membandingkan sediaan dari duktus normal mammae yang telah diwarnai EMMPRIN yang dibuat pada waktu yang bersamaan sebagai kontrol.

Sebagai pertimbangan hasil skor negatif bila hasil perhitungan ≤ 2 .³²

Imunoreaktif skor ≥ 3 dijadikan dasar dalam menentukan imunoekspresi EMMPRIN. Pemeriksaan imunohistokimia dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya. Pada pemeriksaan awal menggunakan pembesaran 100x untuk melihat distribusi sel yang terwarnai, kemudian diperbesar menjadi 400x untuk melihat intensitas warna. Untuk mendapatkan hasil analisis imunohistokimia yang objektif, pemeriksaan dilakukan oleh dua orang Patolog.

Hasil

Bahan penelitian adalah blok parafin dari jaringan penderita karsinoma urotelial secara histopatologi sebagai karsinoma urotelial *infiltrating* dan karsinoma urotelial *non infiltrating* dalam penelitian ini diamati 20 kasus karsinoma urotelial *infiltrating* dan 20 kasus karsinoma urotelial *non infiltrating* yang telah didiagnosa sejak 1 Januari 2010 - 30 September 2016.

Tabel 1 Karakteristik Keseluruhan Pasien Karsinoma Urotelial

Karakteristik	Jumlah	Persentase
Usia		
< 50 tahun	3	7,5%
> 50 tahun	37	92,5%
Jenis Kelamin		
- Laki-laki	36	90,0%
- Perempuan	4	10,0%
Jenis karsinoma urotelial		
- <i>Infiltrating</i>	20	50%
- <i>Non infiltrating</i>	20	50%

Pada tabel 1 menjelaskan karakteristik subjek penelitian sebagai berikut : diperoleh data sebanyak 37 pasien (92,5%) berusia lebih dari 50 tahun, dimana kategori usia ini adalah pasien terbanyak pada penelitian. Pasien dengan

jenis kelamin laki-laki lebih banyak dari perempuan dengan tipe histopatologi pada penelitian ini diperoleh tipe karsinoma urotelial *infiltrating* sebanyak 20 orang (50%) dan tipe karsinoma urotelial *non infiltrating* sebanyak 20 orang (50%).

Tabel 2 Perbandingan karakteristik pasien karsinoma urotelial *infiltrating* dan karsinoma urotelial *non infiltrating*.

Variabel	Imunohistokimia		Nilai P
	Karsinoma Infiltrating	Karsinoma Non Infiltrating	
	N= 20	N=20	
Usia	3 (15.0%)	0 (0.0%)	0.231
<50 Tahun	17 (85%)	20 (100%)	
>50 Tahun			
Jenis Kelamin	20 (100.0%)	16 (80.0%)	0.106
Laki-laki	0 (0.0%)	4 (20.0%)	
Perempuan			

Keterangan : Untuk data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square* dengan alternative uji *Exact Fisher* apabila syarat dari *Chi-Square* tidak terpenuhi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistik

Pada tabel 2 menjelaskan perbandingan karakteristik pasien yaitu usia dan jenis kelamin antara kelompok karsinoma urotelial *infiltrating* dan karsinoma urotelial *non infiltrating*.

Untuk analisis pada data kategorik yaitu kategori usia dan jenis kelamin pada tabel diatas diuji dengan menggunakan uji statistik *Exact Fisher* karena asumsi *Chi Square* tidak terpenuhi. Dari hasil analisis uji statistika pada usia dan jenis kelamin diatas diperoleh informasi nilai p

seluruhnya 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 proporsi yang signifikan atau bermakna secara statistik antara variabel Usia dan jenis kelamin antara kedua kelompok penelitian.

Berdasarkan hasil analisis karakteristik diatas menunjukkan kedua kelompok tidak ada perbedaan dari sisi usia dan jenis kelamin (karakteristik) maka

kedua kelompok bisa dikatakan sama atau homogen sehingga kedua kelompok layak

untuk dibandingkan dan diuji statistika lebih lanjut.

Tabel 3 Imunoekspresi EMMPRIN terhadap karsinoma urotelial *infiltrating* dan karsinoma urotelial *non infiltrating*

Variabel	Imunohistokimia		Nilai P
	Karsinoma Infiltrating	Karsinoma Non Infiltrating	
	N= 20	N=20	
Distribusi			
<25%	3 (15.0%)	17 (85.0%)	0.000**
25-50%	12 (60.0%)	3 (15.0%)	
50-75%	4 (20.0%)	0 (0.0%)	
>75%	1 (5.0%)	0 (0.0%)	
Intensitas			
Negatif	1 (5.0%)	12 (60.0%)	0.001**
Lemah	3 (15.0%)	4 (20.0%)	
Sedang	9 (45.0%)	4 (20.0%)	
Kuat	7 (35.0%)	0 (0.0%)	
Histoskor			
Mean±Std	4.7000±2.811	0.9000±1.447	0.000**
Median	4.000	0.000	
Range (min-max)	0.00-12.00	0.00-4.00	

Keterangan : uji *Mann Whitney* apabila data tidak berdistribusi normal. Dan untuk data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *Chi-Square* dengan alternative uji *Kolmogorov Smirnov* apabila syarat dari *Chi-Square* tidak terpenuhi. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Tanda* menunjukkan nilai $p < 0,05$ artinya signifikan atau bermakna secara statistic

Pada tabel 3 menjelaskan perbandingan Imunoekspresi EMMPRIN terhadap karsinoma urotelial *infiltrating* dan karsinoma urotelial *non infiltrating*. Untuk kelompok karsinoma urotelial *infiltrating* persentasi positifitas terbanyak terdapat pada distribusi 25-50% sebanyak 12 atau 60.0%, dan sebanyak 45% memiliki intensitas sedang. Untuk kelompok karsinoma urotelial *non infiltrating* persentasi positifitas terbanyak terdapat pada distribusi <25% sebanyak 17 atau 85.0%, dan sebanyak 12 atau 60.0% memiliki intensitas lemah. Untuk Histoskor pada kelompok KI rata-rata sebesar 4.7000 ± 2.811 , dan untuk kelompok karsinoma urotelial *non infiltrating* rata-rata sebesar 0.9000 ± 1.447 .

Untuk analisis pada data kategorik yaitu Distribusi dan Intensitas pada tabel diatas diuji dengan menggunakan uji

statistika *Chi-Square* alternatif uji *Kolmogorov Smirnov* apabila asumsi *Chi Square* tidak terpenuhi. Hasil analisis statistika dengan uji *Kolmogorov Smirnov* yaitu Distribusi dan Intensitas . Dari hasil analisis uji statistika pada Distribusi, Intensitas diatas diperoleh informasi nilai p lebih kecil dari 0,05 (nilai <0,05) yang berarti signifikan atau bermakna secara statistik. Dengan demikian dapat dijelaskan bahwa terdapat perbedaan proporsi yang signifikan atau bermakna secara statistik antara variabel Distribusi, Intensitas dan dengan kelompok penelitian

Sedangkan untuk analisis statistika selanjutnya yaitu Histoskor yang merupakan data numerik ini diuji dengan menggunakan uji T tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal. Sedangkan analisis selanjutnya menggunakan uji *Mann Whitney* karena

data tidak berdistribusi normal yaitu Histoskor. Hasil uji statistika pada seluruh variable kelompok penelitian diperoleh informasi dimana nilai p yaitu 0,000 dimana nilai P lebih kecil dari 0,05 (nilai $p < 0,05$) yang berarti signifikan atau bermakna secara statistik dengan demikian dapat dijelaskan bahwa terdapat perbedaan rerata untuk seluruh variabel histoskor yang signifikan atau bermakna secara statistika antara variabel Histoskor dengan kelompok penelitian.

Pembahasan

Pada penelitian ini untuk kelompok karsinoma urotelial *infiltrating* usia < 50 tahun ada 3 kasus (15%) dan usia > 50 tahun ada 17 kasus (85%). Sedangkan jenis kelamin seluruhnya, 20 kasus (100%) penderita laki-laki. Untuk kelompok karsinoma urotelial *non infiltrating* untuk kelompok usia < 50 tahun tidak ada dan 20 kasus (100%) ada pada kelompok usia > 50 tahun. Sedangkan untuk jenis kelamin laki-laki ada 16 kasus (80%) laki-laki dan sisanya 4 kasus (20%) adalah perempuan. Hal ini sesuai dengan WHO dan GLOBOCAN bahwa kasus karsinoma urotelial secara umum lebih sering pada laki-laki lebih dari 50 tahun.¹⁻⁵

Pada penelitian ini beberapa kasus karsinoma urotelial *non infiltrating* ditemukan nilai histoskor 4 sebanyak 2 pasien memberikan arti positif (> 2) dengan ≥ 3 artinya bahwa klinis dapat mewaspadai pada 2 kasus tersebut yang diagnosis sebagai karsinoma derajat rendah dapat menjadi karsinoma urotelial *infiltrating*. Hal ini sesuai dengan teori dan patogenesis yang menyebutkan bahwa karsinoma urotelial *non infiltrating* derajat rendah memiliki tingkat rekurensi yang tinggi sebanyak 70% dan 15% diantaranya dapat menjadi karsinoma urotelial *non infiltrating* derajat tinggi yang akan berkembang menjadi karsinoma urotelial *infiltrating*. Sehingga kita dapat memberikan informasi kepada klinis dalam menentukan terapi yang sesuai.

Hasil uji statistik pada penelitian ini menunjukkan adanya imunoekspresi EMMPRIN yang kuat pada karsinoma urotelial *infiltrating* dibandingkan pada

karsinoma urotelial *non infiltrating* yaitu diperoleh informasi nilai $p = 0,000$ ($< 0,005$) yang berarti signifikan atau bermakna secara statistik. Maka hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan antara imunoekspresi EMMPRIN dengan invasi pada karsinoma urotelial *infiltrating* dibandingkan karsinoma urotelial *non infiltrating*. Hipotesis tersebut teruji dan dapat diterima. Semakin tinggi nilai histoskor kemungkinan invasi pada karsinoma urotelial *infiltrating* semakin jelas. Hal ini sesuai dengan penelitian Zheng dkk pada karsinoma kolorektal menyebutkan bahwa positifitas EMMPRIN secara bermakna berhubungan dengan kedalaman invasi, ukuran tumor dan VEGF.⁴⁴ 26 Penjelasan dari hasil statistik tersebut kemungkinan oleh karena fungsi dari EMMPRIN yang berhubungan langsung dengan proses invasi pada karsinoma urotelial *infiltrating* vesika urinaria dengan adanya sel sel tumor yang telah menembus membrana basalis yang akan merangsang sel tumor tersebut dan fibroblast peritumoral untuk mensekresi matriks metalloproteinase sehingga terjadi proses secara luas degradasi matriks ekstraselular.⁶¹33

Simpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa Imunoekspresi EMMPRIN dengan histoskor yang meningkat, menunjukkan karsinoma urotelial *infiltrating*. Histoskor EMMPRIN ≥ 3 dapat memprediksi adanya invasi pada suatu karsinoma urotelial. Sampel operasi dan biopsi dari karsinoma urotelial vesika urinaria dapat menggunakan imunohistokimia EMMPRIN sebagai penanda dalam membedakan karsinoma *infiltrating* atau Karsinoma urotelial *non infiltrating*

Ucapan Terima Kasih

Peneliti dalam kesempatan ini menyampaikan banyak terima kasih serta penghargaan kepada semua pihak, terutama kepada Kepala Departemen Patologi Anatomi Dr. Bethy S Hernowo, SpPA(K), PhD, Ketua Program studi PPDS Dr. Sri Suryanti, MS, SpPA(K), serta pihak

lain yang telah berperan membantu baik secara langsung maupun tidak langsung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Beltran AL, Sauter G, Gasser T. Infiltrating Urothelial Carcinoma, Non Invasive Urothelial Tumors Dalam: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. WHO Urinary System and Male Genital Organ. Lyon: IARC Press; 2004. hal. 93-123.
2. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Globocan Cancer IARC CancerBase No 11. 2014.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z and Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64: 9-29.
4. Yee DS, Ishill NM, Lowrance WT, Herr HW and Elkin EB. Ethnic differences in bladder cancer survival. Urology. 2011; 78: 544-9.
5. Vinay Kumar AKA, Jon C. Aster. Urinary Bladder, Neoplasm. Robbins Basic Pathology. Philadelphia: Elsevier; 2013. hal. 668-71.
6. Lucie C. K et al. FGFR3, HRAS, KRAS, NRAS and PIK3CA Mutations in Bladder Cancer and Their Potensial as Biomarkers for Surveillance and Therapy. Plos One. 2010; 5-12,
7. Knowles MA. Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese? Oxford Journal. 2006; 27: 361-73.
8. David P. Wood SJ, William A. Larchian. Urothelial Tumors of the Bladder, Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS). Dalam: Louis R. Kavoussi ACN, Alan W. Partin, Craig A. Peters, editor. Campbell Walsh Urology. 10 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. hal. 2297-332.
9. Juan Rosai A. Urothelial Carcinoma. Dalam: Juan Rosai A, editor. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10 ed. New York: Mosby Elsevier; 2011. hal. 1257-64.
10. Amin MB. Histologic Variant of Urothelial Carcinoma. Departement of pathology and Laboratory Medicine Medical Center. 2009. [diunduh tanggal 15 Februari 2016]. Tersedia dari www.modernpathology.org
11. Netto GJ. Molecular genetics and genomics progress in urothelial bladder cancer. *Semin Diagn Pathol* 2013; 30(4): 313-320.
12. Goebell PJ, Knowles MA. Bladder cancer or bladder cancers? Genetically distinct malignant conditions of the urothelium. *Urol Oncol* 2010; 28(4): 409-28
13. Xylinas E, Kluth LA, Lotan Y, et al. Blood- and tissue-based biomarkers for prediction of outcomes in urothelial carcinoma of the bladder. *Urol Oncol* 2014; 32(3): 230-42.
14. Yan L, Zucker S, Toole BP. Roles of the multifunctional glycoprotein, emmprin (basigin; CD147), in tumor progression. *Thromb Haemost* 2005; 93: 199-204.
15. Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Developmental cell*. 2010. Hal. 478-82
16. Felix AS, Weissfeld J, Edwards R, Linkov F. Future directions in the field of endometrial cancer research: the need to investigate the tumor microenvironment. *European journal of gynecological oncology*. 2010; 31(2): 139-44
17. Mbeunkui F, Johann DJ, Jr. Cancer and the tumor microenvironment: a review of a essential relationship. *Cancer chemotherapy and Pharmacology*. 2009. Mar; 63(4): 571-82

18. Grass, G.D., Dai, L., Qin, Z., Parsons, C. and Toole, B.P. (2014) CD147: regulator of hyaluronan signaling in invasiveness and chemoresistance. *Adv. Cancer Res.* 123 , 351–373 CrossRefPubMed
19. Zhong WD, Chen QB, Ye YK, *et al*: Extracellular matrix metalloproteinase inducer expression has an impact on survival in human bladder cancer. *Cancer Epidemiol.*2010. hal. 478-482.
20. Tang Y, Nakada MT,Rafferty P, Iaraio J, McCabe FL, Millar H, et al. Ragulation of vascular endothelial growth factor expression by EMMPRIN via the PI3K-Akt Signaling pathway. *Molecular cancer research: MCR* 2006. hal.371-7
21. Fu J,Chen X, Zhang Y,Gu H, Bai Y. CD147 and VEGF co-expresion predict prognosis in patients with acujte myeloid leukemia. *Japanese journal of oncology.* 2010
22. Tripathi M, Billet S Bhowmick NA. Understanding the role of stromal fibroblast in cancer progression. *Cell adhesion & migration.* 2012 May-Jun;6(3):231-5
23. Montero LS, Delgado ML, Ricardo S, Garcez F, do amaral B, Pacheco JJ,et al. EMMPRIN expression in oral squamous cell carcinomas: corellation with tumor proliferation and patient survival. *BioMed research international* 2014
24. Szubert S et al, pada karsinoma ovarium. Szubert S,Szpurek D, Moszynski R, Nowicki M, Frankowski A,et al. Extracellular matrox metalloproteinase inducer (EMMPRIN) expression correlates positively with active angiogenesis and negatif with basic fibroblast growth factor expression in epithelial ovarian cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2014 Mar;140(3):361-9
25. Zhao Y,Chen S,Gou WF,Nui ZF, Zhao S,Xiao LJ,et al. The Role of EMMPRIN expression in ovarian epithelial carcinomas. *Cell cycle.*2013 hal. 2899-913.
26. Zheng HC, Wang W,Xu XY,Xia P,Yu M, Sugiyama T, et al. Up-Regulated EMMPRIN/CD147 protein expression might play a role in colorectal carcinogenesis and its subsequent progression without an alteration of uts glycosylation and mRNA level. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2011. hal. 585-96
27. Zucker S,Hymowitz M,Rollo EE, Mann R, Corner CE, Cao J, et al. Tumorigenic potensial of extracelullar matrix metalloproteinase inducer. *The American journal of pathology.* 2001.hal.1921-8
28. Nakamura K,Kodama J,Hongo A,Hiramitsu Y. Role of EMMPRIN in endometrial cancer. *BMC cancer.*2012.
29. Wittschieber D, Stenzinger A, Klauschen F, *et al*: Decreased RECK and increased EMMPRIN expression in urothelial carcinoma of the bladder are associated with tumor aggressiveness. *Pathobiology.* 2011. hal 123-131.
30. Tang Y, Nakada MT,Rafferty P, Iaraio J, McCabe FL, Millar H, et al. Ragulation of vascular endothelial growth factor expression by EMMPRIN via the PI3K-Akt Signaling pathway. *Molecular cancer research: MCR* 2006. hal.371-7
31. Fu J,Chen X, Zhang Y,Gu H, Bai Y. CD147 and VEGF co-expresion predict prognosis in patients with acujte myeloid leukemia. *Japanese journal of oncology.* 2010
32. El-Rehim abdullah, et al, Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer and fascin in urinary bladder cancer: Correlation with clinicopathological characteristics, molecular and clinical oncology. 2013. hal : 297-304
33. Sato M,Nakai Y, nakata W, Yoshida T, Hatano K,Kawashima A, et all.

EMMPRIN promotes angiogenesis, proliferation, invasion and resistance to sunitinib in renal cell

carcinoma, and its level predicts patient outcome. PLoS one. 2013;8(9):e74313.