

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Karsinoma ovarium merupakan keganasan terbanyak ke-8 pada perempuan di dunia dan menjadi penyebab terbanyak ke-8 kematian akibat kanker.¹ Di negara barat, karsinoma ovarium merupakan keganasan ginekologi kedua terbanyak dan menjadi penyebab kematian terbanyak akibat keganasan ginekologi.² Pada tahun 2018, di Amerika diperkirakan terdapat 22.240 kasus baru karsinoma ovarium.³ Di Asia, estimasi insiden karsinoma ovarium di China sekitar 3,2 per 100.000 penduduk pertahun. Di Indonesia, belum ada data nasional yang melaporkan insiden karsinoma ovarium, namun pada tahun 2002 diperkirakan sekitar 829 kasus baru telah didiagnosis.⁴ Selama tahun 2010-2013, karsinoma ovarium merupakan kasus ke-4 terbanyak di RS Kanker Dharmais.⁵ Data dari Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Anatomi Indonesia tahun 2014, melaporkan bahwa insiden karsinoma ovarium di Sumatera Barat sekitar 100 kasus. Insiden karsinoma ovarium ini merupakan keganasan ke-4 terbanyak pada perempuan di Sumatera Barat.⁶

Pasien karsinoma ovarium biasanya sering datang pada stadium lanjut sehingga pengobatannya membutuhkan keterlibatan multidisiplin.⁷ Sebuah studi tentang angka harapan hidup pasien karsinoma ovarium melaporkan bahwa angka harapan hidup pasien di tahun pertama sebesar 95,8%, di tahun ke-2, 86,8%, dan persentasenya terus menurun di tahun ke-3 dan ke-4 menjadi 77%.⁸

Karsinoma ovarium diklasifikasikan menjadi subtipe serosum, musinosum, endometrioid, *clear cell*, dan *Brenner*.⁹ Karsinoma ovarium serosum merupakan keganasan ginekologi yang mematikan dimana lebih dari 70% pasien datang pada stadium lanjut.¹⁰ Insiden karsinoma ovarium serosum *high grade* sebanyak 70% dari seluruh kasus karsinoma ovarium.¹¹ Angka harapan hidup 5 tahunnya berkisar antara 15-55%. Prognosis pasien karsinoma ovarium serosum *high grade* sering buruk disebabkan oleh pasien yang sering datang terlambat sehingga diagnosis baru ditegakkan saat penyakit sudah pada stadium lanjut. Angka mortalitas karsinoma ovarium serosum *high grade* 70-80% dari seluruh mortalitas karsinoma ovarium.¹²

Mortalitas yang tinggi pada karsinoma ovarium disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya adalah penyakit sering ditemukan pada usia tua, pasien datang pada stadium lanjut dan dengan diferensiasi *high grade*, keterbatasan akses untuk terapi yang adekuat, adanya komorbid, termasuk kemungkinan adanya variasi genetik. Faktor-faktor tersebut juga memengaruhi imunitas pasien terhadap tumor.¹³

Sistem imun merupakan komponen utama lingkungan mikro tumor dan berkontribusi pada luaran pasien. Banyak efektor imun yang mendukung perkembangan tumor baik dengan melepaskan faktor-faktor yang secara langsung mendorong pertumbuhan tumor atau melalui blokade efektor imun yang menimbulkan destruksi imun.¹⁴

Sistem imun diketahui memiliki peran besar dalam mengontrol pertumbuhan tumor, tak terkecuali pada karsinoma ovarium.¹⁵ Interaksi antara sistem imun dan sel tumor memengaruhi progresivitas tumor. Diketahui sistem imun tersebut secara aktif

menyerang sel-sel tumor pada karsinoma ovarium. Terdapat bukti bahwa beberapa tipe karsinoma ovarium merangsang respon imun melalui peran *Tumor Infiltrating Lymphocyte* (TIL).¹⁶

Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL) merupakan populasi heterogen dimana sel limfosit T merupakan sel yang paling banyak terdapat di dalamnya. *Tumor Infiltrating Lymphocyte* biasanya terdapat di dua tempat, yaitu di dalam jaringan tumor (intratumoral) dan di stroma (peritumoral). Sel-sel tersebut akan mengenali sel tumor lalu memberikan respon imun. Banyak studi melaporkan bahwa adanya TIL pada karsinoma ovarium dikaitkan dengan perbaikan klinis dan mempertegas peran sel limfosit T dalam mengontrol progresivitas karsinoma.^{11,15,16}

Penelitian Zhang dkk. melaporkan bahwa pada pasien karsinoma ovarium stadium lanjut dengan densitas TIL yang adekuat memiliki angka harapan hidup 5 tahun sebesar 38% sedangkan pasien dengan densitas TIL rendah hanya sebesar 4,5%. Pasien karsinoma ovarium dengan densitas TIL tinggi yang menjalani kemoterapi memiliki angka harapan hidup 5 tahun sebesar 73,9% sedangkan pasien dengan densitas TIL yang rendah sebesar 11,9%.¹⁷

Terkait dengan densitas TIL, peningkatannya berhubungan dengan prognosis yang baik pada berbagai karsinoma.¹⁸ Stumpf dkk. melaporkan bahwa densitas TIL intratumoral berhubungan dengan perbaikan kelangsungan hidup.¹⁹ Meta analisis dari 10 studi yang melibatkan 1.815 pasien melaporkan bahwa penderita karsinoma ovarium yang densitas TIL intratumoralnya rendah memiliki risiko kematian 1,53 kali dibandingkan pasien dengan densitas TIL tinggi.¹⁶ Studi James dkk. mendapatkan

bahwa densitas TIL di stroma berbeda pada tipe karsinoma ovarium yang berbeda dimana densitas TIL lebih tinggi pada karsinoma ovarium serosum *high grade* dan tipe endometrioid.²⁰ Khusus pada karsinoma ovarium serosum *high grade* adanya peningkatan densitas TIL diduga berkaitan dengan mutasi BRCA 1/2 dimana mutasi BRCA 1/2 membuat adanya neoantigen spesifik tumor yang menstimulasi perekrutan TIL ke daerah tumor.²¹

Lokasi TIL juga memiliki peran penting pada karsinoma ovarium. Lokasi TIL dikatakan sangat penting perannya untuk menyerang tumor secara efektif.²² Sebagai bukti analisis studi Jun Li dkk. bahwa evaluasi lokasi TIL bersama lingkungan mikro tumor penting untuk menilai prognosis.²³ Kebanyakan studi fokus pada kompartemen epitel ovarium. Studi Hwang dkk. menunjukkan bahwa TIL stroma merupakan faktor prognosis independen untuk seluruh tipe histopatologi karsinoma ovarium, khususnya untuk karsinoma ovarium serosum.¹⁸

Studi James dkk. menemukan hasil yang berbeda, bahwa TIL stroma bukan merupakan faktor prognosis independen pada karsinoma ovarium.²⁰ Studi Schietinger dkk. membuktikan bahwa TIL menginduksi hancurnya komponen-komponen di stroma, termasuk pembuluh darah, sehingga menyebabkan nekrosis. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa akumulasi TIL di stroma walaupun tanpa berinteraksi langsung dengan sel tumor tetap penting untuk mengatasi tumor sehingga TIL stroma juga berperan dalam memengaruhi kondisi pasien.²⁴ Perbedaan efek antara TIL intratumoral dan stroma perlu penelusuran lebih lanjut sebab masih perlu penjelasan lanjut terkait beda peran TIL di intratumoral dan di stroma.²⁵

Pada kasus keganasan, tumor dapat lolos dari pengenalan sel imun dan secara aktif menekan aktivitas antitumor yang dimediasi sel-T sehingga mendorong pertumbuhan tumor dan metastasis melalui modulasi *immune checkpoint* termasuk *programmed death ligand-1* (PD-L1). *Programmed death ligand-1* diekspresikan oleh sel tumor dan memiliki peran penting dalam menghindari sistem imun.²⁶ Selain itu, PD-L1 juga diekspresikan pada permukaan *tumor associated macrophage* (TAM), *myeloid derived suppressor cell* (MDSC), sel dendritik, sel T dan sel B.²⁷

Neoantigen yang diproduksi oleh sel tumor dikenali oleh sel dendritik yang selanjutnya mengaktifkan sel T sitotoksik. Sel T yang diaktifkan kemudian menyusup ke lingkungan tumor, mengikat sel tumor, dan melepaskan sitokin yang memicu apoptosis pada sel tumor target. Untuk menghindari mekanisme anti tumor tersebut, sel-sel tumor mengekspresikan PD-L1 yang mengikat reseptor PD-1 pada sel T yang diaktifkan, sehingga menghambat aktivitas sel T sitotoksik. Karena itu PD-L1 dikenal sebagai bagian dari mekanisme *immune escape*, yang mengakibatkan terjadinya pertumbuhan sel tumor, proliferasi, dan metastasis.²⁸

Upaya mengategorikan karsinoma ovarium berdasarkan pola TIL, ekspresi gen, dan ekspresi PD-L1, menunjukkan bahwa sebagian besar karsinoma ovarium serosum *high grade* bersifat imunoreaktif.²⁹ Sel-sel karsinoma ovarium serosum *high grade* mengekspresikan sejumlah besar PD-L1 untuk menghindari sitolitik oleh sel T aktif, yang dapat membentuk lingkungan imunosupresor mikro tumor. Berbeda dengan kesimpulan penelitian Yilmaz dkk. yang mengemukakan bahwa PD-L1 tidak

diekspresikan secara ekstensif dalam jumlah yang banyak pada karsinoma ovarium serosum *high grade*.²⁷

Densitas TIL dan ekspresi PD-L1 pada karsinoma ovarium serosum *high grade* dikaitkan dengan prognosis yang baik. Webb dkk. menunjukkan bahwa PD-L1 positif pada karsinoma ovarium serosum *high grade* merupakan faktor prognostik independen yang bisa dipakai untuk menilai kelangsungan hidup pasien.²⁶ Beberapa penelitian lain menyelidiki efek prognostik PD-L1 pada karsinoma ovarium khususnya karsinoma ovarium serosum *high grade* dan hasilnya belum konsisten. Hal tersebut boleh jadi karena berbeda metode pengujian dan nilai *cut-off* yang dipakai.³⁰

Penelitian yang menganalisis hubungan antara PD-L1 dan densitas TIL di stroma pada karsinoma ovarium masih sedikit dan hasilnya belum konsisten. Hal ini kemungkinan terjadi karena berbedanya metodologi penelitian yang dipakai sehingga masih beragamnya variasi laporan. Berdasarkan uraian diatas dimana bervariasinya studi tentang PD-L1 dan densitas TIL di stroma pada karsinoma ovarium serta kaitannya dengan sub tipe histopatologi karsinoma ovarium maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Hubungan Ekspresi PD-L1 dengan Derajat Diferensiasi dan Densitas *Tumor Infiltrating Lymphocyte* di Stroma pada Karsinoma Ovarium Serosum”.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah ekspresi PD-L1 pada karsinoma ovarium serosum? Apakah terdapat hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi dan densitas TIL di stroma pada karsinoma ovarium serosum?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi dan densitas TIL di stroma pada karsinoma ovarium serosum.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi frekuensi berdasarkan usia, derajat diferensiasi, densitas TIL dan ekspresi PD-L1 pada karsinoma ovarium serosum.
2. Mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi pada karsinoma ovarium serosum.
3. Mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan densitas *Tumor Infiltrating Lymphocyte* (TIL) di stroma pada karsinoma ovarium serosum.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

1. Menambah pengetahuan tentang hubungan PD-L1 dengan respon imun serta progresi dan diferensiasi pada karsinoma ovarium serosum.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi PD-L1 pada karsinoma ovarium serosum.

1.4.2 Manfaat untuk Institusi

Menjadi data penelitian mengenai ekspresi PD-L1 pada karsinoma ovarium serosum di 3 laboratorium Patologi Anatomi di kota Padang

1.4.3 Manfaat untuk klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam mempertimbangkan pemeriksaan IHK PD-L1 pada pasien karsinoma ovarium serosum.

