

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker paru merupakan tumor ganas dengan angka kesakitan dan angka kematian tertinggi di dunia.¹ Dari semua kasus kanker paru, tiga puluh persennya adalah jenis Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) paru.² Karsinoma Sel Skuamosa paru memiliki kelangsungan hidup yang lebih buruk. Hal ini disebabkan karena tumor ini sering terdeteksi pada *staging* lanjut serta pengobatan umum seperti pembedahan, radiasi, kemoterapi dan terapi target masih menimbulkan kekambuhan dan efek samping yang merugikan pasien.^{3,4}

Data *Global cancer statistics* (GLOBOCAN) tahun 2020 pada 185 negara yang disurvei ditemukan angka kejadian kanker paru sebesar 11,4% /100.000 penduduk. Dari seluruh total kasus, angka kematian menempati peringkat pertama dengan perkiraan 1,8 juta kematian (18%), terutama bila terdapat metastasis, diikuti kanker kolon sebanyak 9,4%, kanker hati sebanyak 8,3%, kanker lambung sebanyak 7,7% dan kanker payudara sebanyak 6,9%.^{1,3} Insiden kanker paru di negara Asia hampir sama dengan insiden secara global. Berdasarkan data dari Riskesdas, secara keseluruhan angka kejadian keganasan di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan yang cukup signifikan dari 1,4 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018.⁵ Belum ada data mengenai angka kejadian kanker paru di Indonesia. Data yang ada hanya berupa laporan dari beberapa rumah sakit.¹ Data dari Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta tahun 2013 menunjukkan terdapat 173 kasus

kanker paru (7,7% dari seluruh jenis kanker). Data dari Rumah Sakit Dr. M.Djamil Padang periode tahun 2018-2020 terdapat 372 kasus kanker paru dengan jenis sel yang sudah teridentifikasi.^{6,7} Angka kejadian kanker paru paling banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan perbandingan 2:1. Kanker paru pada laki-laki menyumbang 14% dari semua jenis kanker yang diteliti dan perempuan menyumbang 13%.^{3,8}

Kanker paru secara histologi dikelompokkan menjadi 2 yaitu Karsinoma Paru Bukan Sel Kecil (KPBSK) dan Karsinoma Paru Sel Kecil (KPSK). Karsinoma Paru Bukan Sel Kecil merupakan tumor ganas dengan tingkat kekambuhan dan metastasis yang tinggi. Tipe ini memiliki beberapa sub tipe histologis, antara lain adenokarsinoma, KSS dan karsinoma sel besar paru.⁹ Tiga puluh persen dari semua kasus kanker paru adalah jenis KSS paru. Kanker ini berkembang dari epitel respiratorius di saluran napas yang berubah menjadi metaplasia skuamous, displasia, *carcinoma in situ* dan menjadi KSS paru serta biasanya berhubungan dengan riwayat merokok.^{10,11}

Derajat diferensiasi dan *staging* merupakan faktor prognostik yang berhubungan dengan tingkat kelangsungan hidup pasien kanker paru. Derajat diferensiasi dapat menentukan agresivitas / derajat keganasan sel tumor, dimana semakin banyak sel abnormal yang terlihat dibawah mikroskop maka sel kanker akan tumbuh dan menyebar dengan cepat.¹² Klasifikasi derajat diferensiasi dibagi menjadi 3 kelompok yaitu berdiferensiasi baik, berdiferensiasi sedang dan berdiferensiasi buruk.²

Staging kanker paru adalah salah satu faktor prognostik untuk menilai luas dan penyebaran tumor. Penentuan *staging* klinis didasarkan pada ukuran lesi primer,

luasnya penyebaran ke kelenjar getah bening regional dan ada tidak nya metastasis, biasanya melalui pemeriksaan klinis, radiologis, bronkoskopi dan torakotomi eksplorasi. Penentuan *staging* kanker paru berdasarkan pada klasifikasi menurut TNM edisi ke-VIII.^{2,12}

Pada kasus kanker, tumor bisa menghindari pengenalan dari sel imun dan aktif menekan aktivitas antitumor sehingga mendorong perkembangan tumor dan metastasis melalui modulasi pos pemeriksaan imun termasuk *programmed death ligand-1* (PD-L1). *Programmed death ligand-1* diekspresikan oleh sel tumor dan berperan penting untuk menghindari respon imun.¹³ Sel tumor menghasilkan neoantigen yang akan dikenali oleh sel dendritik, lalu sel T sitotoksik diaktifkan. Sel T yang teraktivasi, lalu masuk ke lingkungan tumor, berikatan dengan sel tumor, dan melepaskan sitokin yang merangsang target tumor untuk apoptosis sel. Dalam penghindaran mekanisme anti tumor, PD-L1 akan diekspresikan oleh sel-sel tumor akan berikatan pada sel T yang telah aktif pada reseptor PD-1, sehingga menghambat kerja sel T sitotoksik. Oleh sebab itu, PD-L1 diketahui menjadi bagian dari penghindaran sistem imun, mendorong perkembangan, proliferasi, dan metastasis kanker.¹⁴

Sebagian besar PD-L1 yang diekspresikan oleh KSS paru dapat menghindari sel T aktif yang akan melakukan proses sitolitik sehingga membentuk lingkungan immunosupresor mikro tumor. Sebagaimana penelitian yang dilaporkan oleh Liliana *et al.* (2020) menyimpulkan bahwa ekspresi PD-L1 yang tinggi, ditemukan nilai densitas *Tumour Infiltrating Lymphocyte* (TILs) yang rendah. Hal ini dikarenakan kanker paru dianggap memiliki imunogenitas yang buruk sehingga penilaian TILs tidak secara rutin

dinilai pada sampel tumor, namun penghambatan jalur PD-1 dan PD-L1 menunjukkan respon terapi yang sangat baik pada pasien KSS paru.¹¹

Terapi KSS paru meliputi pembedahan, radioterapi, terapi sistemik (kemoterapi, imunoterapi, terapi bertarget molekuler) atau dengan modalitas kombinasi. Reseksi bedah hanya direkomendasikan untuk pasien dengan *staging* awal (*staging* I, *staging* II) dan kemoterapi *adjuvant* berbasis platinum direkomendasikan untuk penyakit *staging* awal dengan penurunan risiko kematian absolut sebesar 5,4% dalam 5 tahun. Pemberian terapi bertarget molekuler pada pasien *staging* awal secara keseluruhan belum menunjukkan manfaat bertahan hidup.¹⁵ Pasien KSS paru secara umum biasanya memiliki kelangsungan hidup yang lebih buruk. Angka *survival rate* 5 tahun adalah 21,8% dan pada *staging* lanjut *survival rate* 1 tahun hanya 15-19% dibandingkan KPBSK non-skuamosa.^{3,11}

Tujuh puluh persen pasien KSS paru tidak dapat dilakukan reseksi, sehingga terapi sering didasarkan pada diagnosis dari spesimen biopsi yang kecil atau pemeriksaan sitologi. Terapi yang diberikan saat ini seperti kemoterapi atau radiasi saja seringkali memberikan hasil yang kurang efektif karena kanker ini sering terdiagnosis pada *staging* lanjut serta standar pengobatan saat ini adalah kemoradioterapi bersamaan dengan imunoterapi.^{15,16}

Pesatnya perkembangan imunoterapi dan hasil penelitian terbaru mendukung efektivitasnya dalam terapi berbagai tumor termasuk KPBSK.⁴ Titik balik imunoterapi di tahun 2014, ditandai dengan kesepakatan United States Food and Drug Administration (US FDA) dalam pemakaian antibodi PD-1 pada pasien kanker melanoma. Penggunaan antibodi PD-1 untuk terapi KPBSK juga disetujui pada tahun

selanjutnya.¹⁷ Dalam beberapa tahun terakhir, pengobatan KSS paru terutama *staging* lanjut telah masuk ke era imunoterapi. Imunoterapi yang diberikan meningkatkan kualitas hidup, memperpanjang harapan hidup dan bahkan bisa memberikan kemungkinan penyembuhan pada pasien.¹⁰ Adanya inhibitor imun *checkpoint* PD-1/PD-L1 telah diteliti dan memainkan peran yang semakin penting dalam KSS paru.⁹

Saat ini, skrining pasien yang mendapat manfaat dari inhibitor PD-1/PD-L1 terutama bergantung pada deteksi ekspresi protein PD-L1 dalam pemeriksaan imunohistokimia. Xiuyu *et al.* (2020), melaporkan ekspresi PD-L1 >50% pada KSS paru *staging* lanjut dapat digunakan sebagai *first line* imunoterapi tunggal dan berkorelasi dengan prognosis.¹⁰ Chen *et al.* (2021), melaporkan bahwa ekspresi PD-L1 pada pasien KSS paru adalah 47,6% dan terkait dengan *staging* lanjut serta metastasis kelenjar getah bening.⁹ Kazuki *et al.* (2017), melaporkan ekspresi PD-L1 dihubungkan dengan prognosis yang buruk dibandingkan pasien dengan ekspresi PD-L1 nilai *cut off* 1% atau negatif, dan proporsi rata-rata PD-L1-positif pada semua kasus KSS paru adalah 17,0%.¹⁸ Choi *et al.* (2017), melaporkan bahwa pada KSS paru *staging* awal dihubungkan dengan penurunan ekspresi PD-L1.¹⁹ Ameratunga *et al.* (2016) melaporkan bahwa ekspresi PD-L1 tidak terkait dengan prognosis.²⁰

Berdasarkan kajian permasalahan di atas, maka perlu untuk menganalisis hubungan ekspresi PD-L1 dengan faktor prognostik yaitu derajat diferensiasi dan *staging*. Penelitian terkait dengan ini masih sedikit dilakukan dan hasilnya masih kontroversial. Oleh sebab itu, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi dan *staging* pada KSS paru.

1.2.Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu “Apakah terdapat hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi dan *staging* KSS paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang?”.

1.3.Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini menganalisis hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi dan *staging* KSS paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien KSS paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi pada KSS paru.
3. Mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan *staging* pada KSS paru.



1.4.Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

1. Menambah pengetahuan tentang hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi dan *staging* KSS paru.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi PD-L1 pada KSS paru.

1.4.2 Manfaat untuk Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam pilihan terapi untuk pasien KSS paru.

1.4.4 Manfaat untuk Institusi

1. Menjadi data penelitian mengenai ekspresi PD-L1 pada KSS paru di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr.M. Djamil Padang.
2. Pemeriksaan imunohistokimia PD-L1 diharapkan bisa menjadi pemeriksaan rutin pada pasien KSS paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Penelitian ini bisa menjadi masukan untuk pihak terkait dalam hal penyediaan obat anti PD-L1 sehingga bisa ditanggung oleh asuransi.

