

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kandung kemih merupakan salah satu penyakit ganas yang banyak menyebabkan kematian di seluruh dunia.¹ Kanker kandung kemih merupakan kanker paling sering ke-6 dan penyebab kematian akibat kanker ke-9 di seluruh dunia. Data Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) tahun 2020 pada 185 negara yang disurvei menemukan bahwa kanker kandung kemih merupakan kanker ke-10 yang paling sering didiagnosis di seluruh dunia, dengan sekitar 573.000 kasus baru.² Data dari Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (BRK-IAPI) tahun 2014 melaporkan kanker kandung kemih menempati urutan ke-6 dari 10 tumor primer tersering pada laki-laki di Indonesia, sedangkan data BRK-IAPI cabang Padang tahun 2014 mencatat kanker kandung kemih menempati urutan ke-8 dari 10 tumor primer tersering pada laki-laki.³ Kanker kandung kemih empat kali lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan.³

Karsinoma urotelial merupakan jenis kanker kandung kemih yang tersering, yaitu sebanyak sekitar 90 persen dari kanker kandung kemih.⁴ Data dari rumah sakit Soetomo pada tahun 2008 sampai tahun 2012 terdapat sebanyak 126 pasien karsinoma urotelial kandung kemih dengan usia rata-rata 60,6 tahun.⁵ Karsinoma urotelial invasif kandung kemih merupakan tumor ganas yang telah invasif ke dalam stroma pada dinding kandung kemih.⁶ Karsinoma urotelial invasif adalah penyakit yang sangat agresif yang berhubungan dengan perkembangan dan

metastasis yang cepat, yang sangat berbeda dengan karsinoma urotelial non invasif yang tumbuh lambat.⁷

Insiden karsinoma urotelial invasif kandung kemih meningkat 15% per tahun di Indonesia.⁸ Berdasarkan penelitian Perix di rumah sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung pada tahun 2010-2014 mencatat bahwa karsinoma urotelial invasif kandung kemih merupakan 71,1% dari karsinoma kandung kemih secara keseluruhan.⁸ Berdasarkan penelitian Kadir, *et al.* melaporkan bahwa tingkat kelangsungan hidup pada pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih bervariasi tergantung stadium patologisnya yaitu pasien dengan penyakit stadium I memiliki tingkat kelangsungan hidup lima tahun tertinggi (67,6%). Kelangsungan hidup memburuk secara nyata untuk stadium II (34,3%), stadium III (25,7%) dan stadium IV (12,2%).⁹

Karsinoma urotelial invasif kandung kemih merupakan masalah kesehatan di Indonesia karena pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih di Indonesia sebagian besar datang dengan stadium klinis yang lanjut. Berdasarkan penelitian Abdih *et al.* di Rumah Sakit Soetomo Surabaya pada tahun 2008-2012 melaporkan sebanyak 28,7% pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih datang dengan stadium klinis T3 dan 35,2% dengan stadium klinis T4.¹⁰ Penelitian Supit *et al.* pada tahun 1995-2010 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Rumah Sakit Dharmais Jakarta juga melaporkan bahwa sebagian besar kasus karsinoma urotelial invasif kandung kemih di Indonesia merupakan karsinoma urotelial yang telah menginvasi otot.¹¹ Karsinoma urotelial invasif kandung kemih juga merupakan masalah kesehatan masyarakat yang menantang karena pilihan terapi yang terbatas.¹²

Kemoterapi kombinasi berbasis cisplatin telah disetujui sebagai pengobatan awal untuk pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih yang telah bermetastasis yang memenuhi syarat cisplatin, namun hanya sebagian kecil pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih metastasis ini yang dapat menerima kemoterapi cisplatin meskipun sangat sensitif terhadap pengobatan ini. Hal ini karena tidak semua pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih dapat menerima terapi cisplatin terkait toksisitasnya serta separuh dari pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih yang telah bermetastasis adalah pasien yang tidak memenuhi syarat cisplatin karena usianya yang lanjut atau terdapatnya penyakit penyerta. Pilihan kemoterapi lain untuk pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih yang tidak memenuhi syarat cisplatin yaitu kemoterapi kombinasi berbasis karboplatin atau kemoterapi kombinasi berbasis non-platinum. Namun, kombinasi ini tidak terlalu menunjukkan manfaat dibandingkan kemoterapi berbasis cisplatin.¹³

Kemunculan imunoterapi telah merevolusi pengobatan penyakit karsinoma urotelial invasif kandung kemih stadium lanjut dan metastasis.¹³ Karsinoma urotelial invasif kandung kemih memiliki gambaran molekular yang menjadikannya target yang sangat baik untuk imunoterapi. Karsinoma urotelial memiliki tingkat mutasi somatik yang tinggi, tingkat *Programmed Cell Death-Ligand 1* (PD-L1) yang tinggi, dan kepadatan limfosit T sitotoksik yang tinggi yang menunjukkan toleransi tumor terhadap sistem imun.¹⁴ Sel tumor memproduksi neoantigen yang akan 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. Sel-sel tumor mengekspresikan PD-L1 yang mengikat reseptor PD-1 pada sel T yang diaktifkan untuk menghindari mekanisme anti tumor, sehingga dapat menghambat aktivasi sel T sitotoksik. *Programmed Cell Death-Ligand 1* selanjutnya dikenal sebagai bagian dari mekanisme *immune escape*, yang mengakibatkan terjadinya pertumbuhan sel tumor, proliferasi, dan metastasis.¹⁵

Imunoterapi telah mengubah paradigma pengobatan kanker, terapi ini bertujuan untuk meningkatkan respons imun antitumor dengan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan kemoterapi dan pengobatan lain yang secara langsung membunuh sel kanker. Imunoterapi dapat mengaktifkan atau meningkatkan aktivasi sistem imunitas tubuh untuk menyerang sel kanker melalui mekanisme alami, yang sebelumnya banyak dihindari selama perkembangan penyakit. Imunoterapi saat ini menjadi salah satu modalitas terapi kanker selain pembedahan, radiasi, dan kemoterapi. Imunoterapi juga dianggap sebagai teknologi yang memberikan harapan.¹⁶

Imunoterapi pada kanker terutama *Immune Checkpoint Inhibitor* (ICI) telah mencapai kemajuan yang luar biasa pada praktik klinis, dengan kemampuan untuk menginduksi regresi jangka panjang pada beberapa tumor yang resisten terhadap semua pengobatan lainnya.¹⁷ *Immune checkpoint* yang paling sering menjadi target terapi saat ini adalah jalur sinyal PD-1-PD-L1.¹⁴ *Programmed cell death- ligand 1* merupakan molekul pengatur sel T yang dapat diekspresikan pada permukaan tumor dan sel imun yang menginfiltrasi tumor. Jalur PD-L1/*Programmed Cell Death-1* (PD-1) telah terbukti penting dalam perkembangan kanker. *Programmed cell death-ligand 1* sering ditemukan diekspresikan secara berlebihan pada sel kanker. *Programmed cell death ligand-1* yang berikatan dengan PD-1 dapat

menghambat aktivasi limfosit T sitotoksik untuk menghindari respon imun inang dan mencegah pemusnahan sel tumor oleh limfosit T sitotoksik.¹⁸

Badan pengawas obat dan makanan Amerika Serikat pada tahun 2017 menyetujui pemberian pembrolizumab pada pasien dengan karsinoma urotelial invasif kandung kemih stadium lanjut atau yang telah bermetastasis yang mengalami perkembangan penyakit setelah kemoterapi yang mengandung platinum dan pada pasien yang tidak memenuhi syarat untuk diberikan kemoterapi cisplatin.¹⁶ Saat ini terdapat lima jenis inhibitor PD-1 /PD-L1 yang telah disetujui untuk pengobatan karsinoma urotelial kandung kemih stadium lanjut atau yang telah bermetastasis.¹⁹

Skrining pasien yang mendapat manfaat dari inhibitor PD-1/PD-L1 saat ini terutama bergantung pada deteksi ekspresi protein PD-L1 dalam pemeriksaan imunohistokimia. Badan pengawas obat dan makanan Amerika Serikat telah menyetujui empat pemeriksaan imunohistokimia yang menggunakan antibodi monoklonal diagnostik yaitu 22C3, 28-8, SP142, dan SP263 untuk mendeteksi ekspresi PD-L1 dan membantu aplikasi klinis untuk pemberian obat yang sesuai.²⁰ Pemeriksaan imunohistokimia PD-L1 22C3 digunakan untuk mengidentifikasi pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih yang akan diobati dengan pembrolizumab.²¹

Ekspresi berlebih PD-L1 dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk pada beberapa jenis kanker. Penelitian Yaoan wen *et al.* menunjukkan bahwa ekspresi positif PD-L1 secara statistik dikaitkan dengan kelangsungan hidup keseluruhan dan kelangsungan hidup bebas penyakit yang lebih buruk pada pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih. Ekspresi PD-L1 positif juga berkorelasi dengan

stadium T patologis karsinoma urotelial invasif kandung kemih yang lebih buruk.²² Peningkatan ekspresi PD-L1 juga berkaitan dengan parameter klinikopatologis karsinoma urotelial invasif kandung kemih yang lebih agresif.¹⁸

Penelitian lain menemukan bahwa ekspresi PD-L1 tidak memiliki korelasi dengan prognosis pada karsinoma urotelial invasif kandung kemih.²² Penelitian Syaebani *et al.* (2021) di RS Sardjito Yogyakarta juga melaporkan bahwa ekspresi PD-L1 tidak berhubungan dengan invasi otot dan metastasis ke kelenjar getah bening.²³ Penelitian Nabhani *et al.* (2022) juga melaporkan bahwa ekspresi PD-L1 tidak berhubungan dengan stadium patologis.²⁴

Berdasarkan kajian permasalahan di atas, maka perlu untuk menganalisis hubungan antara PD-L1 dengan faktor prognostik pada karsinoma urotelial invasif kandung kemih yaitu kedalaman invasi dan *grading*. 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 kedalaman invasi dan *grading* pada karsinoma urotelial invasif kandung kemih.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut “Apakah terdapat hubungan ekspresi PD-L1 dengan kedalaman invasi dan *grading* karsinoma urotelial invasif kandung kemih di RSUP Dr. M. Djamil Padang?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan ekspresi PD-L1 dengan kedalaman invasi dan *grading* karsinoma urotelial invasif kandung kemih di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan kedalaman invasi pada karsinoma urotelial invasif kandung kemih.
3. Mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan *grading* pada karsinoma urotelial invasif kandung kemih.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

1. Menambah pengetahuan tentang hubungan ekspresi PD-L1 dengan kedalaman invasi dan *grading* karsinoma urotelial invasif kandung kemih.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi PD-L1 pada karsinoma urotelial invasif kandung kemih.

1.4.2 Manfaat untuk Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam pilihan terapi untuk pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih.

1.4.3 Manfaat untuk Institusi

1. Menjadi data penelitian mengenai ekspresi PD-L1 pada karsinoma urotelial invasif kandung kemih di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr.M. Djamil Padang.
2. Pemeriksaan imunohistokimia PD-L1 diharapkan bisa menjadi pemeriksaan rutin pada pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih 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.

