

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumor epitel timus adalah keganasan yang paling umum pada mediastinum, namun angka kejadian cukup langka.¹² Tumor tersering dari jenis ini adalah timoma dan karsinoma timus.^{3,4,5} Timoma memiliki variasi histologi yang luas dan cenderung memiliki sifat biologik pertumbuhan lebih lambat dibanding karsinoma timus. Sementara itu karsinoma timus merupakan tumor ganas yang berasal dari epitel timus bersifat lebih agresif, invasif dengan angka kekambuhan yang lebih tinggi dibanding timoma. Karsinoma timus memiliki berbagai subtype dengan varian histologis dan yang paling sering adalah karsinoma sel skuamosa.^{4,5,6}

Angka kejadian tumor epitel timus berkisar antara 1,3-3,2 per 1 juta penduduk pertahun.⁷ Timoma adalah jenis yang paling sering ditemukan, dengan angka kejadian tahunan antara 1,3–2,6 per 1 juta penduduk.⁸ Penelitian *National Cancer Institute* (NCI) Amerika Serikat oleh Engels *et al.* menunjukkan insiden timoma di Amerika Serikat sekitar 1,3-1,5 per 1 juta penduduk.^{9,10} Data *Netherlands National Pathological Archives* melaporkan angka kejadian timoma berkisar 2,2-2,6 per 1 juta penduduk pertahun.¹⁰ Data epidemiologi karsinoma timus lebih jarang dilaporkan. Penelitian Gerber *et al.* (2024) melaporkan insiden karsinoma timus lebih jarang dibanding timoma pada usia > 20 tahun di Amerika Serikat dan Jerman dengan angka kejadian hanya 0,42 per 1 juta penduduk pertahun.¹¹

Informasi terpusat mengenai insiden tumor epitel timus skala regional Asia belum tersedia dengan baik. Insiden timoma lebih tinggi pada populasi Asia-Pasifik berkulit hitam dan diduga adanya peran faktor genetik.¹⁰ Penelitian *Korean Central Cancer Registry* (2022) melaporkan dari 5812 pasien tumor epitel timus didapatkan angka kejadian timoma di Korea lebih tinggi dari Eropa. Angka kejadian timoma sekitar 5 per 1 juta penduduk pertahun dan karsinoma timus sekitar 3 per 1 juta penduduk pertahun. Berdasarkan jenis tumor, timoma berkisar 58,9%, karsinoma timus 38,1% serta 3% lagi berupa tumor lainnya.¹²

Data kanker nasional Indonesia belum tercatat secara komprehensif dan hanya tersedia dalam bentuk laporan insiden per rumah sakit. Berdasarkan data Riskesdas 2013, terdapat 10 kasus tumor regio timus (0,2%) dari 4915 kasus kanker baru di RSCM Jakarta selama tahun 2013.⁴ Penelitian Vianney *et al.* (2021) selama 5 tahun rentang 2014-2018 hanya ditemukan 32 kasus timoma. Kasus ditemukan pada usia

dewasa dengan rerata usia 52 tahun dan jarang ditemukan pada usia < 25 tahun.¹³

Gejala klinis tumor epitel timus sebagian besar tidak khas. Sebagian besar pasien tidak menunjukkan gejala yang spesifik dan sering kali ditemukan secara kebetulan. Keluhan sering timbul akibat adanya kompresi massa tumor pada struktur anatomi di sekitarnya serta adanya gejala sindrom paraneoplastik dan penyakit autoimun. Miastenia gravis sering muncul pada timoma dibandingkan pada karsinoma timus.^{14,15} Tartarone *et al.* pada tahun 2023 melaporkan sekitar 30% timoma memiliki gejala autoimun berupa miastenia gravis.¹⁶ Studi Vianney *et al.* di Jakarta melaporkan miastenia gravis dengan timoma ditemukan pada 37,5% (12/32) kasus dan hampir separuh diantaranya ditemukan pada timoma tipe B.¹³

Timoma dan karsinoma timus memiliki karakteristik morfologi yang beragam. Tumor epitel timus merupakan tumor yang sering terabaikan.¹ Tumor ini sukar didiagnosis karena tergolong jenis tumor yang jarang, sampel sering berasal hanya dari biopsi kecil, dan tingginya tingkat variabilitas interpretasi antar pengamat.^{9,17} Faktor lain yang mempengaruhi tumor ini terabaikan karena kurang berpengalaman dalam mendiagnosis serta kesulitan dalam membedakan fitur histopatologis.¹⁸

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2021 melakukan klasifikasi ulang jenis histopatologi tumor epitel timus yang terdiri atas timoma dan karsinoma timus. Pedoman WHO 2021, terdapat 6 jenis histopatologis tumor epitel timus yaitu timoma tipe A, timoma tipe AB, timoma tipe B1, timoma tipe B2, timoma tipe B3 dan karsinoma timus. Semua jenis timoma memiliki potensi ganas, karena memiliki potensi invasi dan metastasis.^{17,19}

Stadium Masaoka-Koga adalah faktor prognostik paling relevan untuk kelangsungan hidup secara keseluruhan pada timoma dan karsinoma timus. Stadium Masaoka Koga pasien tumor epitel timus di RSUP Dr. Hasan Sadikin periode 2011-2016 ditemukan stadium klinis terbanyak stadium III sekitar 37,5%.²⁰ Stadium lanjut berhubungan dengan tingginya angka kekambuhan regional timoma serta prognosis yang lebih jelek.^{21,22}

Tumor epitel timus merupakan masalah kesehatan di Indonesia karena sebagian besar pasien datang dengan stadium klinis lanjut.²³ Kondisi stadium lanjut membuat tumor menjadi *unresectable* dan hanya bisa diobati dengan kemoradiasi, sehingga cenderung mengalami kekambuhan dan memiliki prognosis buruk.²⁴ Tumor epitel timus juga menghadapi tantangan pilihan terapi yang terbatas dengan hasil yang belum sepenuhnya memuaskan.¹⁶

Penatalaksanaan tumor epitel timus memerlukan pendekatan yang bersifat multidisiplin.^{16,25} Inovasi imunoterapi yang sedang dikembangkan saat ini adalah untuk mendapatkan metode pengobatan yang lebih efektif.¹⁶ Imunoterapi terkini dalam tahap penelitian adalah *immune checkpoint inhibitor* (ICI) jalur sinyal *Programmed cell death 1* (PD-1) / *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1). Imunoterapi telah mengubah paradigma dalam pengobatan kanker.²⁶ Sebagian besar pasien tumor epitel timus mengekspresikan PD-L1.²⁷ Pemeriksaan ekspresi PD-L1 pada tumor epitel timus dan nilai signifikansi klinikopatologis sangat diperlukan. Semakin tinggi stadium Masaoka-Koga berbanding lurus dengan peningkatan ekspresi PD-L1 pada pemeriksaan imunohistokimia.²⁴

Ekspresi PD-L1 memiliki peranan penting dalam menentukan prognostik dan pilihan terapeutik pada banyak jenis tumor, termasuk tumor epitel tumor.¹⁹ Ekspresi PD-L1 berhubungan dengan jenis histopatologis dan stadium Masaoka-Koga tumor epitel timus.^{24,27} Ekspresi biomarka PD-L1 berpengaruh signifikan terhadap efektivitas imunoterapi pada tumor epitel timus. Ekspresi PD-L1 tinggi didefinisikan sebagai pewarnaan positif pada > 50% sel tumor, telah berkorelasi dengan respons yang baik terhadap terapi anti PD-L1 dibandingkan dengan ekspresi PD-L1 rendah. Korelasi ini telah dianalisis dalam dua uji coba fase II independen, yang menunjukkan bahwa ekspresi PD-L1 berfungsi sebagai biomarka prediktif respons terapi pada pasien.^{23,28} Penelitian Weissferdt *et al.* dari subjek 76 timoma dan 24 karsinoma timus mengungkapkan nilai ekspresi positif untuk PD-L1 pada timoma dan karsinoma timus masing-masing adalah 64% dan 54%.²⁹ Literatur lain menyatakan timoma tipe B3 dan karsinoma timus menunjukkan ekspresi PD-L1 lebih tinggi dibandingkan dengan jenis histopatologi lain.³⁰

Ekspresi PD-L1 secara signifikan berhubungan dengan stadium tumor. Stadium lanjut (stadium Masaoka-Koga III-IV) menunjukkan ekspresi PD-L1 lebih tinggi dibanding dengan stadium awal (I-II).^{30,31} Level ekspresi PD-L1 tinggi terdapat pada timoma tipe B2/B3 dan karsinoma timus, sedangkan nilai ekspresi PD-L1 lebih rendah pada timoma tipe A/AB/B1 dibanding timoma tipe B2/B3.³²

Penilaian ekspresi PD-L1 pada sel tumor epitel timus dan organ lain dideteksi dengan pewarnaan imunohistokimia. Badan pengawas obat dan makanan (FDA) Amerika Serikat telah memberikan persetujuan empat pengujian imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal diagnostik, yaitu 22C3, 28-8, SP142, dan SP263 untuk mendeteksi ekspresi PD-L1 dan mendukung aplikasi klinis pemberian terapi

yang tepat.³³ Pemeriksaan imunohistokimia PD-L1 28-8 digunakan untuk mengidentifikasi pasien tumor epitel timus yang akan diobati dengan nivolumab.³⁴

Berdasarkan kajian permasalahan diatas, maka perlu untuk menganalisis hubungan antara ekspresi PD-L1 dengan jenis histopatologi dan stadium Masaoka-Koga tumor epitel timus. Penelitian terkait hal ini masih sedikit dilakukan dengan hasil masih kontroversial. Oleh sebab itu, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan ekspresi PD-L1 dengan jenis histopatologi dan stadium Masaoka-Koga tumor epitel timus.

1.2 Rumusan Masalah

"Apakah terdapat hubungan ekspresi PD-L1 dengan jenis histopatologi dan stadium Masaoka-Koga tumor epitel timus?"

1.3 Tujuan Penulisan

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan ekspresi PD-L1 dengan jenis histopatologi dan stadium Masaoka-Koga tumor epitel timus di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien tumor epitel timus di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan jenis histopatologi tumor epitel timus di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan stadium Masaoka-Koga tumor epitel timus di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Peneliti

1. Menambah pengetahuan tentang hubungan ekspresi PD-L1 dengan jenis histopatologi dan stadium Masaoka Koga tumor epitel timus.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi PD-L1 pada tumor epitel timus.

1.4.2 Manfaat untuk Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi masukan bagi klinisi dalam pemilihan

terapi pada pasien tumor epitel timus stadium lanjut.

1.4.3 Manfaat untuk Institusi

1. Menjadi data penelitian mengenai ekspresi PD-L1 pada tumor epitel timus di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Pemeriksaan PD-L1 diharapkan bisa menjadi pemeriksaan rutin pada pasien tumor epitel timus stadium lanjut di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4.4 Manfaat untuk Pasien dan Masukan bagi Asuransi

Penelitian ini bisa menjadi masukan bagi pihak terkait dalam hal penyediaan obat anti- PD-L1 sehingga bisa ditanggung oleh asuransi

