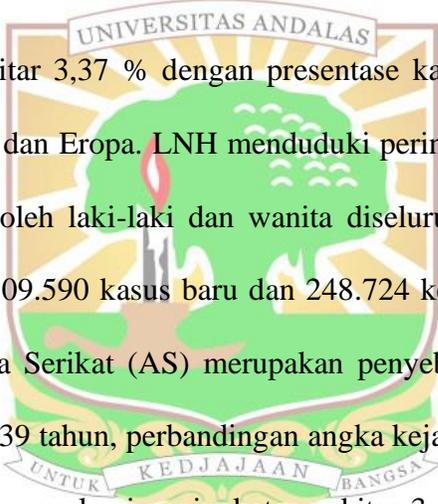


BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Limfoma Non Hodgkin (LNH) merupakan sekumpulan besar keganasan primer kelenjar getah bening dan jaringan limfoid ekstra nodal, yang dapat berasal dari limfosit B, limfosit T, dan sel NK, yang berada dalam sistem limfe yang sangat heterogen, baik tipe histologis, gejala, perjalanan klinis, respon terhadap pengobatan, maupun prognosis.¹



Insiden LNH sekitar 3,37 % dengan presentase kasus terbanyak di wilayah Amerika utara, Australia dan Eropa. LNH menduduki peringkat ke 10 dan 12 kanker terbanyak yang dialami oleh laki-laki dan wanita diseluruh dunia dengan estimasi angka kejadian sebesar 509.590 kasus baru dan 248.724 kematian pada tahun 2018. Insiden LNH di Amerika Serikat (AS) merupakan penyebab kematian utama pada kanker pada pria usia 20-39 tahun, perbandingan angka kejadian pada pria dan wanita 2:1. Insiden LNH terus mengalami peningkatan sekitar 3,4 % setiap tahunnya. *The American Cancer Society* memperkirakan kejadian LNH telah meningkat secara dramatis, saat ini berada di peringkat kelima dalam kematian akibat kanker di AS. Kejadian tahunan LNH pada tahun 2018 adalah 14,8 kasus per 100.000 orang, dan sekitar 66.120 kasus baru LNH pada tahun 2018, yang mewakili masing-masing 5 % dan 4 % dari semua jenis kanker pada pria dan wanita.^{2,3}

Data dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013 mencatat prevalensi kejadian LNH sebesar 0,06 per 1000 orang dengan Jawa Barat sebagai daerah dengan

angka insiden tertinggi, sedangkan estimasi kejadian limfoma di Sumatera Barat sebanyak 453 orang dengan jumlah insiden sebanyak 75 kasus pertahun. Data RSUP M.Djamil 2016-2017 menunjukkan 75 pasien limfoma dari total 602 orang pasien yang melakukan kemoterapi. Limfoma Non Hodgkin menduduki peringkat ke 6 kanker terbanyak di Indonesia, Badan Koordinasi Nasional Hematologi Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia (BAKORNAS HOMPEDIN) menyatakan, insiden limfoma lebih tinggi dari leukemia dan menduduki peringkat ketiga kanker yang tumbuh paling cepat setelah leukemia dan kanker paru.^{4,5,6,7}

Etiologi LNH sebagian besar tidak diketahui, namun beberapa faktor diketahui berhubungan dengan terjadinya LNH diantaranya infeksi *Ebstein Barr Virus* (EBV), *Human T-leukemia Virus-I* (HTLV-I), penyakit autoimun dan defisiensi imun. Berdasarkan klasifikasi *Revised American European Lymphoma* (REAL) neoplasma limfoid Sel B dapat berupa Limfoma folikuler, Limfoma sel Mantel, DLBCL dan Limfoma Burkitt.^{3,5}



Diffuse large B-Cell lymphoma (DLBCL) merupakan jenis Limfoma malignum non Hodgkin yang ditandai dengan proliferasi yang tidak terkendali dari sel B dan merupakan jenis LNH yang paling sering terjadi sekitar 30% dari semua kasus yang didiagnosis dan 80% dari limfoma yang agresif dengan tingkat proliferasi yang tinggi. Salah satu penanda proliferasi adalah protein Ki-67 yang digunakan untuk menentukan tingkat proliferasi sel, Ki-67 diekspresikan dalam berbagai fase aktif siklus sel baik siklus G1, S, G2 dan mitosis yang akan sebanding dengan proses proliferasi sel tumor yang semakin banyak. Penelitian oleh Xie (2017) menunjukkan

terjadinya peningkatan kadar Ki-67 berhubungan dengan tingginya angka perburukan dari prognosis limfoma non Hodgkin. Pelabelan Ki-67 dapat mengklasifikasikan gradasi proliferasi sel tumor dengan pembagian *low* ($Ki-67 \leq 15\%$), *intermediate* ($Ki-67 : 16-30\%$) dan *high* ($Ki-67 > 30\%$). Penelitian oleh Rahimi (2020) pada pasien dengan DLBCL persentase Ki67 berada antara 60-90 %, sehingga termasuk jenis kanker dengan proliferasi yang sangat tinggi.^{8,10,11}

Proses proliferasi DLBCL dipengaruhi oleh tiga jalur transduksi sinyal yang terdiri dari *phosphatidylinositol 3-kinase /mammalian target of rapamycin* (PI3K/mTOR), *kinase reseptor sel-B/spleen tirosin kinase* (BCR/Syk), dan *protein kinase C-beta* (PKC- β). Pengaktifan jalur ini menyebabkan peningkatan proliferasi sel, survival sel serta angiogenesis.¹²

Fokus utama tatalaksana DLBCL saat ini adalah penghambatan dari proses proliferasi dan transduksi sinyal. Kemoterapi telah menjadi andalan utama untuk pengobatan LNH sejak pengembangan mustard nitrogen pada 1940-an. Kemoterapi kombinasi dengan target proliferasi dari sel limfoma yang sering digunakan dalam pengobatan LNH yang terbukti efektif adalah CHOP (*cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone*). Penelitian Dong L *et al* (2016) menunjukkan regimen CHOP merupakan standar terapi pasien LNH dimana *5-year Overall Survival rate* (OS) 30-40 %, walaupun pasien LNH yang telah menjalani kemoterapi dengan regimen CHOP akan mencapai respon komplit sekitar 40-50 % tetapi akan mengalami relaps sekitar 3 tahun ke depan dengan *Overall Survival Rate* (OS) sekitar 30-40 %.^{12,13,14}

Perkembangan terapi LNH selain menggunakan kemoterapi konvensional, saat ini menggunakan terapi target antibodimonoklonal rituximab. Tidak seperti kemoterapi yang bekerja secara kurang spesifik, terapi antibodi monoklonal rituximab ditujukan spesifik untuk antigen CD20 yang diekspresikan oleh semua sel limfosit B. Pemberian regimen terapi kombinasi RCHOP secara signifikan lebih baik bila dibandingkan dengan pemberian regimen CHOP dengan *respon rate* 94 % banding 75 % serta remisi komplit sebesar 24 % banding 7 %. Berdasarkan *Group d'Etude des Lymphomas del'Adulte* (GELA) report 5 years OS yaitu 58% pada pasien yang mendapat regimen R-CHOP bila dibandingkan dengan pasien yang mendapat regimen CHOP yaitu 45%, penambahan rituximab telah membawa efek yang baik pada pasien LNH, namun 40 % pasien dengan LNH terutama tipe DLBCL mengalami kejadian relaps, Data lain menyebutkan bahwa pada pasien LNH relaps setelah pemberian agen rituximab, sekitar 60 % akan gagal mencapai respon parsial atau respon lengkap dimana disebabkan adanya resistensi terhadap rituximab sehingga saat ini terapi pada pasien LNH terus mengalami perkembangan.^{15,16,17}

Sepuluh tahun terakhir terjadi perkembangan penelitian pada limfoma yang berkaitan dengan penghambatan jalur transduksi sinyal untuk terapi terkini pada limfoma yang terdiri atas 3 jalur yang terlibat yaitu jalur reseptor sel T, reseptor sel B, dan jalur *tirosin kinase reseptor*. Fokus utama saat ini ada pada jalur reseptor sel B. Jalur ini mengandung tiga komponen hulu yaitu *phosphatidylinositol 3 – kinase* (PI3K), Akt, dan *mamalian target of rapamycin* (MTOR) sehingga juga disebut sebagai jalur PI3K /Akt/mTOR.¹⁸

Peran jalur PI3K/pAkt/pMTOR dalam meregulasi pertumbuhan dan kesintasan sel tumor pada limfoma memungkinkan dikembangkannya terapi inhibitor. Saat ini, *Food and Drug Administration* telah menyetujui tiga jenis inhibitor pPI3K yaitu idelalisib, copanlisib, dan duvelisib. Kombinasi inhibitor ini dengan rituximab menghasilkan laju respon keseluruhan 81 % dengan kelangsungan hidup keseluruhan selama satu tahun sebesar 92 %, namun manfaat ini dihambat oleh efek samping yang buruk seperti hepatitis, colitis, dan pneumonitis. Penelitian oleh Dreyling *et al* (2017) menyatakan pemberian terapi *PI3K inhibitor* copanlisib didapatkan angka *Overall Response Rate* (ORR) pada 21 pasien DLBCL adalah 6,7 % dan hanya 3 pasien yang mengalami parsial respon, sehingga saat ini terapi limfoma pada tipe DLBCL terus mengalami perkembangan.^{18,19,20}

Imunoterapi saat ini telah menjadi paradigma baru pada tatalaksana pasien dengan Limfoma non hodgkin, terutama pembatasan *checkpoint* dari aksis PD1 dan PD-L1 yang berperan dalam proses apoptosis. *Programmed death protein 1* (PD-1), yang dikenal dengan CD279, adalah salah satu imun *checkpoint* dan merupakan reseptor sel permukaan yang penting dalam regulasi sistem imun yang terdapat dipermukaan sel T aktif.^{21,22}

Perkembangan sel kanker terdiri atas proses eliminasi, equilibrium, dan *escape fase*. Pada fase eliminasi, sistem imun mendeteksi dan menghancurkan sel-sel ganas sebelum tumor terlihat secara klinis. Beberapa sel kanker yang berhasil bertahan dari kerusakan sistem imun memasuki fase equilibrium. Sel-sel kanker ini mengalami perubahan genetik dan epigenetik, mulai mengekspresikan beberapa

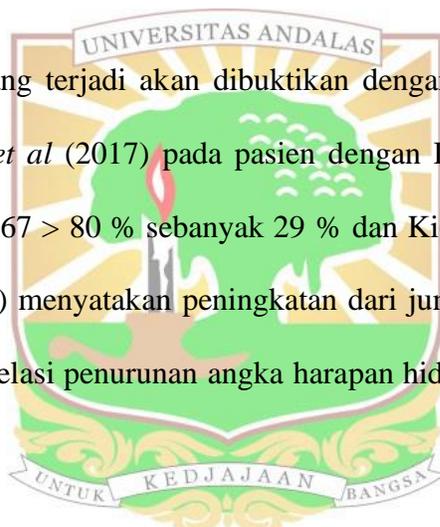
molekul immunosupresif (PD-L1, PD-L2, CD86, CD80, dll.) dan menjadi resisten terhadap pengenalan sistem imun.^{21,22}

Ikatan PD1 dengan PD-L1 menyebabkan disregulasi pada sel imun efektor berupa penurunan apoptosis dari sel T, yang akhirnya terjadi kegagalan respon dari sel T untuk menghambat proses proliferasi yang tidak terkendali pada DLBCL, hal ini telah diteliti secara luas sebagai mekanisme dari sel tumor padat untuk menghindari sistem imun, ekspresi PD-L1 akan diinterpretasikan berdasarkan *tumor proportion score* (TPS) yaitu kemampuan sel tumor untuk menunjukkan pewarnaan jaringan yang dinilai dengan persentase.²³

Penghambatan PD-1/PD-L1 dalam beberapa tahun terakhir, telah menarik banyak perhatian dalam onkoterapi yaitu penghambat interaksi reseptor-ligan antara PD-1 dan PD-L1 yang terlibat dalam regulasi negatif sel T dalam hal aktivasi dan toleransi perifer selama respon imun oleh sel-sel kanker. Penghambatan PD-1 atau PD-L1 telah terbukti bermanfaat dalam onkoterapi. Anti PD-L1 telah dipakai pada jenis kanker seperti Kanker Paru, Kanker Payudara dan *Renal Cell Carcinoma* dan didapatkan perbaikan *overall survival* pada pasien. Lima obat anti-PD-1 / PD-L1 telah menerima persetujuan dari *Food Drug Association* (FDA) sampai saat ini, termasuk obat anti-PD-1 seperti Pembrolizumab dan Nivolumab serta obat anti-PD-L1 seperti Atezolizumab, Avelumab dan Durvalumab. Pada pasien Limfoma sampai saat ini telah menjalani uji phase II dengan *overall survival* 10,7 bulan pada 11 pasien yang diberikan pengobatan anti PD1/ PD-L1.^{24,81}

Aktivitas PD-L1 pada limfoma non Hodgkin terutama DLBCL sudah banyak ditemukan, menurut penelitian Laurent *et al* (2015) ditemukan PD-L1 dengan nilai 61 %, hal ini juga diperkuat dengan penelitian yang dilakukan Kwon *et al* (2016) menemukan nilai 61,1 % PD-L1 pada pasien dengan DLBCL. Penelitian yang dilakukan oleh Song (2017) menyatakan penyebab tingginya angka PD-L1 pada DLBCL disebabkan oleh faktor genetik yaitu perubahan struktur dari 9p24.1, faktor infeksi EBV dan disregulasi dari sitokin inflamasi akibat aktivasi dari aktivasi jalur JAK/STAT.^{25,26,27}

Proliferasi sel yang terjadi akan dibuktikan dengan perbedaan ekspresi dari Ki-67. Penelitian Xing *et al* (2017) pada pasien dengan DLBCL didapatkan angka positif PD-L1 dengan Ki67 > 80 % sebanyak 29 % dan Ki67 <80 % sebanyak 71 %. Penelitian Rossile (2014) menyatakan peningkatan dari jumlah PD-L1 pada DLBCL pasien menunjukkan korelasi penurunan angka harapan hidup selama 3 tahun dari 76 % menjadi 89 %.^{28,57}



Tingginya angka relaps setelah kemoterapi konvensional yang hanya terfokus pada proliferasi sel dan perkembangan penelitian yang menunjukkan tingginya ekspresi PD-L1 pada limfoma malignum non Hodgkin terutama DLBCL sehingga terjadinya proses penghindaran dari respon imun, yang dapat mempengaruhi dari proses proliferasi dari sel, sehingga penentuan ekspresi PD-L1 dapat dikembangkan untuk menjadi imunoterapi pada LNH terutama yang memiliki tingkat proliferasi sel tertinggi yaitu DLBCL.

Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik meneliti perbedaan ekspresi PD-L1 pada berbagai gradasi proliferasi sel pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan ekspresi *Programmed Death Ligand-1* pada berbagai gradasi proliferasi *Diffuse Large B Cell Lymphoma* ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui perbedaan ekspresi *Programmed Death Ligand-1* pada berbagai gradasi proliferasi sel *Diffuse Large B Cell Lymphoma*

1.3.2. Tujuan Khusus adalah:

1. Mengetahui ekspresi *Programmed Death Ligand-1* pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma*
2. Mengetahui berbagai gradasi proliferasi sel berdasarkan ekspresi Ki-67 pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma*
3. Mengetahui perbedaan ekspresi *Programmed Death Ligand-1* berdasarkan gradasi proliferasi *low*, *intermediate* dan *high* pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma*

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang perbedaan ekspresi *Programmed Death Ligand-1* pada berbagai gradasi proliferasi *Diffuse Large B Cell Lymphoma*.

2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk penelitian perihal ekspresi *Programmed Death Ligand-1* dalam menilai progresifitas proliferasi penyakit dan sebagai biomarker evaluasi prognostik pada pasien *Diffuse Large B Cell Lymphoma*.
3. Penelitian ini diharapkan dapat sebagai dasar untuk penelitian uji klinik *Programmed Death Ligand-1 inhibitor* sebagai imunoterapi pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma*.

