

Hubungan Ekspresi PD-L1 dengan Derajat Diferensiasi dan Densitas Til di Stroma pada Karsinoma Ovarium Serosum

Valencia¹, Asri A.¹, Nizar,R.Z.¹

¹Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

Email: valencia.rendri@gmail.com

Abstrak

Pendahuluan: Karsinoma ovarium merupakan keganasan terbanyak ke-8 pada perempuan di dunia. Karsinoma ovarium serosum merupakan keganasan ginekologi yang paling mematikan dengan perjalanan penyakit yang berbeda antara masing-masing *grade*. Diduga perbedaan ini disebabkan oleh adanya faktor prognostik lain yang memengaruhi luaran penyakit. Salah satu yang memengaruhi luaran penyakit adalah respon imun. Banyak efektor imun yang mendukung perkembangan tumor dan blokade efektor imun yang menimbulkan destruksi imun. Sel tumor dapat lolos dari pengenalan sel imun dan menekan aktivitas antitumor yang dimediasi sel-T sehingga mendorong pertumbuhan tumor dan metastasis melalui modulasi *immune checkpoint* termasuk *programmed death ligand-1* (PD-L1). **Tujuan penelitian:** Mengetahui karakteristik dan hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi dan densitas *tumor infiltrating lymphocyte* (TIL) di stroma pada karsinoma ovarium serosum. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian ini adalah kasus karsinoma ovarium serosum dari 3 laboratorium Patologi Anatomi di kota Padang tahun 2019-2020 sebanyak 45 kasus. Derajat diferensiasi dinilai berdasarkan grading WHO 2020 dan densitas TIL dinilai berdasarkan rekomendasi *The International TILs Working Group*. Dilakukan pulasan imunohistokimia untuk melihat ekspresi PD-L1. Analisis bivariat menggunakan uji *Chi Square* dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna. **Hasil:** Sebagian besar karsinoma ovarium serosum merupakan derajat diferensiasi *high grade* (82,2%) dan densitas TIL stroma yang tinggi (60%). Pada derajat diferensiasi *high grade* ekspresi PD-L1 intratumoral tinggi lebih banyak (95,7%), dibandingkan ekspresi PD-L1 rendah (68,2%). Secara statistik terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 intratumoral dengan derajat diferensiasi pada karsinoma ovarium serosum ($p=0,022$). Tidak terdapat hubungan antara ekspresi PD-L1 dengan densitas TIL di stroma. **Kesimpulan:** Semakin tinggi ekspresi PD-L1 intratumoral semakin tinggi derajat diferensiasi namun tidak terdapat hubungan antara ekspresi PD-L1 dengan densitas TIL di stroma.

Kata kunci -- Karsinoma ovarium serosum, ekspresi PD-L1, derajat diferensiasi, densitas TIL.

Abstract

Introduction: Ovarian carcinoma ranked as the eight most common cancer in women. Serous ovarian carcinoma is the gynecologic malignancy and leading cause of death which represent different clinical history between low grade and high grade. The differences due to prognostic factors which have impact on outcome. One of these factors is immune response. These factors also have an impact on the patient's tumor immunity. In the case of malignancy, tumors can escape immune cell recognition and actively suppress T-cell-mediated antitumor activity, thereby promoting tumor growth and metastasis through modulation of immune checkpoints, including programmed death ligand-1 (PD-L1). **Aims:** To evaluate characteristics of serous ovarian carcinoma and to evaluate PD-L1 expression in correlation with differentiation grade and stromal TIL density. **Method:** This research is a cross-sectional study. The research sample was 45 cases of serous ovarian carcinoma collected from three Anatomical Pathology Laboratories in Padang in 2019-2020. The degree of differentiation

was evaluated based on WHO 2020 grading, and TIL density was evaluated based on The International TIL Working Group recommendation. The expression of PD-L1 was seen by immunohistochemical staining. Bivariate statistical analysis using Fisher's Exact test with $p < 0.05$ was considered significant. **Result:** Serous ovarian carcinoma mostly with high grade differentiation (82,2%) and high TIL density (60%). In the high grade differentiation mostly with high PD-L1 intratumoral expression (95,7%). Statistical analysis showed significant correlation between PD-L1 expression of intratumoral and differentiation grade with $p = 0,002$. No correlation between PD-L1 expression and stromal TIL density. **Conclusion:** The more higher PD-L1 intratumoral expression, the more higher differentiation grade, but no correlation between PD-L1 expression with stromal TIL density.

Keywords: Serous carcinoma of the ovary, PD-L1 expression, degree of differentiation, TIL density.

I. PENDAHULUAN

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 Selama tahun 2010-2013, karsinoma ovarium merupakan kasus ke-4 terbanyak di RS Kanker Dharmais.³ 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 tersering pada perempuan di Sumatera Barat.⁴

Karsinoma ovarium serosum merupakan keganasan ginekologi yang mematikan dimana lebih dari 70% pasien datang pada stadium lanjut.⁵ Insiden karsinoma ovarium serosum *high grade* sebanyak 70% dari seluruh kasus karsinoma ovarium.⁶ 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.⁷

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.⁸ Terdapat bukti bahwa beberapa tipe karsinoma ovarium merangsang respon imun melalui peran *Tumor Infiltrating Lymphocyte* (TIL).⁹

Tumor Infiltrating Lymphocyte 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 tumor.^{6,9,10}

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%.¹¹ 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.⁹ 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.¹²

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.¹³ Selain itu, PD-L1 juga diekspresikan pada permukaan *tumor associated macrophage* (TAM), *myeloid derived suppressor cell* (MDSC), sel dendritik, sel T dan sel B.¹⁴

Upaya mengategorikan karsinoma ovarium berdasarkan pola TIL, ekspresi gen, dan

ekspresi PD-L1, menunjukkan bahwa sebagian besar karsinoma ovarium serosum *high grade* bersifat imunoreaktif.¹⁵ Sel-sel karsinoma ovarium serosum *high grade* mengekspresikan sejumlah besar PD-L1 untuk menghindari sitolitik oleh sel T aktif, yang dapat membentuk lingkungan immunosupresor 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*.¹⁴

Penelitian yang menganalisis hubungan antara PD-L1 dan densitas TIL di stroma pada karsinoma ovarium masih sedikit dan hasilnya belum konsisten. Berdasarkan uraian diatas dimana bervariasinya studi tentang PD-L1 dan densitas TIL di stroma pada karsinoma ovarium serta kaitannya dengan derajat diferensiasi maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang Hubungan Ekspresi *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1) dengan Derajat Diferensiasi dan Densitas *Tumor Infiltrating Lymphocyte* (TIL) di Stroma pada Karsinoma Ovarium Serosum.

II. METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Populasi penelitian adalah semua kasus karsinoma ovarium serosum yang telah didiagnosis di tiga laboratorium Patologi Anatomi di kota Padang yaitu Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP M. Djamil Padang dan RSI Ibnu Sina Padang tahun 2019-2020. Sampel penelitian adalah kasus karsinoma ovarium serosum yang mempunyai data lengkap meliputi umur, menjalani tindakan ooforektomi/HTSOB dan minimal ada tiga blok tumor. Pada 45 sampel yang diambil secara *simple random sampling* dilakukan reevaluasi slaid HE berupa derajat diferensiasi dan densitas TIL.

Penilaian derajat diferensiasi karsinoma ovarium serosum berdasarkan klasifikasi WHO 2020 yaitu *low grade* dan *high grade*. Kriteria karsinoma ovarium serosum *low grade* jika ukuran inti bervariasi sampai <3x ukuran inti normal. Kadang-kadang anak inti nyata di sentral dan aktivitas mitosis rendah (Indeks mitosis $\leq 12/10\text{HPF}$). Kriteria karsinoma ovarium serosum *high grade* jika inti sel atipik pada perbesaran kecil, termasuk sel *bizzare* dengan inti besar bulat-pleomorfik dengan *N/C ratio* meningkat. kromatin kasar, anak inti nyata (kadang-kadang dengan gambaran merah buah ceri). Mitosis biasanya banyak (>12 mitosis/10 HPF).⁷

Blok parafin sampel penelitian dipotong ulang untuk dilakukan pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi primer PD-L1 (Dako 22C3) dengan pengenceran 1:200 (Finetest, *antibody monoclonal*). Metode pewarnaan imunohistokimia yang digunakan adalah *Avidin Biotin Complex (ABC)*, yang dilakukan dengan prosedur manual di laboratorium Patologi Anatomi RS Sardjito, Yogyakarta.

Analisis dilakukan secara terpisah antara TIL di stroma peritumoral, TIL intraepitelial dan sel tumor. Baik sel tumor ataupun TIL dianggap sebagai imunopositif jika membran terwarnai. Mengamati dengan mikroskop ekspresi PD-L1 yang positif berupa intensitas dan proporsi warna coklat pada membran sel. Pemeriksaan dilakukan dengan aplikasi *image J* dengan melihat intensitas dan proporsi sel yang terpulas positif. Berdasarkan intensitas sel yang terpulas dibagi menjadi skor 0-3 yaitu : 0 (bila tidak ada sel yang terwarnai), 1+ (ekspresi lemah, jika jauh lebih lemah dibanding kontrol positif), 2+ (ekspresi sedang jika pewarnaan hampir sama atau mendekati kontrol positif/ sedang) dan 3+ (ekspresi kuat jika ada ekspresi yang setara atau lebih kuat dari kontrol positif). Proporsi ekspresi PD-L1 pada sel tumor atau TIL stroma dikatakan tinggi bila 5% atau lebih area sel tumor atau

TIL stroma terwarnai.¹⁴

Alat Ukur : Mikroskop cahaya binokuler Olympus BX51 dengan kamera DP 20 serta program kamera DP2-BSW dengan pembesaran 400x. Hasil Ukur : Rendah : jika skor intensitas 0 atau +1 . Terwarnai pada membran sel serta proporsi ekspresi PD-L1 pada sel tumor atau TIL stroma < 5%. Tinggi : jika skor intensitas +2 atau +3 pada membran sel serta proporsi ekspresi PD-L1 pada sel tumor atau TIL stroma \geq 5%.¹³

III. HASIL

A. KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN

Pada penelitian ini didapatkan distribusi frekuensi karakteristik karsinoma ovarium serosum yang dapat dilihat pada tabel 1.

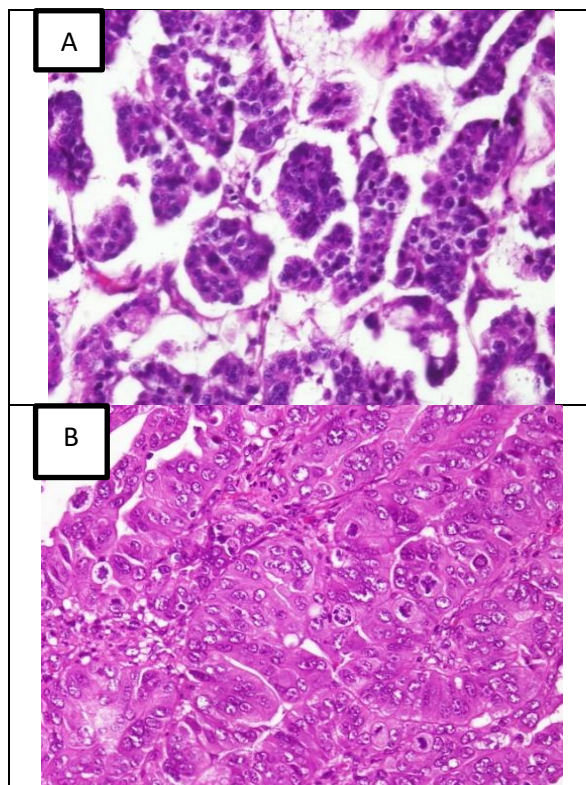
TABEL 1. KARAKTERISTIK KARSINOMA OVARIVM SEROSUM

Variabel		f(n=45)	%
Usia (Tahun)	Mean	52,9	
	< 31 tahun	0	0
	31-40 tahun	4	8,9
	41-50 tahun	15	33,3
	51-60 tahun	16	35,6
	61-70 tahun	9	20
>70	1	2,2	
Derajat Diferensiasi	<i>High grade</i>	37	82,2
	<i>Low grade</i>	8	17,8
Tumor infiltrating lymphocyte	Densitas tinggi	27	60
	Densitas rendah	18	40
Ekspresi PD-L1			
	Tinggi	23	51,1
	Rendah	22	48,9
Ekspresi PD-L1 Intra tumoral	Tinggi	30	66,7
	Rendah	16	35,6
Ekspresi PD-L1 Intra epitelial	Tinggi	29	64,4
	Rendah	16	35,6

Ekspresi PD-L1 Stroma	Rendah	15	33,3
	Tinggi	29	64,4
	Rendah	16	35,6

Pada tabel 1 terlihat bahwa kelompok usia terbanyak kasus karsinoma ovarium serosum adalah kelompok usia 51-60 tahun yaitu sebanyak 16 kasus (35,6%) dengan usia rata-rata adalah 53 tahun. Usia termuda adalah 35 tahun dan usia tertua adalah 80 tahun. Karsinoma ovarium serosum *high grade* merupakan derajat diferensiasi terbanyak yaitu sebesar 37 kasus (82,2%). Sebagian karsinoma ovarium serosum ditemukan dengan densitas TIL yang tinggi yaitu 27 kasus (60%) serta ekspresi PD-L1 intratumoral, stroma dan intra epitelial yang tinggi (51,1%, 64,4% dan 66,7%).

Gambaran mikroskopik karsinoma ovarium serosum dari hasil *review* slaid terkait derajat diferensiasi dan densitas TIL di stroma dapat dilihat pada gambar 1 dan 2.



GAMBAR 1. DERAJAT DIFERENSIASI KARSINOMA OVARIVM SEROSUM. A. KARSINOMA OVARIVM SEROSUM LOW GRADE. B. KARSINOMA OVARIVM

SEROSUM HIGH GRADE. (A&B, PEWARNAAN HE. 400X)

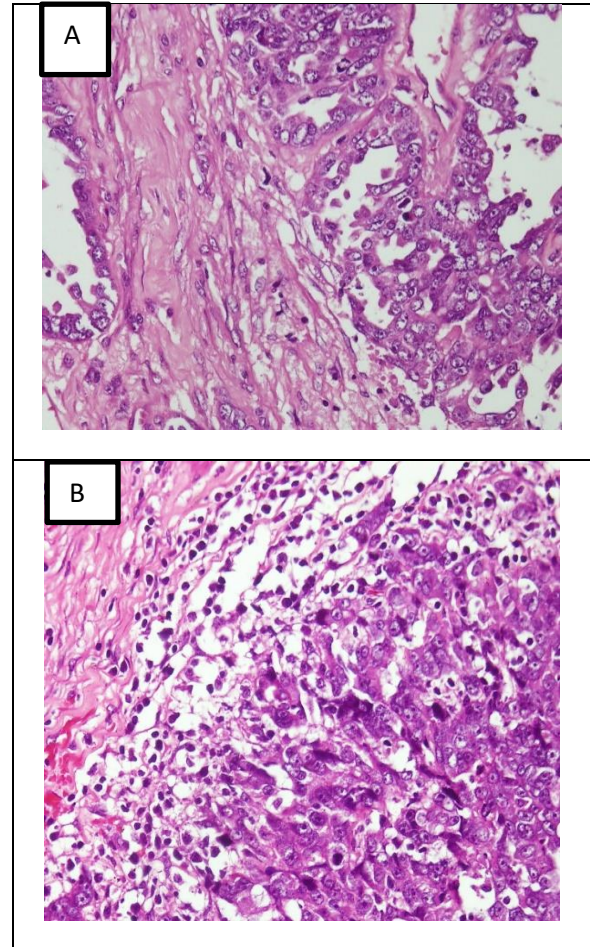
B. HUBUNGAN EKSPRESI PD-L1 DENGAN DERAJAT DIFERENSIASI PADA KARSINOMA OVARIUM SEROSUM

Hubungan ekspresi PD-L1 dengan derajat diferensiasi pada karsinoma ovarium serosum dapat dilihat pada tabel 2.

TABEL 2. HUBUNGAN EKSPRESI PD-L1 DENGAN DERAJAT DIFERENSIASI PADA KARSINOMA OVARIUM SEROSUM

Karakterist	Derajat Diferensiasi				Total	P -value
	High grade		Low grade			
	f	%	f	%		
Ekspresi PD-L1 Intra tumoral						
Tinggi	22	95,7	1	4,3	23	100
Rendah	15	68,2	7	31,8	22	100
Ekspresi PD-L1 Stroma						
Tinggi	26	89,768	3	10,3	29	100
Rendah	11	,8	5	31,2	16	100
Ekspresi PD-L1 Intra Epitelial						
Tinggi	27	90	3	10	30	100
Rendah	10	66,7	5	33,3	15	100

Pada Tabel 2 terlihat bahwa pada derajat diferensiasi *high grade*, ekspresi PD-L1 intratumoral tinggi lebih banyak (95,7%), dibandingkan ekspresi PD-L1 rendah (68,2%). Secara statistik terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 intratumoral dengan derajat diferensiasi pada karsinoma ovarium serosum ($p=0,022$), namun tidak ada hubungan antara ekspresi PD-L1 di stroma dan intraepitelial dengan derajat diferensiasi tumor. Hasil pewarnaan imunohistokimia PD-L1 dapat dilihat pada gambar 3.

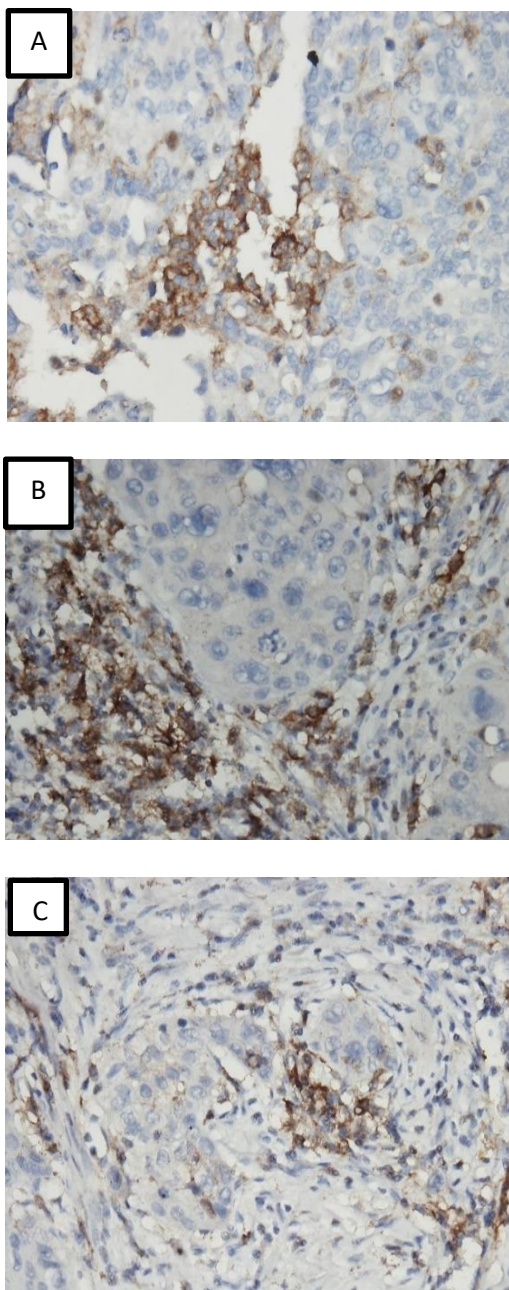


GAMBAR 2. DENSITAS TIL DI STROMA. A. DENSITAS TIL RENDAH DI STROMA B. DENSITAS TIL TINGGI DI STROMA. (A&B, PEWARNAAN HE. 400X)

C. HUBUNGAN EKSPRESI PD-L1 DENGAN DENSITAS TIL DI STROMA PADA KARSINOMA OVARIUM SEROSUM

Hubungan ekspresi PD-L1 dengan densitas TIL di stroma pada karsinoma ovarium serosum dapat dilihat pada tabel 3.

Pada Tabel 3 terlihat bahwa pada densitas TIL stroma rendah, ekspresi PD-L1 intra tumoral, stroma dan intraepitelial tinggi lebih sedikit (30,4%, 31%, 33,3%) dibandingkan ekspresi PD-L1 intra tumoral, stroma dan intraepitelial rendah (50%, 56,2%, 53,3%).



GAMBAR 3. GAMBARAN EKSPRESI PD-L1 TINGGI PADA KARSINOMA OVARIUM SEROSUM. A. EKSPRESI PD-L1 TINGGI INTRATUMORAL B. EKSPRESI PD-L1 TINGGI DI STROMA. C. EKSPRESI PD-L1 TINGGI INTRAEPITELIAL (A-C, PEWARNAAN HE. 400X)

Secara statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 intratumoral, stroma dan intra epitelial dengan densitas TIL di stroma pada karsinoma ovarium serosum.

IV. PEMBAHASAN

A. KARAKTERISTIK KARSINOMA OVARIUM SEROSUM

Penelitian ini mendapatkan usia rata-rata pasien adalah 53 tahun dengan rentang usia antara 35-80 tahun. Kelompok usia terbanyak karsinoma ovarium serosum adalah usia 51-60 tahun yaitu 35,6% sedangkan kelompok usia terendah adalah usia >70 tahun yaitu 2,2%. Goulding dkk. melaporkan bahwa usia rata-rata karsinoma ovarium serosum saat didiagnosis adalah 56 tahun. Insiden karsinoma ovarium ini terbanyak pada usia perimenopause yang dihubungkan dengan peran hormonal dalam patogenesis.¹⁶

Proporsi umur terbanyak pada penelitian ini pada dekade ke-6 sebanyak 35,6% selanjutnya dekade ke-5 sebanyak 33,3%. Sedikit berbeda dengan hasil penelitian Oktari dkk. pada kelompok karsinoma ovarium serosum banyak menemukan pada dekade ke-5 yaitu 35%, selanjutnya dekade ke-6 sebanyak 30%.¹⁷

Penelitian ini mendapatkan derajat diferensiasi tumor terbanyak adalah karsinoma ovarium serosum *high grade* yaitu 37 kasus (82,2%). Sebagai pembandingan, penelitian James dkk. dari total 337 sampel karsinoma ovarium serosum mendapatkan bahwa 93,1% sampel merupakan karsinoma ovarium serosum *high grade*.¹²

Terkait densitas TIL di stroma pada karsinoma ovarium serosum, penelitian ini mendapatkan sampel paling banyak masuk kategori TIL densitas tinggi, yaitu sebanyak 27 kasus (60%). Sementara penelitian James dkk. mendapatkan 32,3% yang masuk kategori TIL stroma densitas tinggi pada karsinoma ovarium serosum. Penelitian Hwang C dkk. bahkan mendapatkan persentase yang lebih rendah lagi, yaitu sebanyak 23% yang masuk kategori TIL

stroma densitas tinggi pada karsinoma ovarium serosum, dari total 145 sampel.^{12,18}

TABEL 3. HUBUNGAN EKSPRESI PD-L1 DENGAN DENSITAS TIL DI STROMA PADA KARSINOMA OVARIUM SEROSUM

Karakteristik	Densitas TIL Stroma				Total		p
	Rendah		Tinggi		f	%	
	f	%	f	%			
Eksresi PD-L1 Intra tumoral							0,1
- Tinggi	7	30,4	16	69,6	23	100	8
- Rendah	11	50	11	50	22	100	1
Eksresi PD-L1 Stroma							0,0
- Tinggi	9	31	20	69	29	100	9
- Rendah	9	56,2	7	43,8	16	100	8
Eksresi PD-L1 Intra Epitelial							0,3
- Tinggi	10	33,3	20	66,7	30	100	3
- Rendah	8	53,3	7	46,7	15	100	3

Pada penelitian ini didapatkan ekspresi PD-L1 tinggi lebih banyak dibandingkan ekspresi PD-L1 rendah baik di intratumoral, intraepitelial dan di stroma yang secara berturut-turut sebanyak 51,1%, 66,7% dan 64,4%.

B. HUBUNGAN EKSPRESI PD-L1 DENGAN DERAJAT DIFERENSIASI PADA KARSINOMA OVARIUM SEROSUM

Penelitian ini mendapatkan hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 intra tumoral dengan derajat diferensiasi karsinoma ovarium serosum dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 stroma dan intra epitelial dengan derajat diferensiasi karsinoma ovarium. Sebagai pembandingan, penelitian Kim dkk. (2019) mendapatkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 intra tumoral dengan derajat diferensiasi karsinoma ovarium serosum namun terdapat hubungan yang bermakna

antara ekspresi PD-L1 stroma dan intra epitelial dengan derajat diferensiasi karsinoma ovarium.¹³

Terkait hasil penelitiannya, Kim dkk. menjelaskan bahwa tingginya ekspresi PD-L1 stroma dan intraepitelial pada karsinoma ovarium serosum *high grade* menunjukkan bahwa progresi karsinoma ovarium serosum *high grade* sudah mulai dideteksi oleh sistem imun *host* sejak di daerah stroma dan intraepitelial sehingga menarik lebih banyak TIL di daerah tersebut dan dengan demikian memunculkan ekspresi PD-L1 di TIL sebagai mekanisme resistensi adaptif. Ini mungkin juga karena fakta bahwa akumulasi sel-sel imun di stroma adalah tahap awal untuk invasi sel imun ke sarang sel tumor.¹³

Penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi PD-L1 tinggi di intratumoral karsinoma ovarium serosum yang mempengaruhi derajat diferensiasi. Ekspresi PD-L1 di intratumoral yang tinggi diinduksi karena adanya respon imun *host* berupa lepasnya berbagai sitokin dan eksosom serta terjadinya hipoksia di lingkungan mikro tumor pada karsinoma ovarium. Selanjutnya pada proses ini akan meningkatkan sinyal PD-L1/PD-1 untuk menghambat aktivasi CTL di lingkungan mikro tumor dan mendorong *tumor immune escape*. *Tumor immune escape* mengacu pada fenomena dimana sel tumor dapat berproliferasi secara progresif sehingga mempengaruhi diferensiasi dan tumor dapat bermetastasis dengan menghindari pengenalan dan eliminasi oleh sistem imun.¹³

PD-L1 memainkan peran kunci dalam mekanisme *immune escape* sel tumor. PD-L1 secara khusus mengikat reseptor PD-1 sel T dan mengganggu aktivasi dan diferensiasi sel T. Sel imun yang menginfiltrasi tumor telah terbukti menginduksi sitokin dan faktor pertumbuhan endotel vaskular yang dapat meningkatkan ekspresi PD-L1. Oleh karena itu ekspresi PD-L1 yang tinggi berpotensi mempengaruhi perkembangan tumor,¹⁹

sehingga diketahui bahwa pasien dengan ekspresi PD-L1 tinggi angka harapan hidupnya lebih pendek.²⁰

PD-L1 diekspresikan juga oleh sel tumor sebagai mekanisme imun adaptif untuk menghindari respon antitumor. PD-L1 dikaitkan dengan lingkungan imun yang kaya akan sel T CD8, sitokin Th1, interferon dan karakteristik ekspresi gen tertentu. PD-L1 bertindak sebagai faktor pro-tumorigenik dalam sel tumor melalui pengikatan pada reseptornya dan mengaktifkan jalur pensinyalan proliferasi. Temuan ini menunjukkan bahwa PD-L1 terlibat dalam perkembangan tumor selanjutnya.²¹

Studi-studi saat ini menunjukkan bahwa hampir 60% kasus menunjukkan ekspresi PD-L1 yang positif dalam sel tumor. Studi juga menunjukkan bahwa ekspresi PD-L1 bervariasi dalam kasus karsinoma ovarium serosum, mulai dari 11 hingga 60%. Sementara metaanalisis oleh Wang (2019) mendapatkan bahwa ekspresi PD-L1 tidak terkait dengan derajat tumor.²²

Penyebab potensial untuk hasil-hasil penelitian yang tidak konsisten di antaranya heterogenitas tumor, ukuran sampel, stadium klinis, nilai cut-off pengukuran PD-L1, dan berbagai metodologi yang dipakai dalam penelitian.²³

C. HUBUNGAN EKSPRESI PD-L1 DENGAN DENSITAS TIL STROMA PADA KARSINOMA OVARIUM SEROSUM

Penelitian ini mendapatkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 intra tumoral, stroma, dan intraepitelial dengan densitas TIL stroma pada karsinoma ovarium serosum. Berbeda dengan penelitian Murakami dkk (2020) mempelajari limfosit CD8 positif intraepitelial dan stroma serta mereka menemukan bahwa ada korelasi yang bermakna dengan karsinoma ovarium serosum *high grade*.²¹

Penelitian Farraq dkk. mengemukakan bahwa ekspresi PD-L1 intratumoral memprediksi kurangnya TIL intraepitelial pada karsinoma ovarium. Dalam analisis multivariat karsinoma ovarium serosum, ekspresi PD-L1 pada TIL stroma merupakan faktor prognostik independen. Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi PD-L1 di TIL stroma mungkin merupakan faktor yang sangat penting dalam prognosis pasien dengan tumor karsinoma ovarium serosum.¹³

Walaupun tidak bermakna namun pola hasil penelitian menunjukkan bahwa dengan meningkatnya ekspresi PD-L1 di intra tumoral dan stroma maka meningkat pula densitas TIL di stroma. Kemungkinan hasil ini terjadi karena dalam perkembangan awal tumor, sel tumor memproduksi neo antigen yang dapat merangsang sistem imun. Sistem imun yang terinduksi mencoba mengeliminasi sel tumor dengan harapan untuk menghambat progresivitas tumor namun sel tumor mengekspresikan PD-L1 untuk mencoba menghindari pengenalan sistem imun host. Akibatnya sel tumor tetap semakin berkembang, sementara di saat yang sama sistem imun juga terus berusaha mengeliminasi sel tumor yang coba terus berkembang sehingga kadar sel imun di stroma juga tetap meningkat.¹⁹

Kemungkinan penyebab lain adalah adanya gangguan ekspresi PD-L1 pada sel tumor yang disebabkan oleh gangguan regulasi metilasi DNA, gangguan regulasi microRNA, dan keterlibatan banyak faktor dalam *oncogenic drivers* yang memodulasi ekspresi PD-L1.

Selain itu ada pula faktor-faktor yang mempengaruhi keakuratan pewarnaan IHC PD-L1 diantaranya adalah perbedaan jenis antibodi yang digunakan, nilai *cut-off* positif pewarnaan PD-L1 yang berbeda, dan ekspresi PD-L1 pada tumor yang berbeda.²³

V. KESIMPULAN DAN SARAN

Karsinoma ovarium serosum paling banyak ditemukan pada kelompok usia 51-60 tahun, dengan usia rata-rata 53 tahun. Derajat diferensiasi terbanyak adalah karsinoma ovarium serosum *high grade* dan sebagian besar kasus memiliki densitas TIL yang tinggi. Ekspresi PD-L1 di intratumoral, stroma dan intraepitelial tinggi pada sebagian besar kasus karsinoma ovarium serosum. Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 intratumoral dengan derajat diferensiasi pada karsinoma ovarium serosum. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 intratumoral, stroma dan intraepitelial dengan densitas TIL stroma pada karsinoma ovarium serosum.

Pada penelitian ini kasus terbanyak karsinoma ovarium serosum ditemukan pada kelompok umur 51-60 tahun. Untuk mengurangi insiden tumor ini sebaiknya dilakukan deteksi dini seperti pemeriksaan CA 125 dan USG pelvik bagi individu yang berisiko sejak usia 40 tahun. Pemeriksaan ekspresi PD-L1 intratumoral dapat dipertimbangkan pada karsinoma ovarium serosum *high grade* untuk memprediksi respon terapi anti PD-L1 sehingga diharapkan pemilihan terapi lebih tepat dan harapan hidup penderita menjadi meningkat. Perlu penelitian lanjutan hubungan ekspresi PD-L1 dengan densitas TIL CD8 pada karsinoma ovarium serosum *high grade*.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
- [2]. De Leo A, Santini D, Ceccarelli C, et al. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Diagnosics.* 2021;11(4):697. doi:10.3390/diagnostics11040697
- [3]. Kementerian Kesehatan RI. Pusat Data dan Informasi. :2015.
- [4]. Indonesia BRKPDSP. Kanker di Indonesia tahun 2014, Data Histopatologik. Published online 2014.
- [5]. Kurman RJ SL. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:433-443.
- [6]. Salas-Benito D, Vercher E, Conde E, Glez-Vaz J, Tamayo I, Hervas-Stubbs S. Inflammation and immunity in ovarian cancer. *Eur J Cancer, Suppl.* 2020;15:56-66. doi:10.1016/j.ejcsup.2019.12.002
- [7]. Longacre TA GC. Epithelial neoplasms of the ovary. In: Nucci MR HC, ed. *Gynecologic Pathology.* Second edi. Elsevier; 2021:577-602.
- [8]. Bridget C, Goode EL, Kalli KR, Knutson KL, DeRycke MS. The immune system in the pathogenesis of ovarian cancer. *Crit Rev Immunol.* 2013;33(2):137-164. doi:10.1615/CritRevImmunol.2013006813
- [9]. Khatchapuridze K, Kordzaia S, Kekelidze N, Tsitsishvili Z, Mchedlishvili M KD. Tumor infiltrating lymphocytes influence on prognosis and outcome of ovarian cancer. *TCM&GMJ.* 2020;5(1).
- [10]. Leffers N, Gooden Mj, de Jong RA, Hoogbeem Bn, Ten Hoor KA HH et al. Prognostic significance of tumor infiltrating T-Lymphocytes in primary and metastatic lesion of advanced stage ovarian cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58:449-459.
- [11]. Santoiemma PP, Powell DJ. Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *Cancer Biol Ther.* 2015;16(6):807-820. doi:10.1080/15384047.2015.1040960
- [12]. James FR, Jimenez-Linan M, Alsop J, et al. Association between tumour infiltrating lymphocytes, histotype and clinical outcome in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2017;17(1):1-7. doi:10.1186/s12885-017-3585-x
- [13]. Kim KH, Choi KU, Kim A, et al. Correction: PD-L1 expression on stromal tumor-infiltrating lymphocytes is a favorable prognostic factor in ovarian serous carcinoma (Journal of Ovarian Research (2019) 12 (56) DOI: 10.1186/s13048-019-0526-0). *J Ovarian Res.* 2019;12(1):1-9. doi:10.1186/s13048-019-0540-2
- [14]. Baş Y, Koç N, Helvacı K, Koçak C, Akdeniz R, Şahin HHK. Clinical and pathological significance of programmed cell death 1 (PD-1)/programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression in high grade serous ovarian cancer. *Transl Oncol.* 2021;14(2):0-9. doi:10.1016/j.tranon.2020.100994
- [15]. Gaillard SL, Coleman RL. Identifying markers of immune response in ovarian cancer: does PD-L1 expression meet the mark? *Ann Oncol.* 2019;30(7):1025-1028. doi:10.1093/annonc/mdz166

- [16]. Goulding EA, Simcock B, McLachlan J, van der Griend R, Sykes P. Low-grade serous ovarian carcinoma: A comprehensive literature review. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2020;60(1):27-33. doi:10.1111/ajo.13105
- [17]. Oktari D, Maulani H, Auline Rusminan S, Bahar E. Tumor infiltrating lymphocytes can help to identify CD8+ tumor infiltrating lymphocytes and histopathologic subtypes of ovarian carcinoma. *J Phys Conf Ser.* 2019;1246(1):8-14. doi:10.1088/1742-6596/1246/1/012033
- [18]. Hwang C, Lee SJ, Lee JH, et al. Stromal tumor-infiltrating lymphocytes evaluated on H&E-stained slides are an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer and ovarian serous carcinoma. *Oncol Lett.* 2019;17(5):4557-4565. doi:10.3892/ol.2019.10095
- [19]. Piao J, Lim HJ, Lee M. Prognostic value of programmed cell death ligand-1 expression in ovarian cancer: An updated meta-analysis. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63(3):346-356. doi:10.5468/OGS.2020.63.3.346
- [20]. Xue C, Zhu D, Chen L, et al. Expression and prognostic value of PD-L1 and PD-L2 in ovarian cancer. *Transl Cancer Res.* 2019;8(1):111-119. doi:10.21037/tcr.2019.01.09
- [21]. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020;10(3):727-742. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32266087>
- [22]. Jiang X, Wang J, Deng X, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer.* 2019;18(1):1-17. doi:10.1186/s12943-018-0928-4
- [23]. Farrag MS, Abdelwahab K, Farrag NS, Elrefaie WE, Emarah Z. Programmed death ligand-1 and CD8 tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) as prognostic predictors in ovarian high-grade serous carcinoma (HGSC). 2021;5.