

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN EKSPRESI PROGRAMMED DEATH-LIGAND 1
(PD-L1) DENGAN GRADING ADENOKARSINOMA PROSTAT**

*THE RELATIONSHIP OF PROGRAMMED DEATH-LIGAND 1 (PD-L1)
EXPRESSION WITH PROSTATE ADENOCARCINOMA GRADING*



NURWAHIDA ACHMAD

C107216201

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**HUBUNGAN EKSPRESI *PROGRAMMED DEATH-LIGAND 1*
(*PD-L1*) DENGAN GRADING ADENOKARSINOMA PROSTAT**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis
Patologi Anatomi

Disusun dan Diajukan Oleh

NURWAHIDA ACHMAD

C107216201

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

KARYA AKHIR

HUBUNGAN EKSPRESI PROGRAMMED DEATH-LIGAND 1 (PD-L1) DENGAN GRADING ADENOKARSINOMA PROSTAT

Disusun dan diajukan oleh :
dr. Nurwahida Achmad
C107216201

Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis
Program Studi Ilmu Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 27 Desember 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



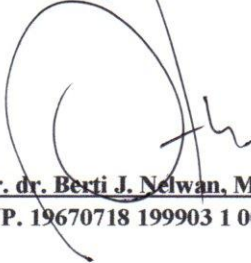
dr. Muhammad Husni Cangara, PhD, Sp.PA
NIP. 19770409 200212 1 002

Pembimbing Pendamping



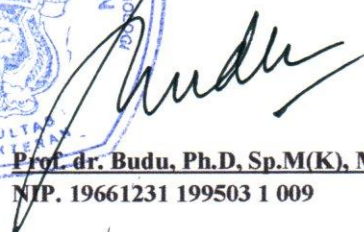
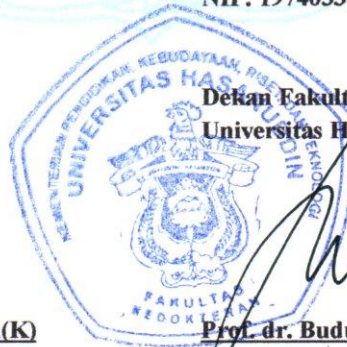
dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp.PA(K)
NIP. 19740330 200501 2 001

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Anatomi



Dr. dr. Berti J. Nelwan, M.Kes, Sp.PA(K)
NIP. 19670718 199903 1 002

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

NAMA : NURWAHIDA ACHMAD

NIM : C 107 216 201

PROGRAM STUDI : PPDS ILMU PATOLOGI ANATOMI FAKULTAS
KEDOKTERAN UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya, bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 25 Mei 2022

Yang menyatakan,



NURWAHIDA ACHMAD

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alamin, kami panjatkan puji syukur kehadiran Allah SWT, karena atas berkah dan rahmat-Nya, sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu syarat penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Dalam penelitian dan penulisan karya akhir ini, penulis mendapat sangat banyak bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Orang tua kami, **Almarhum H. Achmad DN dan Hj. Salfiati**, Suami, **Andi Muhammad Multazam Mustari**, anak-anak tercinta kami **Andi Muhammad Mirza Multazam, Andi Muhammad El Fairuz Multazam, Andi Muhammad Al Ayyubi Multazam**, beserta seluruh keluarga dan sahabat yang telah menjadi pemberi semangat terbesar bagi penulis selama menjalani pendidikan
2. **dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D, SpPA** sebagai pembimbing pertama dalam penelitian ini, atas segala bantuan, bimbingan, dan dorongannya dalam menyelesaikan penyusunan karya akhir ini dengan baik.
3. **dr. Upik A. Miskad, PhD., Sp.PA (K)** sebagai pembimbing kedua dan Ketua Program Studi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar atas bantuan, bimbingan, dan dorongannya dalam menyelesaikan penyusunan karya akhir ini dengan baik.
4. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM** sebagai pembimbing statistik dalam penelitian ini, yang membimbing dan membantu penulis dalam metodologi penelitian dan analisis statistik karya akhir ini
5. **Dr. dr. Berti Julian Nelwan, M.Kes., Sp.PA** sebagai ketua bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar atas segala bantuan dan dorongannya dalam menyelesaikan penyusunan karya akhir ini.
6. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Patologi Anatomi Universitas Hasanuddin Makassar.
7. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
8. Seluruh staf pengajar di bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin tanpa terkecuali (khususnya **Prof. dr. Syarifuddin Wahid, Ph.D, SpPA(K), dr. Gunawan Arsyadi, SpPA(K), Prof. Dr. dr. Johanna M. Kandouw, SpPA(K), dr. Truly D. Djimahit, Sp.PA(K), dr. Cahyono Kaelan, Ph.D.,**

SpPA(K), SpS., dr. Djumadi Achmad, Sp.PA(K), dr. Mahmud Ghaznawie, Ph.D., SpPA(K), dr. Ni Ketut Sungowati, SpPA(K), Dr. dr. Gatot S. Lawrence, SpPA(K), FESC., dr. Upik A. Miskad, Ph.D, SpPA(K), dan dr. Rina Masadah atas bimbingan selama penulis menjalani pendidikan maupun dalam penyusunan karya akhir ini.

9. Teman-teman sejawat residen Patologi Anatomi atas semua bantuan, dukungan, doa, dan persaudaraan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan hingga menyelesaikan karya akhir ini.
10. Seluruh teknisi dan pegawai laboratorium Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Laboratorium Sentra Diagnostik Patologia Makassar, dan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
11. Semua pihak yang telah membantu penulis, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu patologi anatomi di masa yang akan datang. Akhir kata, penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala khilaf mulai dari awal penelitian sampai akhir penulisan tesis ini.
Wassalam,

Makassar, 25 Mei 2022



Nurwahida Achmad

ABSTRAK

**Nurwahida Achmad, Muhammad Husni Cangara, Upik A.Miskad,
Cahyono Kaelan, Ni Ketut Sungowati, Andi Alfian Zainuddin.**

*Hubungan Ekspresi Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Dengan
Grading Adenokarsinoma Prostat*

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan ekspresi *Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)* pada masing-masing *grading* Adenokarsinoma prostat.

Metode: Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasi analitik dengan desain *cross sectional* untuk mengetahui ekspresi *PD-L1* pada masing-masing *grading* Adenokarsinoma Prostat. Sampel penelitian terdiri dari 71 sediaan blok parafin, berasal dari reseksi jaringan kelenjar prostat dengan diagnosa adenokarsinoma Prostat yang dilakukan pewarnaan Hematoksilin-Eosin. Kemudian diwarnai dengan pulasan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal *PD-L1* dengan dilusi 1:50. Kami menganalisis hubungan antara *PD-L1* dengan Group *grading* histopatologi, Hasil yang diperoleh, kemudian diuji secara statistik dengan Uji Chi-Square.

Hasil: Status ekspresi *PD-L1*. Adenocarcinoma prostat dengan WHO grup grade tinggi lebih dominan mengalami overekspresi jika dibandingkan dengan WHO Grup Grade rendah ($P < 0,0001$)

Kesimpulan. Ekspresi *PD-L1* signifikan berbeda jika ditinjau dari WHO Grup Grade, dimana semakin tinggi WHO Grup Grade maka semakin tinggi pula ekspresi *PD-L1*. Data ini menyokong peranan *PD-L1* dalam interaksi imunologik dengan sel tumor.

Kata Kunci: Adenokarsinoma prostat, *Group grade*, *PD-L1*

ABSTRACTS

Nurwahida Achmad, Muhammad Husni Cangara, Upik A.Miskad, Cahyono Kaelan, Ni Ketut Sungowati, Andi Alfian Zainuddin.

The Relationship of Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Expression With Prostate Adenocarcinoma Grading

Objective: This study aims to determine the differences in the expression of Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) in each grade of prostate adenocarcinoma.

Methods: This study was an analytical observational study with a cross sectional design to determine the expression of PD-L1 in each grade of Prostate Adenocarcinoma. Paraffin-embedded tissue of 71 patients of prostate adenocarcinoma were evaluated and classified based on histopathology OF WHO group grading which was stained with Hematoxylin-Eosin. All of the samples were stained by immunohistochemistry with monoclonal antibody of concentrated PDL-1 with a dilution of 1:50. We analyzed the correlation between expression of PDL-1 and WHO group grading prostate adenocarcinoma, The results were then statistically examined using Chi-square tests.

Results: PD-L1 expression of prostate adenocarcinoma with WHO high grade group was more dominantly overexpressed when compared to WHO low grade group ($P < 0.0001$)

Conclusion: PD-L1 expression on higher grade group significantly different compared with lower grade group of prostate adenocarcinoma.. These data support the role of PD-L1 in immunologic interactions with tumor cells of prostate adenocarcinoma.

Keywords: Adenocarcinoma of the prostate, Group grade, PD-L1

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACTS.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian.....	4
I.3.1 Tujuan Umum	4
I.3.2 Tujuan Khusus.....	4
I.4 Hipotesis	4
I.5 Manfaat Penelitian.....	5
I.5.1 Bidang Pelayanan (Aplikasi Klinik).....	5
I.5.2 Bidang Akademik.....	5
I.5.3 Bidang Pengembangan Ilmu	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Embriologi, Anatomi dan Histologi Prostat	6
II.2 Adenokarsinoma Prostat.....	10
II.2.1 Definisi.....	10
II.2.2 Epidemiologi.....	10
II.2.3 Etiologi dan Faktor Risiko	11
II.2.4 Patofisiologi.....	12
II.2.5 <i>Grading</i>	16
II.3 Sistem Imun dan Kanker.....	21
II.3.1 Sel-Sel Efektor pada Imunitas Tumor.....	21

II.3.2	Checkpoint Sinyal Imun	23
II.4	Programmed Death-1 (PD-1) dan Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)	24
II.4.1	Struktur Biologis PD-1 dan PD-L1	25
II.4.2	Mekanisme Sinyal Reseptor PD-1 dan PD-L1	28
II.4.3	Regulasi Ekspresi PD-L1	30
II.5	Aplikasi Klinis Ekspresi PD-L1 sebagai Biomarker pada Kanker.....	34
BAB III	KERANGKA TEORI DAN KONSEP	37
III.1	Kerangka Teori	37
III.2	Kerangka Konsep.....	38
BAB IV	METODOLOGI PENELITIAN.....	39
IV.1	Desain Penelitian.....	39
IV.2	Tempat dan Waktu Penelitian	39
IV.3	Populasi Penelitian	39
IV.4	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	39
IV.5	Perkiraan Besar Sampel	40
IV.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	40
IV.6.1	Kriteria Inklusi.....	40
IV.6.2	Kriteria Eksklusi.....	40
IV.7	Cara Kerja.....	41
IV.7.1	Alokasi Subyek.....	41
IV.7.2	Prosedur Pewarnaan Hematoksin Eosin	41
IV.7.3	Prosedur Pewarnaan Imunohistokimia	42
IV.7.4	Interpretasi Hasil Imunohistokimia.....	43
IV.8	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	43
IV.8.1	Identifikasi Variabel	43
IV.8.2	Klasifikasi Variabel	43
IV.9	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	44
IV.9.1	Definisi Operasional	44
IV.9.2	Kriteria Objektif.....	44
IV.10	Pengolahan dan Analisis Data	45
IV.11	Alur Penelitian.....	46
IV.12	Personalialia Penelitian	46

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	47
V.1 Hasil Penelitian	47
V.1.1 Karakteristik Penderita (Sampel)	47
V.1.2 Analisis Hubungan Umur dengan Grup <i>Grade</i> Histopatologi dan Ekspresi PD-L1	51
V.1.3 Analisis Hubungan <i>Grade</i> Histopatologi dengan Ekspresi PD-L1	52
V.1.4 Perbandingan Nilai H-Score PD-L1 berdasarkan WHO Grup Grade	53
V.1.5 Analisis Hubungan Ekspresi PDL-1 berdasarkan H-Score dengan WHO Grup Grade	55
V.2 Pembahasan	55
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	62
VI. 1 Kesimpulan	62
VI. 2 Saran.....	62
DAFTAR PUSTAKA	63

DAFTAR TABEL

Tabel 1 : Karakteristik Sampel	47
Tabel 2 : Hubungan Umur dengan WHO Grup Grade pada Adenocarcinoma Prostat	51
Tabel 3 : Hubungan Umur dengan Ekspresi PD-L1 pada Adenocarcinoma Prostat	52
Tabel 4 : Ekspresi PD-L1 pada sel tumor berdasarkan WHO Grup Grade	52
Tabel 5 : Perbandingan Nilai H-Score PD-L1 berdasarkan WHO Grup Grade	53
Tabel 6 : Analisis Hubungan Ekspresi PD-L1 berdasarkan H-Score dengan WHO Grup Grade	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Topografi kelenjar prostat	7
Gambar 2	Pembagian zona anatomi kelenjar prostat	8
Gambar 3	Histologi prostat.	9
Gambar 4	Karsinogenesis prostat.	15
Gambar 5	Lima pola arsitektur (Gleason pattern)	16
Gambar 6	Variasi Gleason Pattern 3	17
Gambar 7	Variasi Gleason Pattern	18
Gambar 8	Variasi Gleason Pattern 5	18
Gambar 9	Struktur protein PD-L1 dan PD-1	27
Gambar 10	Struktur Apo-Protein dari Sistem Checkpoint dari PD-1/PD-L.	28
Gambar 11	Aktivasi antigen dan inhibisi checkpoint protein dari sel T.	30
Gambar 12	Model regulasi ekspresi PD-L1 pada sel kanker. Jalur sinyal MAPK dan PI3K terlibat dalam regulasi ekspresi PD-L1.	33
Gambar 13	Gambaran Histopatologi Adenocarcinoma Prostat Berdasarkan WHO Grup Grade (H.E, Objek 10x)	49
Gambar 14	Intensitas Ekspresi PD-L1 pada Adenocarcinoma Prostat (IHK PD-L1, Objek 10x)	50

DAFTAR SINGKATAN

ADCC	<i>Antibodi dependent cell mediated cytotoxicity</i>
AH	<i>Androgen hormone</i>
AHT	<i>Adjuvant Hormonal Therapy</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
ASR	<i>age-standardized rate</i>
BCR	<i>Biochemically Recurrence</i>
BRAF	<i>B-Raf Protooncogene</i>
BRCA	<i>Breast Cancer gene</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CRCP	<i>metastatic castrate-Resistant Prostate Cancer</i>
CZ	<i>Central Zone</i>
DBD	<i>DNA binding domain</i>
DC	<i>Denritic Cell</i>
DHT	<i>Dihydrotestoteron</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EB	<i>Epstein Barr</i>
EBV	<i>Epstein Barr Virus</i>
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FOXP	<i>forkhead transcription factor</i>
GATA	<i>a transcription factoe</i>
HE	<i>Hematoksilin Eosin</i>
HER	<i>Human Epidermal Growth factor</i>
HGPIN	<i>High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia</i>
HIF	<i>Hypoxia-Inducible Factor Alpha</i>
HSP	<i>dengan heat shock protein</i>
IL	<i>Interleukin</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology</i>
ITIM	<i>Immunoreceptor Tyrosine Based Inhibitory Motif</i>
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MHC	<i>Major Histocomability Complex</i>
MRNA	<i>Messenger Ribonucleate Acid</i>
MYC	<i>Gen regulator dan protoonkogen</i>
NF	<i>Necrosis Factor</i>
NK	<i>Natural Killer cell</i>
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
NSCLC	<i>Non Small Cell Lung carcinoma</i>

NTD	<i>amino-terminal transcriptional activation domain</i>
PD-1	<i>Programmed Cell Death-1</i>
PDL-1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PIN	<i>Prostate Intraepithelial Neoplasia</i>
PSA	<i>Prostate Surface Antigen</i>
PTEN	<i>Phosphatase and TENsin homolog</i>
PZ	<i>Peripheral zone</i>
RB	<i>Retinoblastoma</i>
RCC	<i>Renal Cell Cancer</i>
RI	<i>Republik Indonesia</i>
RNA	<i>Ribonucleate acid</i>
STAT	<i>Sinyal Transducer And Activation of Transcription-3</i>
TCR	<i>T Cell Reseptor</i>
TGF	<i>Tumor Growth Factors</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TOR	<i>Target of Rafamycin Protein</i>
TURP	<i>Transurethral resection of prostate</i>
TZ	<i>Transisional zone</i>
USA	<i>United State of America</i>
USPSTF	<i>US Preventive Task Force</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Data Sampel

Lampiran 2 : Analisis Sampel

Lampiran 3: Persetujuan Etik

BAB I PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Secara global, kanker prostat merupakan keganasan nomor dua paling sering pada laki-laki setelah kanker paru. Angka kasus baru pada tahun 2018 mencapai 1.276.106 jiwa dengan angka mortalitas mencapai 358.989 jiwa (3.8% dari seluruh kematian akibat kanker pada laki-laki) (Rawla 2019). Di Asia, insiden kanker prostat rata-rata adalah 7.2 per 100.000 pria pertahun. Di Indonesia, jumlah penderita kanker prostat di tiga RS pusat pendidikan (Jakarta, Surabaya dan Bandung) selama 8 tahun terakhir adalah 1.102 pasien dengan rerata usia 67.18 tahun berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Prostat 2017). Propinsi yang memiliki prevalensi kanker prostat tertinggi adalah D.I. Yogyakarta, Bali, Sulawesi Utara, dan Sulawesi Selatan yaitu sebesar 0,5%, sedangkan berdasarkan estimasi jumlah penderita penyakit kanker prostat terbanyak berada pada propinsi Jawa Timur dan propinsi Jawa Tengah (Situasi Penyakit Kanker 2015).

Di Makassar, kasus kanker prostat menunjukkan peningkatan yang signifikan. Berdasarkan data dari Laboratorium Patologi Anatomi di Makassar didapatkan peningkatan yang bermakna dari tahun ke tahun yaitu pada tahun 2017 (31 kasus), 2018 (43 kasus) dan tahun 2019 sebanyak (51 kasus).

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi insiden dan mortalitas kanker prostat di antaranya umur, ras, riwayat keluarga dan faktor genetik, diet, obesitas dan aktivitas fisik, inflamasi, hiperglikemia, infeksi dan paparan zat kimia dan radiasi (Rawla 2019). Kasus kanker prostat jarang dijumpai pada umur di bawah 40 tahun, dan meningkat pada usia di atas 65 tahun (R. J. Kumar, Barqawi, and Crawford 2005), dengan umur rata-rata pada saat didiagnosis adalah 66 tahun (Rawla 2019).

Derajat keganasan prostat saat ini menggunakan sistem penilaian baru yang lebih sederhana dan lebih akurat dalam memberikan gambaran histopatologik keganasan prostat. Hal ini sudah direkomendasikan oleh *World Health Organization* (WHO) tahun 2016, bahwa derajat keganasan prostat menggunakan *grading groups*. Berdasarkan *International Society of Urological Pathology Consensus*, *grading groups* menggunakan sistem penilaian Gleason dan modifikasi terbaru tahun 2015 (Humphrey et al. 2016; Paner et al. 2019).

Seperti halnya dengan keganasan-keganasan lain, selain operasi terdapat beberapa pendekatan terapi lanjutan terhadap pasien kanker prostat yaitu kemoterapi, hormonal terapi (AHT), dan radioterapi (F. Chen and Zhao 2013). Operasi dan radioterapi merupakan terapi lini pertama kanker prostat tahap awal dengan *survival rate* 100% dalam 5 tahun. Untuk kanker prostat berisiko tinggi, AHT setelah prostatektomi radikal secara signifikan mengurangi risiko perkembangan tumor pada kanker prostat tahap lanjut. Meskipun AHT telah terbukti memberikan manfaat

awal, tetapi sebagian besar pasien akan mengalami rekurensi dengan prognosis buruk (H. Li et al. 2019). Salah satu modalitas terapi yang dalam beberapa dekade banyak diteliti adalah imunoterapi (Guan et al. 2017). Upaya imunoterapi telah difokuskan pada identifikasi antigen tumor spesifik untuk menambah imunitas antitumor. Namun, pendekatan ini terus-menerus diperhadapkan pada kompleksitas dan keragaman mutasi gen dan modifikasi protein yang disajikan pada kanker manusia, sehingga keberhasilannya terbatas (Guan et al. 2017).

Programmed Cell Death-1 (PD-1) dan ligandnya *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) telah diketahui berperan menekan sistem imun adaptif. Over ekspresi PD-L1 pada model tumor dengan menggunakan mencit menunjukkan penghambatan respon imun yang dimediasi oleh sel T melalui aksis PD-L1/PD-1 mengindikasikan bila usaha memblok aksis ini memiliki peran penting dalam imunoterapi terhadap kanker (Guan et al. 2017). Saat ini pengembangan *immune checkpoint inhibitors*, termasuk PD-1/PD-L1 inhibitor, telah diteliti mengenai efikasinya pada beragam jenis keganasan. Selain itu antibodi anti PD-1/PD-L1 telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat sebagai modalitas terapi seperti pada melanoma, non small cell lung carcinoma, squamous cell carcinoma kepala dan leher, urothelial carcinoma dan renal cell carcinoma (Guan et al. 2017; Isaacsson Velho and Antonarakis 2018).

Penelitian mengenai PD-L1 pada kanker prostat telah banyak dilakukan di luar negeri. Namun, untuk Indonesia penelitian dengan

menggunakan pewarnaan imunohistokimia untuk mendeteksi ekspresi PD-L1 pada kanker prostat ini baru pertama kali dilakukan menggunakan sampel yang diterima di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan jejaringnya. Dengan mengetahui ekspresi PD-L1 pada Adenokarsinoma Prostat berdasarkan WHO Grup Grade *system*, diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam menentukan prognosis dan menentukan target terapi keganasan prostat.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

“Bagaimanakah ekspresi *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) pada masing-masing *grading* Adenokarsinoma Prostat?”

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan ekspresi *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) pada masing-masing *grading* Adenokarsinoma prostat.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan ekspresi *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) pada pada masing-masing *grading* Adenokarsinoma Prostat dengan pewarnaan Imunohistokimia.
2. Membandingkan ekspresi *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) pada masing-masing *grading* Adenokarsinoma Prostat.

I.4 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah:

Terdapat perbedaan ekspresi *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1)

pada masing-masing *grading* Adenokarsinoma Prostat, dimana ekspresi PD-L1 lebih tinggi pada Adenokarsinoma Prostat *grading* tinggi.

I.5 Manfaat Penelitian

I.5.1 Bidang Pelayanan (Aplikasi Klinik)

1. Hasil penelitian ini kiranya dapat memberi referensi bagi para Patolog Indonesia, untuk menggunakan pemeriksaan imunohistokimia *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) dalam penentuan prognosis Adenokarsinoma Prostat.
2. Penelitian tentang ekspresi *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) diharapkan dapat berperan sebagai biomarker untuk prognostik Adenokarsinoma Prostat, sehingga dapat dijadikan pegangan dalam penatalaksanaan yang tepat dan efektif pada pasien dengan Adenokarsinoma Prostat.

I.5.2 Bidang Akademik

Memberikan informasi ilmiah tentang variasi ekspresi *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) pada Adenokarsinoma Prostat berdasarkan *grading* histopatologi.

I.5.3 Bidang Pengembangan Ilmu

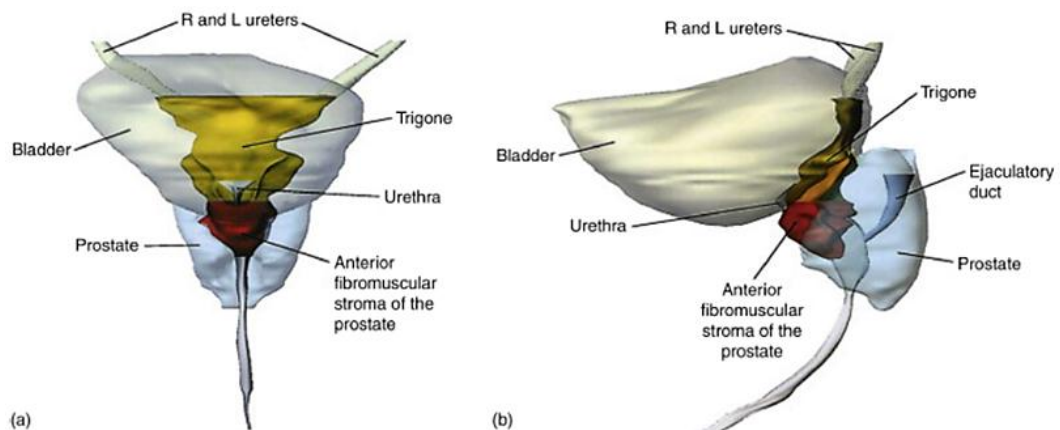
Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut tentang nilai penanda *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) pada Adenokarsinoma Prostat sebagai imunoterapi dan faktor prognostik.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Embriologi, Anatomi dan Histologi Prostat

Kelenjar prostat berkembang dari invaginasi epitelial dari sinus urogenital posterior di bawah pengaruh mesenkim di bawahnya yang berlangsung pada bulan ke 3 usia kehamilan. Selama periode prepubertas, prostat manusia belum begitu terlihat tetapi mulai mengalami perubahan morfologik ke fenotif dewasa pada masa awal pubertas. Kelenjar prostat terus membesar sampai mencapai berat rata-rata 20 gram pada usia 25-30 tahun (Hammerich, Ayala, and Wheeler 2008).

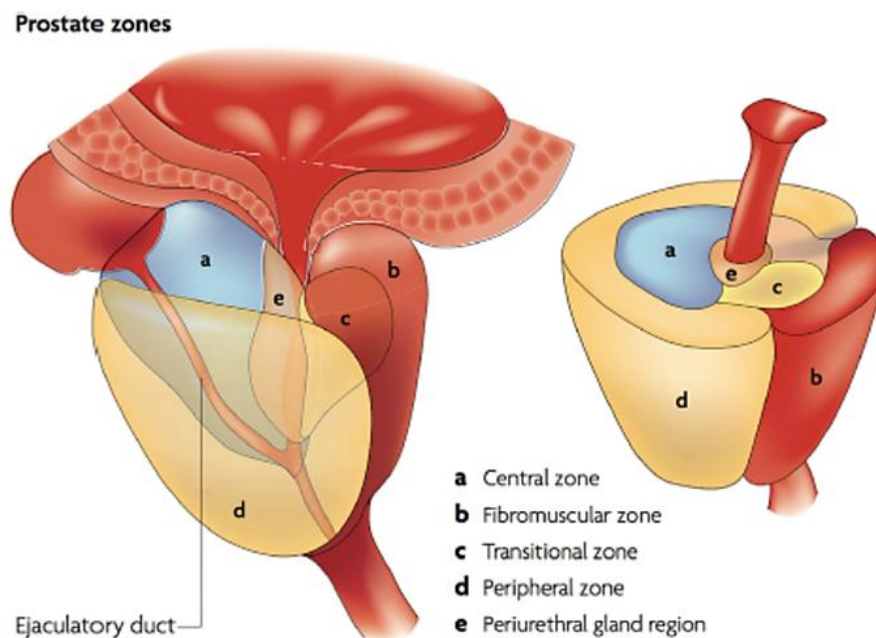
Kelenjar prostat berlokasi di pelvis, mengelilingi leher kandung kemih dan uretra, dengan ukuran rata-rata 4x3x2 cm. Di bagian inferior, kelenjar prostat bergabung dengan otot diafragma urogenital transversal, bagian posterior berbatasan dengan rektum. Uretra yang memanjang dari leher kandung kemih menembus prostat hingga ke apex prostat. Duktus ejakulatori dan vesikula seminalis menembus prostat dari posterior dan bermuara ke uretra pars prostatika. Bersama dengan kelenjar bulbouretralis dan vesikula seminalis, kelenjar prostat merupakan kelenjar asesoris pada sistem reproduksi pria yang menghasilkan produk sekretorik, bercampur dengan sperma membentuk semen (Epstein, J. I. and Lotan 2018; Eroschenko 2013; Paner 2016).



Gambar 1 (a)trigonum menyempit di bawah orificium uretra dan melebar ke arah posterior bladder neck. (b) arah lateral dari stroma fibromuskular trigonum anterior kelenjar prostat menunjukkan bahwa struktur ini saling terhubung. Trigonum menebal di bagian posterior ke arah bladder neck dan bergabung dengan stroma fibromuskular anterior ke prostat (Reeves et al. 2016).

Pada abad 20 beberapa peneliti merumuskan bahwa kelenjar prostat terdiri dari beragam lobus analog dengan observasi di laboratorium hewan. Konsep ini semakin populer kendatipun perbedaan lobus tidak dijumpai pada kelenjar prostat manusia, sampai akhirnya McNeal mengembangkan konsep pembagian zona dibandingkan dengan pembagian lobus dari prostat yang kini diterima secara luas dan membagi prostat menjadi komponen glandular dan nonglandular (Hammerich, Ayala, and Wheeler 2008). Komponen glandular terdiri dari zona perifer (PZ), sentral (CZ), transisi (TZ) dan periuretral. Komponen non glandular terdiri dari stroma fibromuskular anterior, *sphincter* preprostatik dan *sphincter* striata. Tipe lesi proliferasi berbeda pada tiap bagian. PZ memiliki 70% komponen glandular, umumnya adenokarsinoma dan atrofi berkembang dari zona ini. CZ memiliki 25% komponen glandular, jarang terjadi inflamasi dan adenokarsinoma. TZ memiliki 5% komponen glandular dan hiperplasia lebih sering terjadi pada zona TZ,

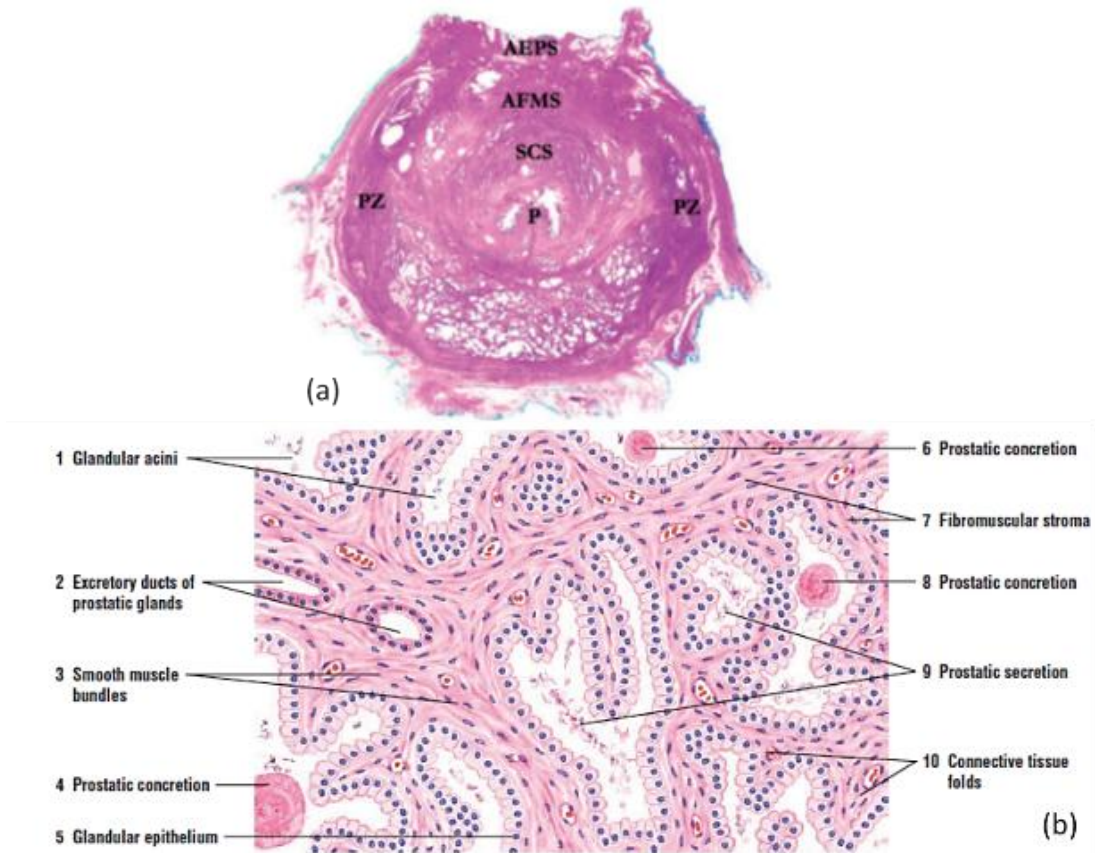
zona yang menjadi area reseksi pada tindakan reseksi prostat transuretral (*Transurethral Resection of Prostate/TURP*). Regio kelenjar periuretral terdiri dari duktus-duktus kecil di antara otot polos dan umumnya merupakan asal dari karsinoma urotelial prostat yang jarang terjadi (Epstein, J. I. and Lotan 2018; Paner 2016; Selman 2011).



Gambar 2 Pembagian zona anatomi kelenjar prostat (Reeves et al. 2016).

Komponen glandular prostat merupakan unit duktuli asini dengan ukuran dan bentuk bervariasi yang dilapisi sel sekretorik dan basal. Sel sekretorik bentuk kuboid hingga kolumnar, dapat berlapis semu dengan sitoplasma pucat, inti bulat reguler, terletak di basal sel. Sel sekretorik pada CZ lebih padat dibanding pada PZ dan TZ dengan sitoplasma yang lebih granular atau gelap. Sel basal terletak di antara sel sekretorik dan membran basal, bentuk kuboid rendah, aksis sel paralel mengikuti membran basal, sitoplasma sedikit, inti oval gelap, kadang tampak

nukleoli kecil (Bostwick et al. 2014; Eroschenko 2013; Paner 2016; Shah and Zhou 2012).



Gambar 3. Histologi prostat. (a) potongan melintang, komponen kelenjar dan stroma fibromuskular (Fine and Reuter 2012), (b) asini dilapisi sel sekretorik dan sel basal (Eroschenko 2013).

pada bagian anterior, otot polos sirkuler mengelilingi uretra pars prostatika, otot skelet tipis yang mengelilingi uretra distal bagian anterior, serta kapsul prostat (Paner 2016)(Paner 2016). Kelenjar dan duktus dilapisi oleh dua lapis sel terdiri dari sel sekretorik dan sel basal. Sel sekretorik berbentuk kuboid hingga kolumnar dengan sitoplasma pucat sampai clear. Pada lapisan luar kelenjar dikelilingi oleh sel-sel basal pipih

memanjang dengan inti sedikit hiperkromatik (MacLennan and Cheng 2011).

II.2 Adenokarsinoma Prostat

II.2.1 Definisi

Adenokarsinoma Prostat adalah tumor ganas epithelial prostat invasif yang terdiri dari sel-sel sekretorik. Keganasan prostat paling banyak adalah Adenokarsinoma Prostat, sekitar 95% dari seluruh keganasan prostat. Paling sering terletak di zona perifer (85%) terutama pada bagian posterior dan posterolateral atau zona transisional (15%) (Epstein, J. I. and Lotan 2018; Humphrey et al. 2016; Zelefsky, Morris, and Eastham 2018).

II.2.2 Epidemiologi

Tingkat insidens kanker prostat sangat bervariasi diantara wilayah dan populasi yang berbeda. Pada tahun 2018, terdapat 1.276.106 kasus baru yang teregister di seluruh dunia dan mencakup 7.1% dari seluruh kasus kanker pada laki-laki. (Rawla 2019). Insiden kanker prostat di seluruh dunia sangat bervariasi. The age-standardized rate (ASR) tertinggi di Oceania (79.1 per 100,000 jiwa), Amerika Utara (73.7), diikuti oleh Eropa (62.1) (Haas and Sakr 1997; R. J. Kumar, Barqawi, and Crawford 2005; Rawla 2019). Sebaliknya, insiden rata-rata di Negara-negara asia dan Afrika lebih rendah dibandingkan dengan negara-negara maju (26.6 dan 11.5). Insiden kanker prostat meningkat seiring dengan penambahan umur, hanya 1/350 jiwa dengan pembesaran prostat didagnosis mengidap

kanker prostat pada pria berusia <50 tahun, sebaliknya insiden rata-rata mencapai hampir 60% pada pria di atas 65 tahun (Rawla 2019).

Tingkat mortalitas dari kanker prostat diseluruh dunia sangat bervariasi (R. J. Kumar, Barqawi, and Crawford 2005; Rawla 2019). Pada tahun 2018 angka mortalitas tertinggi terjadi di Amerika Tengah (10.7/100.000 jiwa) diikuti oleh Australia dan Selandia baru (10.2) dan Eropa Barat (10.1). Angka mortalitas terendah dilaporkan di negara-negara Asia (Asia Selatan (3.3), Asia Timur (4.7), Asia Tenggara (5.4), disusul Afrika Utara (5.8). Angka mortalitas kanker prostat meningkat seiring dengan penambahan umur, dimana 55% terjadi pada pria usia di atas 65 tahun. Laporan dari *US Preventive Task Force* (USPSTF, 2018) melaporkan potensi menurunkan kematian akibat kanker prostat pada laki-laki berusia 55-69 tahun dengan screening PSA (Rawla 2019).

II.2.3 Etiologi dan Faktor Risiko

Etiologi kanker prostat merupakan subyek yang masih terus diteliti dan masih banyak hal yang belum diketahui bila dibandingkan dengan kanker yang lain. Terdapat beberapa faktor risiko yang dipastikan berkaitan dengan kejadian kanker prostat diantaranya usia lanjut, latar belakang etnis, faktor genetik dan riwayat keluarga (Rawla 2019). Faktor lain yang berkorelasi positif dengan kejadian kanker prostat mencakup diet (peningkatan konsumsi lemak jenuh, daging merah, intake buah, sayur, vitamin dan kopi), obesitas dan aktivitas fisik yang kurang, inflamasi, infeksi, hiperglikemia dan paparan zat kimia dan radioaktif

(Haas and Sakr 1997; R. J. Kumar, Barqawi, and Crawford 2005; Rawla 2019).

Meningkatnya insiden pada mereka yang bermigrasi dari area dengan insiden rendah ke area dengan insiden tinggi menunjukkan peran faktor lingkungan, diduga berupa pola hidup konsumsi lemak dan karsinogen yang terdapat pada daging merah (Epstein, J. I. and Lotan 2018; Humphrey et al. 2016). Selain itu, vitamin D juga berperan sehingga dinilai menjadi salah satu alasan perbedaan insiden secara geografis (Paner 2016). Perbedaan resiko kanker prostat berdasarkan ras dapat mencerminkan tiga faktor antara lain perbedaan paparan, perbedaan dalam deteksi dan perbedaan biologis. Insiden kejadian tertinggi di dunia adalah diantara pria Afrika-Amerika, yang memiliki resiko lebih tinggi untuk kanker prostat dari pada orang kulit putih Amerika. Risiko keganasan prostat meningkat pada mereka dengan riwayat keluarga dan cenderung berkembang pada usia yang lebih muda. Resiko seorang pria dua kali lipat lebih tinggi jika kerabat seperti ayah atau saudara laki-laki menderita Adenokarsinoma Prostat. Adanya mutasi gen BRCA2 dilaporkan meningkatkan resiko kanker prostat (Bostwick, Cheng, and Meiers 2014; Epstein, J. I. and Lotan 2018; Zelefsky, Morris, and Eastham 2018).

II.2.4 Patofisiologi

Adenokarsinoma Prostat terjadi bilamana sel-sel pada kelenjar prostat bermutasi menjadi sel kanker (Mustafa et al. 2016) (Benedettini,

Nguyen, and Loda 2008). Regio dari kelenjar prostat yang menjadi tempat paling sering berkembang menjadi Adenokarsinoma adalah zona perifer. Pada fase awal sel kanker masih dalam jumlah terbatas membentuk benjolan kecil sementara bagian prostat yang lain masih normal, kondisi ini di kenal sebagai karsinoma insitu atau *Prostate Intraepithelial Neoplasia* (PIN). Meskipun belum ada bukti bahwa PIN merupakan lesi prekursor, tapi PIN ini berkaitan erat dengan proses terjadinya kanker prostat. Seiring dengan berjalannya waktu, sel-sel kanker akan menggandakan diri dan menginvasi ke stroma prostat membentuk massa tumor (Mustafa et al. 2016).

Peran faktor hormonal dalam hal ini androgen dan reseptornya telah diketahui secara luas berperan penting dalam patogenesis Adenokarsinoma Prostat (Velcheti et al. 2008). Selain berperan dalam proses differensiasi dan fungsi kelenjar prostat, sinyal reseptor androgen juga berperan dalam proses pertumbuhan dan progresi kanker prostat. Reseptor Androgen pada manusia dikode oleh *single copy gene* yang berlokasi di kromosom X (Xq11.2-q12). Reseptor ini merupakan protein yang umumnya memiliki panjang 919 asam amino, namun bisa bervariasi karena pengulangan polyglutamine, polyglycine, and polyproline dengan panjang yang bervariasi. Panjang dari pengulangan polyglutamine berkaitan erat dengan kadar aktivitas reseptor (Velcheti et al. 2008).

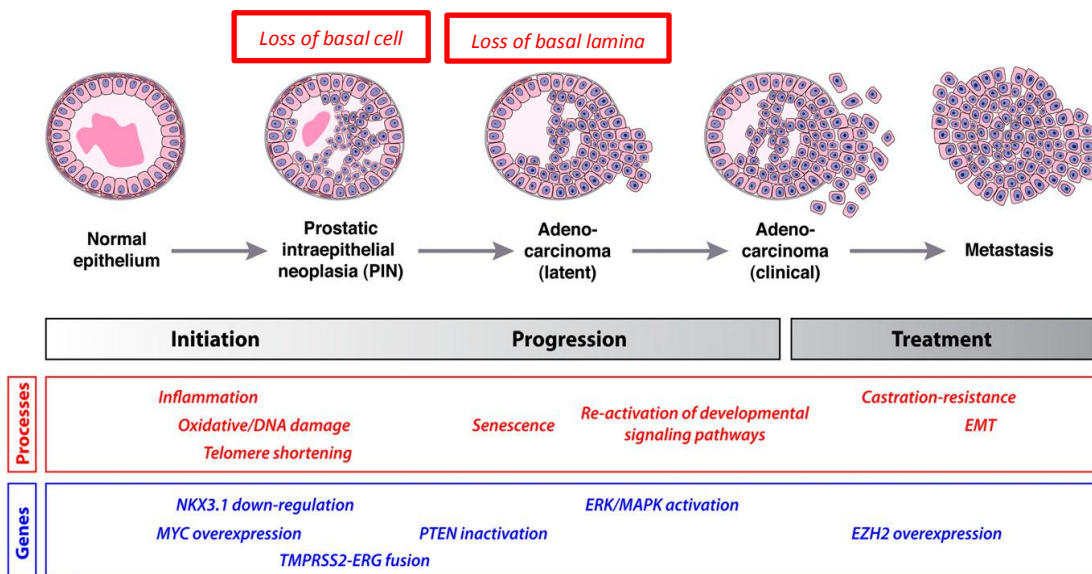
Reseptor androgen memiliki 3 domain utama yaitu *amino-terminal transcriptional activation domain (NTD)*, domain yang berkaitan dengan

DNA (*DNA binding domain* (DBD), domain ini mengandung 2 *zinc finger motif* yang menentukan pengenalan sekuensing DNA oleh reseptor dan domain ketiga yaitu *a carboxyl terminal ligand-binding domain* (LBD) (Velcheti et al. 2008) .

Pada kondisi tidak ada androgen, reseptor androgen akan mengalami sekuesterasi di sitoplasma berikatan dengan *heat shock protein* (HSP-70 dan -90), yang berfungsi menstabilkan protein dan melindunginya dari proses degradasi. Aktivitas dari reseptor androgen diatur oleh kedua ligand utamanya yaitu testosterone dan *dihydrotestoteron* (DHT). DHT berikatan dengan reseptor androgen dan menginisiasi rekrutmen protein kinase yang mengakibatkan fosforilasi dari sejumlah residu serin. Fosforilasi reseptor androgen memiliki banyak peran yaitu melindungi dari degradasi proteolitik, stabilisasi dan aktivasi transkripsi.

Perubahan genetik berupa *chromosomal loss*, amplifikasi maupun translokasi terjadi pada kanker prostat, paling sering dilaporkan adalah fusi gen *TMPRSS2* (21q22.2) yang diregulasi androgen dengan salah satu anggota famili gen faktor transkripsi *ETS*, seperti *ERG* (21q22.2), *ETV1* (7p21.2), *ETV4* (17q21) dan *ETV5* (3q27). Fusi gen ini terjadi pada awal perkembangan adenokarsinoma karena ditemukan juga pada *High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia* (HGPIN) (Epstein, J. I. and Lotan 2018; McKenney 2018). Peningkatan ekspresi faktor transkripsi *ETS* tidak berhubungan dengan transformasi sel epitel, namun berhubungan dengan

kemampuan invasif, diduga melalui *upregulation* matriks metalloprotease. Beberapa gen supresor tumor mengalami delesi pada kromosom 8, yaitu MSR1, NKX3 dan N33. Hilangnya gen MSR1 menyebabkan prostat rentan terhadap stres oksidatif (Epstein, J. I. and Lotan 2018).



Gambar 4 Karsinogenesis prostat. Tahap progresi, proses dan jalur molekular (Shen and Abate-Shen 2010).

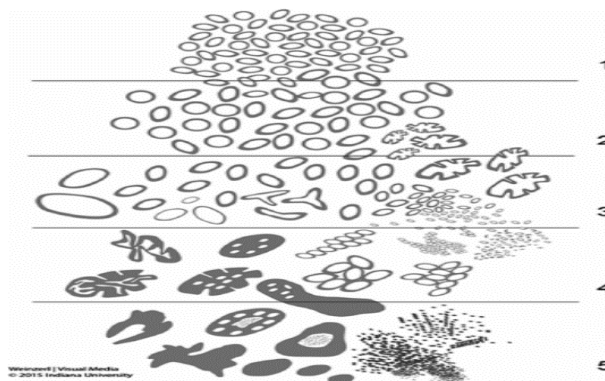
Amplifikasi lokus 8q24 yang mengandung onkogen *MYC* yang mengkode reseptor androgen dan delesi yang melibatkan *PTEN* juga ditemukan pada karsinoma prostat. Perubahan epigenetik seperti hipermetilasi gen *GSTP1* yang menyebabkan *downregulation* *GSTP1*. Beberapa gen supresor tumor yang juga berperan melalui modifikasi epigenetik, misalnya yang terlibat dan siklus sel seperti *RB* dan *CDKN2A* serta gen yang menekan jalur sinyal *Wnt* seperti *APC* (Epstein, J. I. and Lotan 2018; McKenney 2018). Mutasi gen *TP53* ditemukan pada adenokarsinoma dengan pola proliferasi dan agresivitas tinggi. Amplifikasi gen *HER2* berhubungan dengan derajat tumor dan stadium serta tumor

yang *androgen-independent* (McKenney 2018).

Umumnya Adenokarsinoma Prostat berkembang dari zona perifer, terutama bagian posterior, sehingga lebih sering ditemukan pada pemeriksaan rektal dibanding adanya gejala gangguan berkemih (Epstein, J. I. and Lotan 2018). Namun, pemeriksaan patologi tetap dibutuhkan untuk konfirmasi dan penegakan diagnosis dan membedakan antara jinak, ganas dan lesi inflamasi (McKenney 2018).

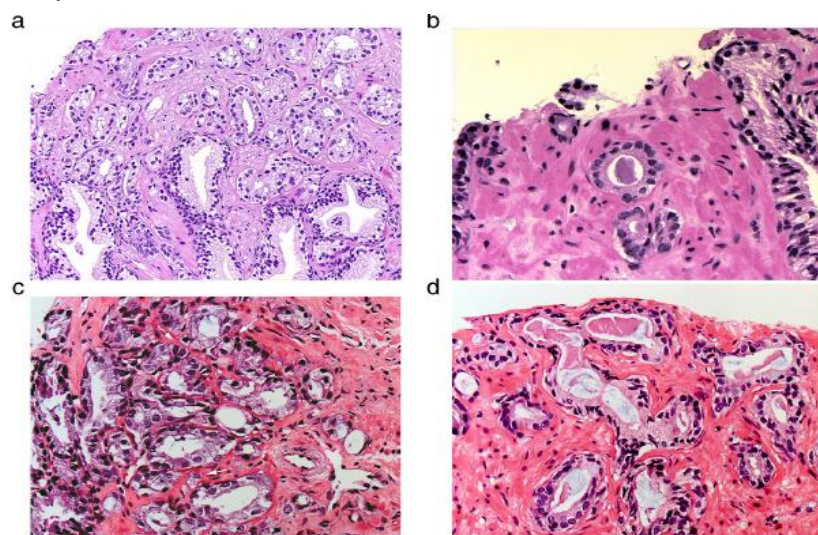
II.2.5 Grading

Penentuan *grading* histopatologi pada kanker prostat menggunakan suatu sistem skoring yang dikenal sebagai skor Gleason (Kryvenko and Epstein 2016), diambil dari nama Donald Gleason yang pertama kali memperkenalkan sistem tersebut. Skor Gleason didasarkan pada gambaran arsitektur histologik tumor dibandingkan gambaran sitologi dalam penentuan *grading*. Sistem Gleason dapat memberikan gambaran agresivitas penyakit berdasarkan perubahan dalam gambaran arsitektur kelenjar. Pola ini dibagi menjadi lima pola arsitektur (*Gleason pattern*) sebagai berikut (Humphrey et al. 2016; Shah and Zhou 2016) :



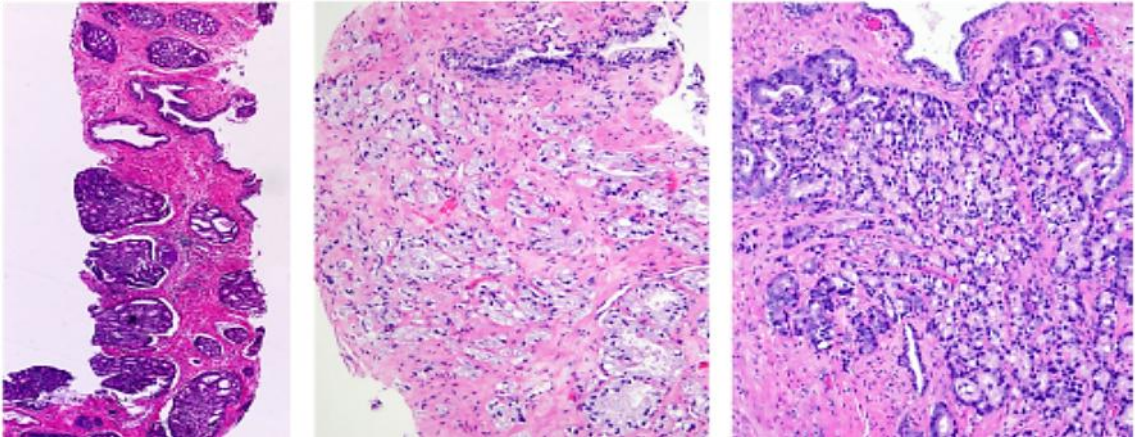
Gleason Pattern 1: jarang ditemui, menggambarkan nodul yang berbatas tegas, terdiri dari kelenjar-kelenjar yang tersusun padat, ukuran dan bentuk relatif seragam.

- a. Gleason *Pattern 1*: Jarang ditemui, menggambarkan nodul yang berbatas tegas, terdiri dari kelenjar-kelenjar yang tersusun padat, ukuran dan bentuk relatif seragam.
- b. Gleason *Pattern 2*: nodul berbatas tegas dengan infiltrasi minimal, bentuk dan ukuran kelenjar mulai bervariasi, menggambarkan kelenjar berukuran lebih besar, bentuk bulat dan oval, tersusun lebih longgar dibanding pola 1.
- c. Gleason *Pattern 3*: yang paling sering ditemui, menggambarkan kelenjar yang lebih infiltratif, ukuran dan bentuk makin bervariasi, umumnya kecil-kecil, bentuk angular, ireguler, jarak antar kelenjar bervariasi. Sama halnya dengan pola 2, dapat ditemukan kelenjar infiltratif di antara jaringan yang non neoplastik. Kadang ditemui gambaran kelenjar maligna yang bercabang membentuk huruf U dan Y, dikategorikan sebagai fusi dan tetap dimasukkan dalam kategori Gleason pattern 3.



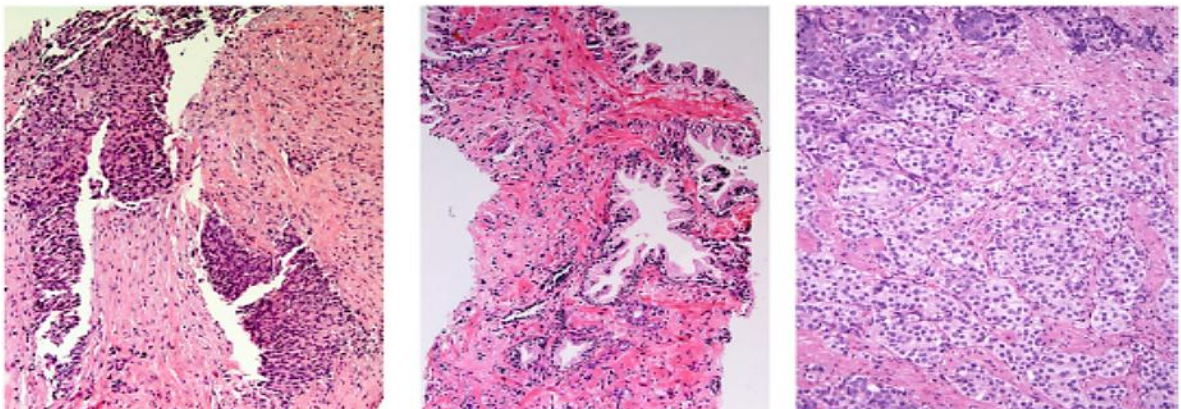
Gambar 6 Variasi Gleason Pattern 3 (Shah and Zhou 2016).

- d. *Gleason Pattern 4*: menggambarkan kelenjar yang sulit dikenali, lumen *poorly-formed*, berfusi, atau pola kelenjar *cribriform* (termasuk pola glomeruloid) dan hipernefomatoid.



Gambar 7: Variasi Gleason Pattern 4 (Shah and Zhou 2016).

- e. *Gleason Pattern 5*: terdiri dari sarang solid, ditemukan sel-sel individual, sel-sel tersusun *cords*, atau dijumpai sarang solid maupun bentukan *cribriform* yang disertai nekrosis. Bentukan *rossette*, komedo nekrosis juga dikelompokkan dalam *Gleason Pattern 5*.



Gambar 8.: Variasi Gleason Pattern 5 (Shah and Zhou 2016)

Dapat ditemukan lebih dari satu pola pada tumor, namun hanya dua pola paling dominan yang dilaporkan dalam skor *Gleason*. Skor *Gleason* diperoleh dari penjumlahan pola yang paling dominan pertama (primer) dan pola dominan kedua (sekunder). Hasil penjumlahan ini kemudian dikelompokkan dalam lima *Grade Group* (Humphrey et al. 2016; Kryvenko and Epstein 2016):

- a. *Grade Group 1* (Skor *Gleason* ≤ 6): Kelenjar individual, *well-formed* (semua gambaran dengan pola primer dan sekunder, pola 1, 2 atau 3).
- b. *Grade Group 2* (Skor *Gleason* $3 + 4 = 7$): Dominan kelenjar *well-formed*, sedikit komponen kelenjar yang *berfusi/cribriform/poorly-formed*.
- c. *Grade Group 3* (Skor *Gleason* $4 + 3 = 7$): Dominan kelenjar yang *berfusi/cribriform/poorly-formed* dengan sedikit kelenjar *well-formed* (untuk kasus dengan lebih dari 95% kelenjar yang *berfusi/cribriform/poorly-formed* atau tanpa bentukan kelenjar pada *core needle* atau prostatektomi radikal, komponen kelenjar *well-formed* yang kurang dari 5% tidak dijumlahkan dalam skor).
- d. *Grade Group 4* (Skor *Gleason* 8): Hanya terdapat kelenjar yang *berfusi/cribriform/poorly-formed* (pola $4 + 4$) atau dominan kelenjar *well-formed* dengan sedikit komponen yang tidak memiliki kelenjar (pola $3 + 5$), atau dominan area tanpa kelenjar disertai sedikit komponen kelenjar *well-formed* (pola $5 + 3$).

- e. *Grade Group 5* (Skor *Gleason* 9-10): Sedikit bentukan kelenjar atau nekrosis dengan atau tanpa kelenjar berfusi/*cribriform/poorly-formed* (pola 5 + 4 atau pola 5 + 5)

II.3 Sistem Imun dan Kanker

Kemampuan sistem imun untuk berespon secara efektif terhadap tumor tergantung pada 3 asumsi yaitu, 1). Sel tumor berbeda dengan sel normal, 2). Sistem imun dapat mengenali perbedaan ini dan 3). Sistem imun berada dalam keadaan aktif dan dapat dibangkitkan untuk berespon secara efektif dan protektif. Ketiga hal tersebut mengindikasikan bahwa editing imun kanker merupakan proses dinamis yang melibatkan tumor dan sistem imunokompeten dari efektor (El-sharkawy and Malki 2014).

II.3.1 Sel-Sel Efektor pada Imunitas Tumor

Imunitas terhadap tumor terutama diperankan oleh sistem imun adaptif yang lebih lanjut diklasifikasikan menjadi sistem imun humoral dan seluler. Sistem imun humoral melibatkan sel B dengan menghasilkan antibodi yang berikatan dengan protein permukaan dari sel tumor dan membunuhnya melalui mekanisme aktivasi komplemen atau memperantarai target dengan sel sitotoksik melalui proses yang disebut *Antibodi dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC)*. Sistem imun seluler diperankan oleh sel T dengan berinteraksi secara langsung dengan sel target melalui reseptor sel T (TCR).

Terdapat 4 jenis sel efektor yang berperan utama dalam imunitas tumor yaitu (El-sharkawy and Malki 2014):

1. Sel dendritik, merupakan *Antigen Presenting Cell (APC)* yang bersifat spesial dan profesional yang mengalami aktivasi selama respon imun innate untuk menangkap dan mempresentasikan antigen ke sel

efektor dari sistem imun adaptif, CD4 dan CD8. Dinamai sel dendritik karena memiliki *pseudopods* (kaki palsu)/*dendrites* yang menonjol dari sel untuk memfasilitasi presentasi antigen. Sel dendritik memiliki kapasitas untuk menstimulasi sel CD8 *T cell* melalui interaksi ligand CD40 pada CD4 *T cell* dengan CD40 pada sel dendritik.

2. Limfosit T, secara umum dibagi menjadi CD4 *T cell* (*T helper*) dan CD8 *T cell* (*T cell cytotoxic*). CD4 mengenali antigen melalui jalur MHC kelas II dan dan berdasarkan profil reseptor produk sitokinnya lebih lanjut berdiferensiasi menjadi Th1 (menghasilkan IL-1, IFN, mengekspresikan reseptor IL-12 dan IL-18) dan Th2 (menghasilkan IL-14, IL-15 dan IL-13 dan mengatur imunitas sel B). Diyakini bahwa Th-1 yang berperan dalam imunitas antitumor karena berperan dalam mobilisasi respon imun yang dimediasi oleh sel T. Sel T CD8 mengenali antigen melalui MHC kelas I dan bila teraktivasi maka akan melepaskan perforin dan granula toksik yang memediasi pembunuhan sel secara langsung dengan membuat lubang pada membran sel untuk memfasilitasi masuknya paket enzimatik (granzim A dan B).
3. *Natural Killer cell* (NK cell), teraktivasi selama masa respon innate melalui sinyal inflamasi yang terbentuk oleh invasi sel tumor. Sel efektor jenis ini tidak spesifik terhadap antigen tertentu dan tidak mengekspresikan ke suatu reseptor sel T tetapi membunuhnya secara langsung melalui *Killing Activating Receptor* (KARs) pada permukaannya.

4. Sel T Regulator (*Regulatory T cells/Treg*). Populasi sel T yang memiliki kapasitas sebagai regulator yang mengontrol respon autoimun dan antitumor pertama kali dikemukakan pada awal tahun 1975. Kini telah diidentifikasi populasi sel T CD4+ dan CD25+ memiliki fungsi immunosupresif, temuan ini memperbarui pemahaman mengenai sel regulator. *CD4+ regulatory T cell* (Treg) lebih lanjut memiliki 2 turunan, yaitu Treg yang terjadi secara alami (5-10%) dari sel T perifer dan *induced* Treg yang berkembang dari CD4+ CD25+ *T cell* konvensional.

II.3.2 Checkpoint Sinyal Imun

Neoantigen yang dihasilkan oleh kanker sebagai akibat dari adanya sejumlah perubahan genetik maupun epigenetik, menjadi potensial untuk dikenali oleh sistem imun, sehingga dapat memicu respon imun sel T. Koordinasi oleh sel T sitotoksik yang akan berikatan dengan sel-sel kanker dan melakukan pembunuhan, diperlukan agar proteksi sistem imun menjadi efektif (Jiabei He et al. 2015). Dalam kondisi fisiologis yang normal, terdapat status keseimbangan antara molekul *checkpoint* imun yang membuat respon imun dari sel T tetap dalam intensitas dan cakupan yang tepat agar meminimalkan kerusakan pada jaringan normal di sekitarnya, dan mencegah reaksi autoimun. Namun, beberapa jalur dimanfaatkan oleh sel kanker untuk melakukan upregulasi sinyal negatif melalui molekul permukaan sel, yang akan menghambat aktivasi atau menginduksi apoptosis dari sel T, dan pada akhirnya dapat memicu

progresitas dan metastasis dari kanker (He et al., 2015; Zou, 2005).

Penelitian pada molekul *checkpoint* imun saat ini terutama difokuskan pada CTLA-4, PD-1 dan ligannya PD-L1 (B7H1) dan PD-L2 (B7DC). Berbeda dengan CTLA-4 yang meregulasi aktivitas sel T terutama pada stadium awal, PD-1 membatasi aktivitas sel T dalam lingkungan mikro tumor terutama pada stadium yang lebih lanjut dari pertumbuhan tumor (He et al., 2015; Zou, 2005).

CTLA-4 (CD152) adalah glikoprotein membran yang hampir menyerupai CD28, berikatan dengan ligan yang sama dari famili B7 (CD80 dan CD86) pada permukaan antigen APC. Adanya stimulasi antigenik dari *T-Cell Receptor* (TCR), menyebabkan sel T memperoleh kapasitas untuk mengekspresikan CTLA-4 yang akan mengikat molekul B7 dengan afinitas yang lebih besar dari CD28. Interaksi CTLA-4/B7 akan menghambat respon sel T, yang berbeda halnya dengan ikatan CD28/B7 yang mengaktifkan imunitas sitotoksik. Sehingga, hal ini penting dalam mempertahankan toleransi imun (Passardi et al. 2017).

II.4 Programmed Death-1 (PD-1) dan Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)

Jalur sinyal reseptor *Programmed Death-1* (PD-1) dan ligandnya *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) merupakan jalur *checkpoint* imun yang telah diketahui secara luas berperan penting dalam memediasi *self tolerance* dan mengontrol kerusakan sel. Jalur ini kadang-kadang dapat dimanipulasi oleh sel kanker untuk melawan sistem imun (Guan et al.

2017; Xin Wang et al. 2016). Peran penting dari aksis PD-1/PD-L1 pada imunitas kanker telah dieksplorasi secara luas pada binatang coba maupun pada penelitian klinik (Guan et al. 2017).

II.4.1 Struktur Biologis PD-1 dan PD-L1

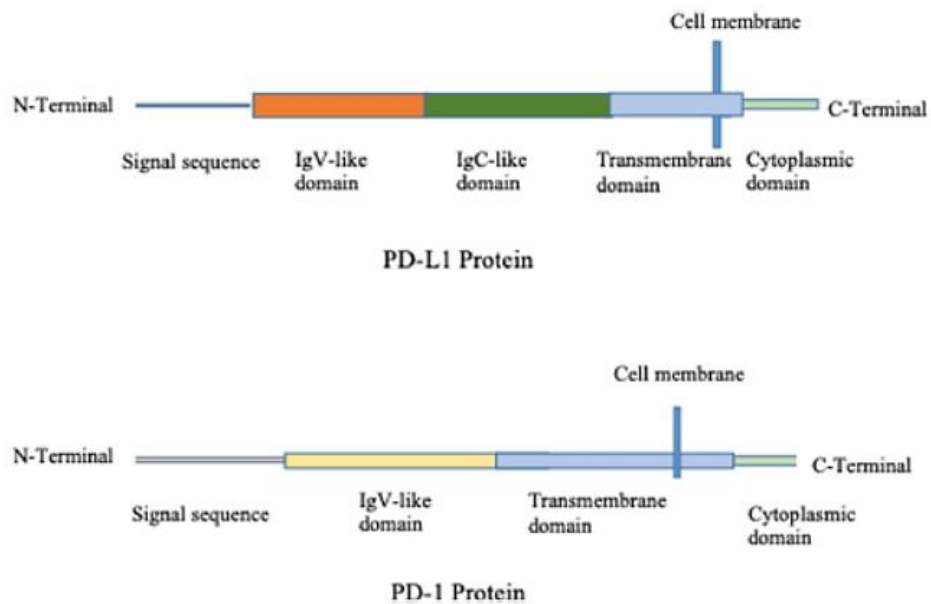
Programmed Death-1 (PD-1) yang juga dikenal sebagai CD279 merupakan protein permukaan sel yang termasuk dalam famili CD28 dan dikode oleh gen PDCD1 yang berlokasi di kromosom 2q37 (Guan et al. 2017). PD-1 diperkenalkan oleh Tasuko Honjo dan rekan-rekannya pada tahun 1992 dan menyebutnya sebagai molekul yang terkait dengan apoptosis setelah melakukan kloning gen PD-1 dari sel imun yang mengalami apoptosis (Akinleye and Rasool 2019).

Ditinjau dari segi strukturnya, PD-1 merupakan glikoprotein transmembran tipe 1 dengan berat molekul 288 asam amino. PD-1 dikode oleh gen PDCD1 dengan peta fragmen DNA terdiri dari 55-kDa dan mengandung ekson yang berlokasi di kromosom 2 (Akinleye and Rasool 2019). PD-1 homolog dengan reseptor protein family CD yang tersusun dari immunoglobulin V (ig V) dengan domain tipe ekstrasel dan mencakup 21-22% sekuens, domain transmembran, dan domain sitoplasmik (intraseluler). PD-1 mengandung dua tempat fosforilasi yang berlokasi di *Immunoreceptor Tyrosine Based Inhibitory Motif* (ITIM) dan satu *Immunoreceptor Tyrosine Based Switch Motif*, sekaligus menjadi regulator negatif sinyal reseptor sel T melalui *Phosphorylating Src Homology Phosphatase-1 (SHP-1) and SHP-22* (Akinleye and Rasool

2019; J. Chen et al. 2016).

PD-1 diekspresikan pada sel T teraktivasi, sel B, sel *Natural Killer*, monosit dan sel dendritik (J. Chen et al. 2016; Guan et al. 2017) . Ekspresi PD-1 pada sel non T, memberi implikasi pada kemampuan untuk memodulasi sistem tanpa tergantung pada sel T (*T-cell independent manner*) (Guan et al. 2017).

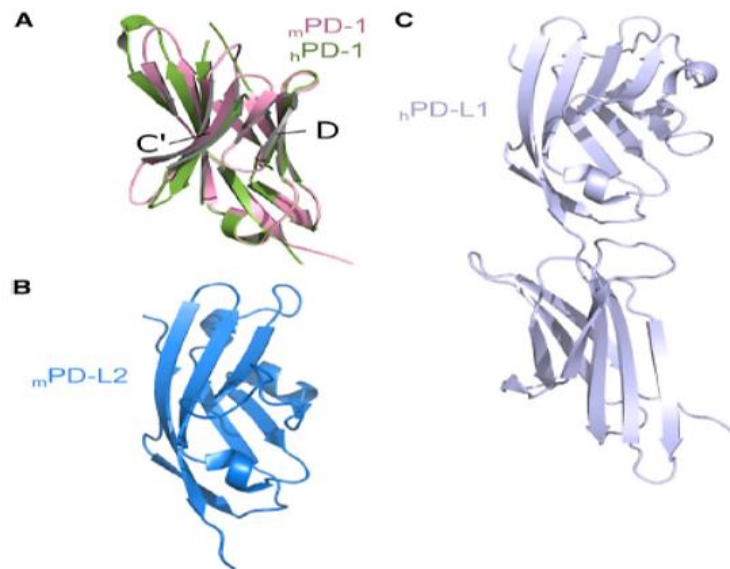
PD-1 memiliki dua ligand yaitu PD-L1 (juga dikenal sebagai B7-H1 atau CD274) dan PD-L2 (B7-DC atau CD273), keduanya termasuk famili B7 yang merupakan reseptor protein transmembran tipe I (Akinleye and Rasool 2019; Guan et al. 2017). Secara struktur PD-L1 merupakan reseptor protein yang terdiri dari 290 asam amino, dikode oleh gen cd264, terdiri dari 7 ekson dan berlokasi di kromosom 9. PD-L1 terdiri dari 2 domain ekstraseluler (IgV dan IgC *like domain*), domain transmembran dan domain sitoplasmik (intraseluler) (Akinleye and Rasool 2019; J. Chen et al. 2016). PD-L1 yang terekspresi pada banyak sel (sel T, sel B, monosit, sel dendritik, *Antigen Presenting Cell* (APC) dan sel non imun seperti sel endotel pembuluh darah dan sel pankreas) sedangkan PD-L2 hanya terekspresi pada APC seperti makrofag dan sel dendritik (J. Chen et al. 2016; Guan et al. 2017).



Gambar 9: Struktur protein PD-L1 dan PD-1. PD-L1 dan PD-1 merupakan protein transmembran yang saling berinteraksi satu sama lain. PD-L1 terutama mengandung domain sitoplasmik, transmembran dan dua domain ekstraseluler (menyerupai IgV dan I

Informasi mengenai struktur protein *checkpoint* imun pertama kali diketahui pada tahun 1997 melalui publikasi *nuclear magnetic resonance (NMR) structure* pada CTLA-4 (PDB: 1AH1) manusia, suatu reseptor yang fungsi PD-1. Sejak itu kemudian dilaporkan beberapa struktur *immune checkpoint proteins*. Saat ini terdapat tiga struktur independen dari domain ekstraseluler dari apo-PD1. Ketiga struktur tersebut menunjukkan domain ekstraseluler dari Apo-PD-1 membentuk lipatan *ke a b strand sandwich*, yang menyerupai lipatan dari kunci Yunani (*Greek key*) (terdapat 7 strand yang terorganisir dalam 2 lembaran). Kedua lembaran tersebut dihubungkan oleh jembatan disulfide yang khas. Ligand dari PD-1 (PD-L1 dan PD-L2) dalam bentuk apo juga telah diketahui. Kedua ligand tersebut mengandung dua domain padat yang dihubungkan oleh suatu konektor

pendek (*short linker*). Domain dari PD-L1 dan PD-L2 ditandai oleh lipatan menyerupai immunoglobulin (Ig like) seperti pada PD-1 (Zak et al. 2017)



Gambar 10: Struktur Apo-Protein dari Sistem Checkpoint dari PD-1/PD-L. A. superposisi dari PD-1 pada manusia dan murine, B. PD-L2 dan C. PD-L1 (Zak et al. 2017)

II.4.2 Mekanisme Sinyal Reseptor PD-1 dan PD-L1

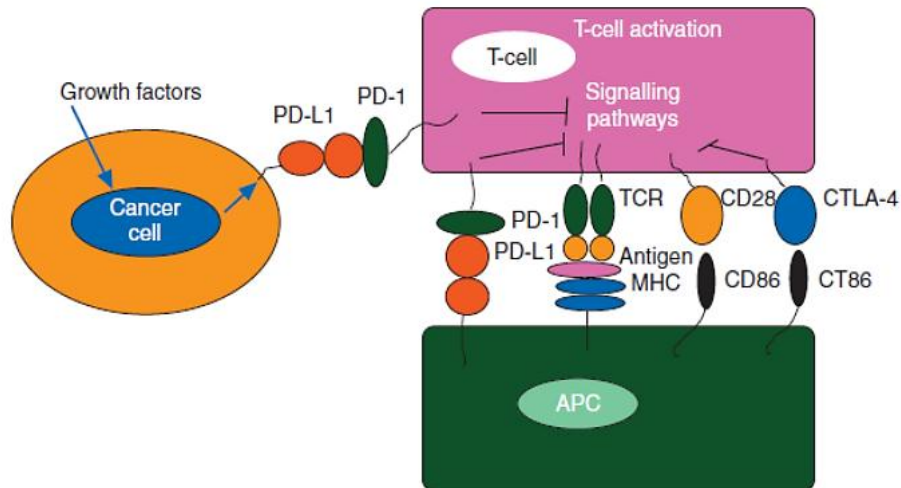
Aktivasi sel T yang berlangsung dengan baik diperlukan sebagai pertahanan pejamu (*host*) terhadap patogen dan mencegah respon autoimun. Suatu sel T mesti menerima dua set sinyal dari *Antigen Presenting Cell* (APC). Interaksi dengan APC dimediasi oleh reseptor sel T (TCR) untuk mengenali *Major Histocompatibility Complex* (MHC) dengan antigen yang ada dipermukaannya. Selain itu terdapat kostimulator sekunder yang dimediasi oleh interaksi antara CD28 pada permukaan sel T dengan CD80 (B7.1) atau CD86 (B7.2). Pada APC. Pasangan antara reseptor inhibitorik dengan ligand yang terekspresi pada sel T, APC dan tipe sel ini secara keseluruhan dinamakan *immune checkpoints* (J. Chen

et al. 2016). CTLA-4 yang secara eksklusif diekspresikan oleh sel T merupakan regulator negatif (inhibitor) aktivasi sel T pada fase awal dengan bersaing dengan ikatan CD28 dengan CD80 dan CD86 (J. Chen et al. 2016; Guan et al. 2017; Haffner et al. 2018).

Sejumlah penelitian telah membuktikan bahwa aktivasi sinyal PD-1/PD-L1 bersifat regulator negatif dari respon imun yang dimediasi oleh sel T pada jaringan perifer untuk membatasi respon efektor sel T dan memproteksi jaringan dari kerusakan yang dimediasi sistem imun yang dikenal sebagai *peripheral T cell tolerance* (Akinleye and Rasool 2019).

Ikatan antara PD-1 dengan ligandnya baik PD-L1 maupun PD-L2 berakibat pada aktivasi kinase inhibitorik yang berakibat pada penghambatan proliferasi sel T dan fungsi efektor, menginduksi apoptosis, mendorong differensiasi CD4 T cell menjadi *foxp3 regulatory T cell*, dan produksi/sekresi sitokin melalui *phosphatase SHP2* (J. Chen et al. 2016; Guan et al. 2017). Ikatan PD-1/PD-L1 juga menghambat faktor survival sel; Bcl-xL serta faktor transkripsi yang berhubungan dengan fungsi sel efektor; GATA-3, Tbet dan Eomes. Selain itu aksis PD-1 menghambat aktivitas litik pada sel yang teraktivasi, termasuk pada sel B dan sel *Natural Killer*. Hal penting lainnya adalah PD-1 terekspresi tinggi pada sel T regulator (Treg), dimana Treg ini akan teraktivasi dan berproliferasi bila terdapat ligand. Treg memiliki efek respon imun yang bersifat inhibitor dibanding promotor melalui ekspresi *forkhead transcription factor FOXP3*, tidak mengekspresikan sitokin efektor seperti IFN γ , dan memproduksi

sitokin inhibitor seperti such TGF β , IL-10, dan IL-35 (Akinleye and Rasool 2019).



Gambar 11 Aktivasi antigen dan inhibisi checkpoint protein dari sel T. APC mempresentasikan antigen ke reseptor sel T (TCR), yang kemudian mengaktifkan jalur sinyal yang menyebabkan aktivasi sel T dengan disertai sinyal co-stimulating dari aksis CD86/CD28. CTLA-4

II.4.3 Regulasi Ekspresi PD-L1

Selain oleh sitokin inflamasi, terdapat banyak jalur sinyal onkogenik yang telah diketahui terlibat dalam upregulasi PD-L1 pada kanker seperti (J. Chen et al. 2016; Y. Dong, Sun, and Zhang 2017; Guan et al. 2017):

1. Jalur sinyal *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) memiliki peran penting pada proses proliferasi dan survival. Pada kondisi fisiologis MAPK diaktivasi oleh sinyal ekstrasel melalui reseptor tirosin kinase. Namun demikian pada aktivasi MAPK mengalami penyimpangan pada sejumlah tipe kanker melalui mutasi onkogenik dan komponen-komponennya. Bukti awal yang menunjukkan bahwa aktivasi onkogenik dari MAPK pathway berkaitan dengan kemampuan sel

kanker melawan sistem imun berasal dari temuan terapi dengan mutan BRAF inhibitor yang menyebabkan peningkatan infiltrasi sel T pada *microenvironment* dari melanoma (J. Chen et al. 2016).

2. Aktivasi *Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)/Akt pathway* berperan penting dalam patogenesis kanker melalui banyak target ikutan (*downstream target*) yang mengatur survival, proliferasi dan motilitas sel kanker. Peranan *PI3K/Akt pathway* dalam regulasi PD-L1 pada sel kanker pertama kali dicetuskan oleh penemuan bahwa penambahan *PI3K inhibitor* pada sel-sel melanoma yang resisten terhadap *BRAF inhibitor* menyebabkan pengurangan ekspresi PD-L1 (J. Chen et al. 2016). Peran *PI3K/Akt pathway* juga ditemukan pada patogenesis glioblastoma (Guan et al. 2017). Hal ini didukung oleh observasi bahwa penurunan *PTEN* menyebabkan *upregulasi* PD-L1 yang dihapus oleh inhibisi Akt. Menariknya, meskipun *upregulasi* transkripsional telah menunjukkan berkaitan dengan peningkatan PD-L1 yang diperantarai oleh *PI3K/Akt*, mekanisme *posttranslational* juga terlibat, aktivasi Akt pada sel-sel kanker kolon menyebabkan *upregulasi* protein PD-L1 tanpa mempengaruhi level dari ekspresi mRNA PD-L1. Tampaknya, *pathway* *PI3K/Akt* meregulasi ekspresi PD-L1 baik melalui mekanisme transkripsional maupun *posttranslational* dengan cara yang tergantung tipe sel dan jaringan. Sementara inhibisi Akt menyebabkan penurunan ekspresi PD-L1, efektor *downstream* *mTOR/S6* tidak menunjukkan sebagai perantara

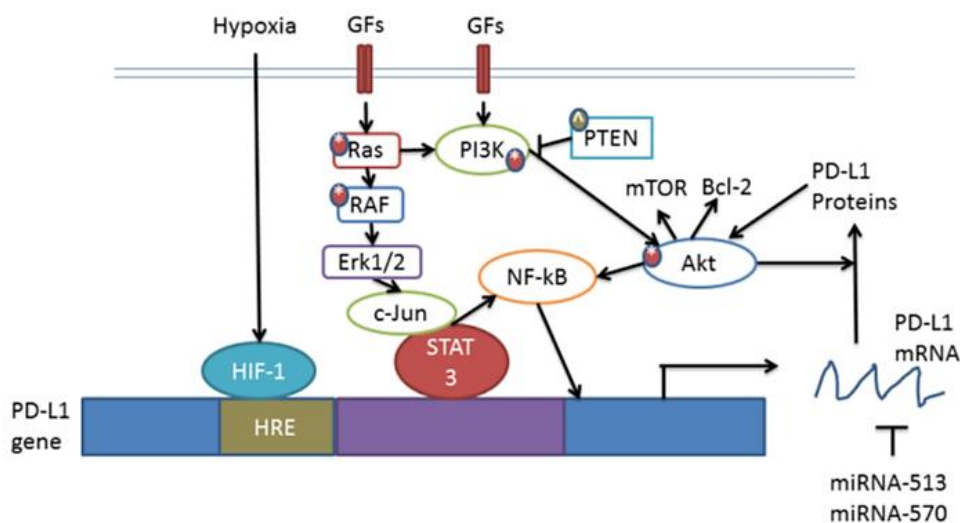
Akt dalam menyebabkan ekspresi PD-L1. Sebaliknya, *nuclear factor NF- κ B* yang merupakan target *downstream* dari Akt, menunjukkan meregulasi ekspresi PD-L1. Akt mengaktivasi NF- κ B, yang menyebabkan *upregulasi* PD-L1 secara transkripsional (J. Chen et al. 2016).

Sejumlah faktor transkripsional telah dibuktikan memiliki peranan dalam penghindaran sel kanker dari sistem imun (J. Chen et al. 2016):

1. HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor Alpha). Peningkatan level HIF-1 berhubungan dengan peningkatan ekspresi PD-L1, mengarahkan bahwa lingkungan yang hipoksia menyebabkan peningkatan ekspresi HIF-1, dan juga dapat menyebabkan penekanan sistem imun dalam hal memicu proliferasi sel dan menghambat apoptosis. HIF-1 meregulasi PD-L1 dengan berikatan dengan *hypoxia response element* (HRE) dari promotor PD-L1 untuk mengaktifkan transkripsi PD-L1.
2. STAT3 (*Sinyal Transducer And Activation of Transcription-3*) telah dibuktikan berikatan dengan promotor PD-L1 untuk meregulasi ekspresi PD-L1 secara transkripsional. *Latent membran protein 1* (LMP1) dari virus *Epstein Barr* (EB) meningkatkan ekspresi PD-L1 seiring dengan peningkatan *phosphorylated* STAT3 (pSTAT3) dan inhibisi dari pSTAT3 inhibitor oleh JAK3 inhibitor CP-690550 mengurangi LMP1 menyebabkan ekspresi PD-L1.

3. *Nuclear Factor* NF- κ B yang merupakan faktor transkripsional umum terlibat dalam ekspresi PD-L1 yang dipicu oleh LMP1 sebagai NF- κ B inhibitor *caffeic acid phenethyl ester* menurunkan picuan PD-L1. NF- κ B juga sebagai mediator utama dari ekspresi PD-L1 yang dipicu oleh IFN- γ .

Interaksi dari sejumlah jalur sinyal dan faktor transkripsi dalam meregulasi ekspresi PD-L1 terlihat dalam gambar berikut (J. Chen et al. 2016):



Gambar 12 Model regulasi ekspresi PD-L1 pada sel kanker. Jalur sinyal MAPK dan PI3K terlibat dalam regulasi ekspresi PD-L1.

Kedua jalur sinyal tersebut diaktivasi oleh mutasi gen dan faktor pertumbuhan. Aktivasi MAPK mengakibatkan peningkatan aktivitas c-Jun, yang bersama dengan STAT3 meningkatkan transkripsi PD-L1. Aktivasi Akt meningkatkan translasi mRNA PD-L1 menjadi protein yang meningkatkan aktivasi Akt. Aktivasi Akt juga bisa bekerja pada NF- κ B. Hipoksia menstimulasi faktor transkripsi HIF-1, yang kemudian berikatan dengan HRE untuk meningkatkan ekspresi PD-L1. Faktor transkripsi STAT3 dan NF- κ B juga dapat berperan sebagai promotor PD-L1 secara langsung. miRNA-513 dan miRNA-570 dapat mendegradasi mRNA PD-L1 (J. Chen et al. 2016).

Regulasi epigenetik juga telah dibuktikan terlibat dalam ekspresi PD-L1 pada sel kanker. Beberapa *microRNA* (miRs) terlibat dalam regulasi ekspresi PD-L1. miR-513, miR-570, miR-34a dan miR-200 memiliki hubungan terbalik dengan ekspresi PD-L1. miR-197 menurunkan ekspresi PD-L1 secara tidak langsung dengan menargetkan PD-L1 regulator STAT3 (J. Chen et al. 2016).

II.5 Aplikasi Klinis Ekspresi PD-L1 sebagai Biomarker pada Kanker

Dalam aplikasi klinis, ekspresi PD-L1 digunakan sebagai biomarker untuk tujuan penentuan prognosis (*prognostic value*) dan aplikasi imunoterapi. Pada beberapa jenis kanker seperti karsinoma hepatoseluler, kanker pankreas, kanker gaster, renal cell carcinoma, dan karsinoma esophagus, kanker dapat menimbulkan efek immunosupresif pada *microenvironment* tumor dengan meningkatkan ekspresi PD-L1 untuk mencegah sitolisis oleh sel T yang teraktivasi. Hal ini menjelaskan mengapa overekspresi PD-L1 pada tumor menyebabkan prognosis yang buruk pada pasien kanker (H. Li et al. 2019; Xin Wang et al. 2016).

Yang menarik, setelah beberapa *follow up* yang lama, ditemukan korelasi terbalik antara ekspresi PD-L1 sel dan prognosis pasien yang buruk. Selain itu pada kanker paru, kanker kolorektal dan melanoma, ekspresi PD-L1 memiliki nilai prediktif positif dan negatif. Pada thymoma, thymic carcinoma, karsinoma sel skuamous paru, dan kanker serviks, ekspresi PD-L1 tidak memiliki nilai prediktif yang signifikan, kecuali bila dikombinasikan dengan biomarker lain misalnya CD8+ dan Foxp3+ (Xin

Wang et al. 2016).

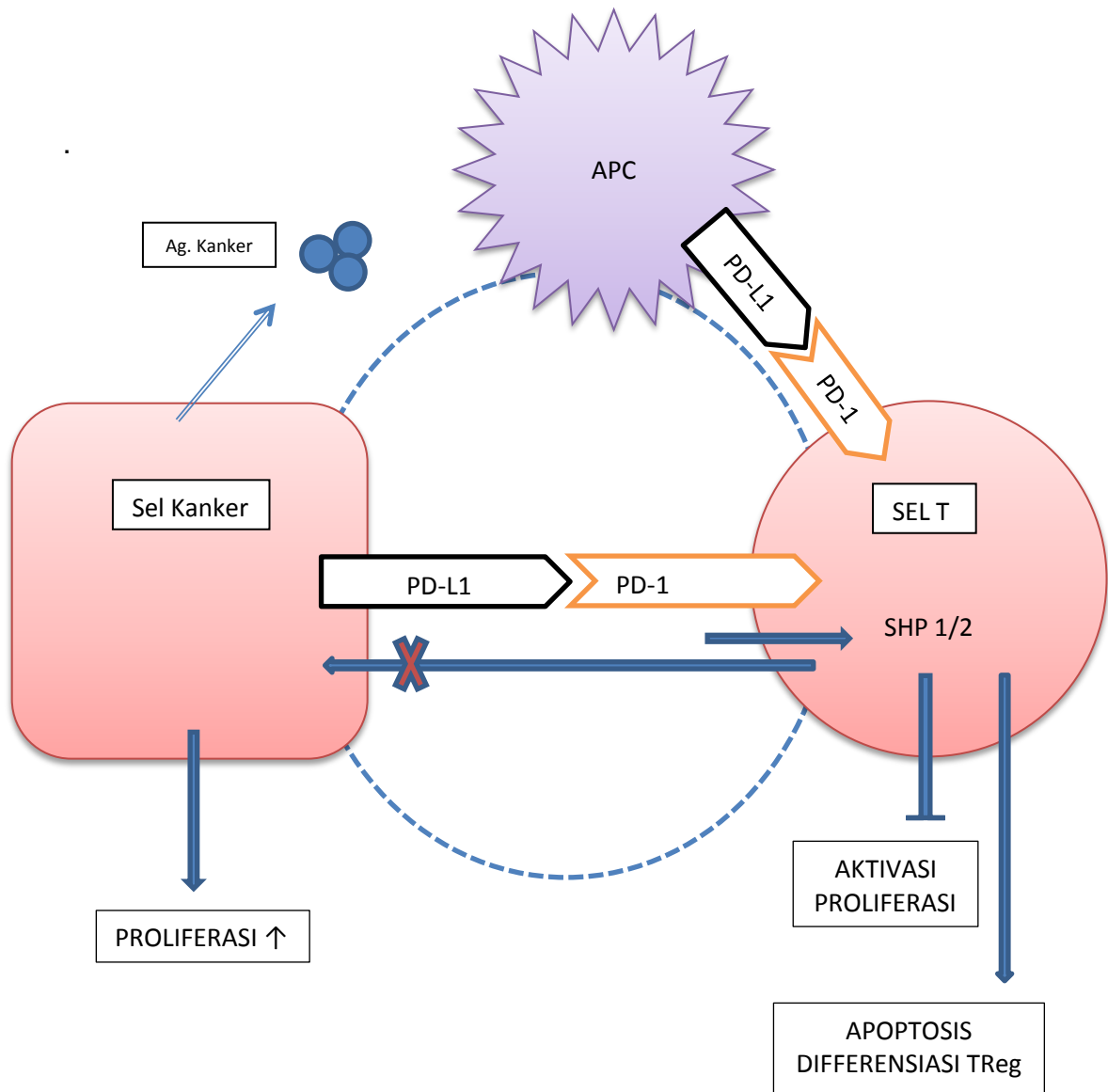
Jalur sinyal PD-1/PD-L1 merupakan mekanisme yang berperan signifikan pada supresi imun di dalam *tumor microenvironment*. Antibodi monoklonal yang targetnya bekerja pada PD-1 atau PD-L1 dapat memblokir jalur PD-1/PD-L1 dan meningkatkan fungsi sel T. Kini telah dilakukan uji klinik secara luas menggunakan antibodi monoklonal yang menghambat fusi protein antara PD-1 dengan PD-L1 dan PD-L2 ini sedang Pembrolizumab, lambrolizumab, nivolumab, dan AMP-224 (bekerja pada PD-1) dan BMS-936559, MEDI4736, MPDL3280A, dan MSB0010718C (bekerja pada PD-L1), kini digunakan pada terapi sejumlah keganasan seperti melanoma, NSCLC, RCC, kanker vesika urinaria, karsinoma kolorektal, dan kanker gaster, dengan respon terapi secara keseluruhan mencapai 16%–100%. Biomarker prediktif diperlukan untuk menyeleksi pasien yang akan memperoleh *benefit* dengan penerapan imunoterapi sekaligus menghindarkan pasien dari potensi toksisitas yang tidak perlu (Xin Wang et al. 2016).

Terdapat sejumlah penelitian mengenai ekspresi PD-L1 pada adenokarsinoma prostat dan manfaat klinisnya. Sejumlah penelitian terkini menyimpulkan bahwa kadar ekspresi dan nilai prognosis PD-1/PD-L1 pada adenokarsinoma prostat primer merupakan indikator independen *Biochemically Recurrence* (BCR) setelah prostatektomi radikal. Li *et al* dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa ekspresi PD-L1 tidak hanya meningkat pada kanker prostat risiko tinggi tetapi juga merupakan

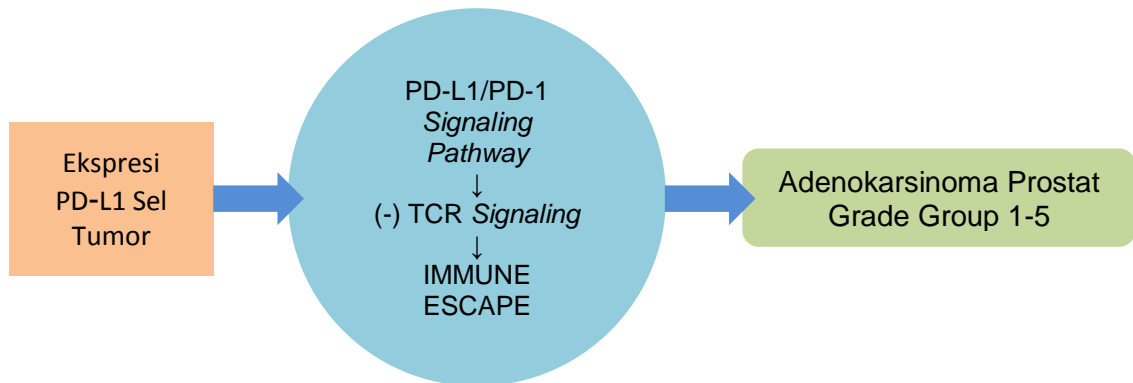
biomarker independen pada penilaian prognosis kanker prostat risiko tinggi yang menerima *Adjuvant Hormonal Therapy* (AHT) setelah prostatektomi radikal. Target terapi PD-L1/PD-1 berpotensi menjadi terapi adjuvan pada kanker prostat risiko tinggi pasca prostatektomi radikal (H. Li et al. 2019). Hasil yang sedikit berbeda dilaporkan oleh Haffner et al dalam penelitiannya yang menemukan bahwa ekspresi PD-1 jarang pada kanker prostat primer, tetapi positivitasnya meningkat pada kasus *metastatic castrate-Resistant Prostate Cancer (mCRCP)* (Haffner et al. 2018).

BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP

III.1 Kerangka Teori



III.2 Kerangka Konsep



: Variabel bebas



: Variabel antara



: Variabel tergantung