

**HUBUNGAN EKSPRESI PD-L1 DENGAN KARAKTERISTIK
KLINIKOPATOLOGI KARSINOMA OVARIUM**

TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Spesialis Patologi Anatomi
Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Bagian Patologi Anatomi



Oleh

dr. Adi Cahya kumara

NIM: 04062722024001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PATOLOGI ANATOMI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA/RS KEMENKES
MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG
2025**

HUBUNGAN EKSPRESI PD-L1 DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI KARSINOMA OVARIUM

TESIS

**Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Spesialis Patologi Anatomi
Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Bagian Patologi Anatomi**



Oleh
dr. Adi Cahya Kumara
NIM: 04062722024001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PATOLOGI ANATOMI UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RS KEMENKES MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG 2025**

LEMBAR PENGESAHAN

Nama : dr. Adi Cahya Kumara
Bagian : Patologi Anatomi FK Universitas Sriwijaya Palembang
NIM : 04062722024001
Judul Tesis : HUBUNGAN EKSPRESI PD-L1 DENGAN KARAKTERISTIK
KLINIKOPATOLOGI KARSINOMA OVARIUM

Palembang, 5 Juni 2025

Disetujui oleh:

Tanda tangan

Pembimbing I

dr. Heni Maulani, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K)
NIP. 195909141986012001

.....


Pembimbing II

dr. Aspitriani, Sp.P.A.
NIP. 10700921 200112 2 002

.....

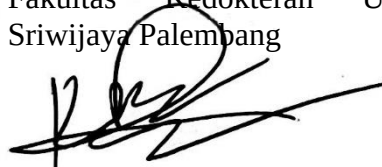

Pembimbing III

dr. Erial Bahar, M.Sc
NIP. 19511114 197701 1 001

.....


Mengetahui,

Ketua Bagian Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas
Sriwijaya Palembang



Koordinator Program Studi

PPDS I Patologi Anatomi Fakultas
Kedokteran Universitas Sriwijaya





Prof. dr. Krisna Murti, Sp.P.A., Subsp. H.L.E. (K), M.Biotech, Stud., Ph.D
NIP. 19631210 199103 2 002

dr. Ika Kartika, Sp.P.A., Subsp. K.A. (K)
NIP. 19630310 199002 2 002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Adi Cahya Kumara

NIM : 04062722024001

Judul : Hubungan Ekspresi PD-L1 Dengan Karakteristik Klinikopatologi Karsinoma Ovarium.

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 6 Juli 2025



dr. Adi Cahya Kumara

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Adi Cahya Kumara
NIM : 04062722024001
Program Studi : Patologi Anatomi
Fakultas : Kedokteran Universitas Sriwijaya
Jenis Karya : Tesis

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya Hak **Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

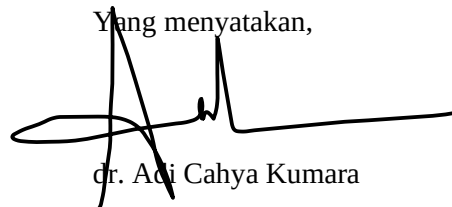
“Hubungan Ekspresi PD-L1 Dengan Karakteristik Klinikopatologi Karsinoma Ovarium”.

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia / formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Palembang, Juli 2025

Yang menyatakan,



dr. Adi Cahya Kumara

ABSTRAK

Latar Belakang: Karsinoma ovarium merupakan salah satu penyebab utama keganasan ginekologi dengan angka mortalitas tinggi. Berdasarkan mutasi, karsinoma ovarium dibagi menjadi tipe I dan tipe II. Karsinoma ovarium tipe II lebih agresif dan sering terdiagnosis pada stadium lanjut, dengan kadar CA-125 yang jauh lebih tinggi dibandingkan tipe I. Karsinoma ovarium tipe I ($\pm 30\%$ kasus) dianggap berkembang lebih lambat dan lebih sering ditemukan pada stadium awal. Karsinoma ovarium tipe II ($\pm 70\%$ kasus) memiliki prognosis buruk. Studi menunjukkan bahwa PD-L1 berperan dalam mekanisme *immune evasion*, memungkinkan sel kanker menghindari pengenalan oleh sistem imun dan meningkatkan kelangsungan hidupnya dalam lingkungan mikro tumor yang immunosupresif. Ekspresi PD-L1 yang tinggi dikaitkan dengan resistensi terhadap kemoterapi, terutama pada pasien dengan mutasi BRCA1/2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan pendekatan klinis seperti Usia, Stadium FIGO dan serum CA125.

Metode: Penelitian deskriptif analitik *cross-sectional* menggunakan arsip karsinoma ovarium yang telah didiagnosa secara histopatologi selama periode 1 Januari 2021-30 Desember 2024, sebanyak 32 sampel dipilih dengan non-random sampling dan dibagi menjadi karsinoma ovarium tipe I dan tipe II. Data klinikopatologi didapat dari rekam medis. Imunohistokimia PD-L1 dilakukan untuk menentukan ekspresi PD-L1. Dilakukan analisis bivariat untuk melihat apakah terdapat hubungan ekspresi PDL-1 dengan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium.

Hasil: Didapatkan mayoritas 53,1% pasien berusia ≥ 55 tahun, terbanyak pada stadium FIGO III (65,6%), karsinoma ovarium terbanyak yaitu tipe I (53,1 %) dan nilai ekspresi PDL-1 rendah sebanyak 43,8%. Berdasarkan analisis bivariat tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan usia ($p=0.494$), stadium FIGO ($p=0.086$). dan dengan karsinoma ovarium ($p = 0.626$).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan usia, stadium FIGO, karsinoma tipe I dan tipe II.

Kata Kunci: Karsinoma ovarium, PD-L1, tipe mutasi, tipe I dan tipe II

ABSTRACT

Background: Ovarian carcinoma is one of the leading causes of gynecological malignancies, with a high mortality rate. Based on genetic mutations, ovarian carcinoma is classified into type I and type II. Type II ovarian carcinoma is more aggressive and is often diagnosed at an advanced stage, with significantly higher serum CA-125 levels compared to type I. Type I ovarian carcinoma (approximately 30% of cases) tends to grow more slowly and is more commonly detected at an early stage. In contrast, type II ovarian carcinoma (approximately 70% of cases) is associated with a poor prognosis. Studies have shown that PD-L1 plays a role in immune evasion mechanisms, enabling cancer cells to avoid detection by the immune system and promoting their survival in an immunosuppressive tumor microenvironment. High PD-L1 expression has been linked to chemotherapy resistance, particularly in patients with BRCA1/2 mutations. This study aims to investigate the relationship between PD-L1 expression and clinical parameters such as age, FIGO stage, and serum CA-125 levels.

Methods: This was a descriptive-analytic cross-sectional study involving 32 histopathologically confirmed ovarian carcinoma samples collected between January 2021 and December 2024. Samples were divided into type I and type II. Clinical and pathological data were obtained from medical records. Immunohistochemical staining was performed to assess PD-L1 expression. Univariable and bivariable analyses were used to examine the associations between PD-L1 expression and clinical-pathological characteristics.

Results: The majority of patients (53.1%) were aged ≥ 55 years. FIGO stage III was the most commonly observed stage (65.6%), and 53.1% of patients had type I ovarian carcinoma. PD-L1 expression levels of $<1\%$ were found in 43.8% of patients. Based on bivariate analysis, there was no significant association between PD-L1 expression and age ($p = 0.494$), FIGO stage ($p = 0.086$), or type of ovarian carcinoma ($p = 0.626$).

Conclusion: There was no significant association between PD-L1 expression and age, FIGO stage, or type I and type II carcinoma.

Keywords: Ovarian carcinoma, PD-L1, mutation type, type I and type II

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat karunia serta hidayah-Nya jualah karya tulis akhir ini dapat diselesaikan dengan baik. Karya tulis akhir ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Saya menyadari sepenuhnya bahwa terselesaikannya karya tulis ini tidak terlepas dari dukungan, bimbingan, dan bantuan dari berbagai pihak. Oleh karenanya, dengan segala kerendahan hati, izinkan saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Rektor Universitas Sriwijaya Palembang, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dan Direktur Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang, atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan ini.

Hormat dan terima kasih yang mendalam juga penulis berikan kepada Prof. Dr. Krisna Murti, Sp.PA(K), M.Biotech.Stud, Ph.D selaku Ketua Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dr. Ika Kartika Edi Poedjo Purnamawati., Sp.PA. Subsp. K.A (K) selaku Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi dan dr. Citra Dewi Sp.PA., Subsp. O.G.P (K) selaku Kepala Kelompok Staf Medik Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA(K) selaku penanggung jawab instalasi sentral patologi anatomi. Terima kasih atas pandangan kritis dan saran yang memperkaya karya ini. Ulasan dan evaluasi kalian menjadi cahaya yang menerangi jalan untuk membuat penelitian ini menjadi lebih bernilai.

Penulis secara khusus mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr. Heni Maulani, Sp.PA, Subs. O.G.P (K) selaku pembimbing I, dan dr. Aspitriani, Sp.PA selaku pembimbing II. Terima kasih atas bimbingan penuh kesabaran, arahan yang tajam, serta kepercayaan yang diberikan kepada saya. Setiap koreksi dan masukan bukan sekadar catatan ilmiah, melainkan pelajaran berharga tentang bagaimana berpikir kritis dan bekerja dengan hati. Tidak lupa, ungkapan terima kasih yang setulus-tulusnya saya sampaikan kepada dr. Erial Bahar, M.Sc, selaku pembimbing III, yang dengan penuh kesabaran dan ketulusannya tidak pernah lelah membagikan ilmu, memberi arahan, serta menghadirkan solusi jernih di setiap kebuntuan. Bimbingan Bapak bukan sekadar petunjuk metodologi, tetapi juga pelita yang menuntun saya memahami esensi dari sebuah penelitian.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada seluruh guru-guru, dr. Mezfi Unita, Sp.PA(K), dr. Henny Sulastri, Sp.PA(K), dr. Heni Maulani, Sp.PA(K), dr. Zulkarnain Musa, Sp.PA, dr. Fifie Julianita, Sp.PA, dr. Aida Farida, Sp.PA, dr. Wresnindyatsih, Sp.PA(K), M.Kes, dr. Susilawati, Sp.PA, dr. Maria Ulfa, Sp.PA, dr. Nyiayu Fauziah, Sp. PA, dr. Desyani Oktari, Sp.PA dan dr. Soraya Sagita Desmaradd Sp.PA atas limpahan ilmu, arahan penuh kesabaran, dan bimbingan yang tak ternilai harganya. Setiap kalimat, nasihat, dan pelajaran yang kalian berikan bukan hanya menambah pengetahuan tetapi juga menanamkan nilai-nilai ketekunan, dedikasi, dan integritas yang akan selalu saya pegang teguh. Semoga menjadi amal jariyah yang tak terputus mengalirkan pahala seiring waktu. Doa saya, semoga kebaikan dan ketulusan hati kalian dibalas dengan keberkahan yang

melimpah, dan semoga ilmu ini dapat saya manfaatkan sebaik-baiknya sebagai bentuk penghormatan atas bimbingan yang telah diberikan.

Terima kasih penulis ucapkan kepada seluruh senior dan sejawat residen yang telah berjuang bersama untuk mencapai cita-cita, dr. Dedy Kurniawan, Sp.PA, dr. Eka Putra Pratama, Sp. PA, dr. Andi Seda saudara seperjuangan, dr. Nora Ramkita Sp. PA, dr. Pratia, dr. Erinne, dr. Dianli, dr. Sandria, dr. Nunung, dr. Yayuk, Dr. Eduardo, dr. Fadly, dr. Vivin, dr. Eka, dr. Hein, dr. Yessy, dr. Indah, dr. Bella, dr. Nova, dr. Tri, dr. Nina dan dr. Fiam yang telah menjadi pelabuhan tempat berbagi tawa, keluh kesah, dan semangat. Kebersamaan kita adalah bagian dari perjalanan hidup yang tidak akan pernah saya lupakan.

Terima kasih yang tak terhingga kepada seluruh staf dan teknisi di Bagian/KSM Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, Pak Udin, Mas Toso, Mbak Pit, Mbak Mega, Yuk Sri, Mbak Titin, Mbak eka, Mbak Gilang, Mbak mudah, Mbak Tari, Mbak Feby, Mbak Fatma, Kak Pandri, Mbak Erna, Yuk Ayu, Mbak resi, Mbak meri, bro Agus atas kerjasamanya, ilmu berharga yang telah dibagikan, pengalaman yang memperkaya, serta bantuan dan kerja sama yang penuh ketulusan selama saya menjalani pendidikan ini. Dan tidak lupa rasa terima kasih setinggi-tingginya juga untuk laboratorium Barokah yang telah memberikan tambahan pengetahuan, ilmu dan kemahiran untuk menjadi seorang Patolog.

Dengan penuh rasa syukur dan hormat, saya ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada orang tua saya, Ayahanda Drs.H. Azaman Kawil, MM dan Hj. Yusnamiati serta Kakak Dudi Yudharma Putra dan adik saya Vika

Fitra Nita, S.Ak, M.I.Kom, yang telah menjadi sumber kekuatan, inspirasi, dan kasih sayang tanpa batas dalam perjalanan hidup saya. Terima kasih atas setiap doa yang tidak pernah terputus, atas setiap dukungan yang selalu mengiringi langkah saya, serta atas segala pengorbanan yang telah diberikan tanpa pamrih.

Teristimewa, dengan segenap cinta dan rasa syukur yang tak terhingga, saya persembahkan ucapan terima kasih ini untuk istri, dr Sinta Puspitasari, pendamping setia di setiap langkah, dan pelita yang selalu menerangi jalan saya di saat ragu dan meredup. Terima kasih atas ketulusan, kesabaran, serta doa yang senantiasa mengiringi perjuangan saya sekaligus menjadi kekuatan tak kasat mata di belakang layar. Kepada buah hati tersayang, Irvin Razaqaalteza Atha Kumara dan Evelinashata Shazia Kumara, kalianlah cahaya yang tak kunjung padam, dan alasan terbesar papa untuk tak pernah berhenti melangkah dan selalu berjalan ke depan. Dalam setiap pencapaian ini, ada jejak cinta dan doa kalian semua.

Saya menyadari sepenuhnya karya ini masih jauh dari sempurna. Namun, setiap huruf di dalamnya ditulis dengan penuh dedikasi sebagai bentuk rasa terima kasih saya kepada semua yang telah menjadi bagian dari proses ini. Semoga segala kebaikan yang diberikan mendapatkan balasan yang tak terhingga dari Allah SWT.

Palembang, Juni 2025

Penulis

Adi Cahya Kumara

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
PRAKATA.....	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR BAGAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Permasalahan	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Hipotesis Penelitian	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Anatomi Ovarium	5
2.2 Histologi Ovarium	6

2.3	Karsinoma Ovarium	9
2.4	<i>Programmed Cell Death Protein-1 (PD-L1)</i>	34
2.5	<i>Cancer Antigen 125 (CA 125)</i>	48
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL		51
BAB IV METODE PENELITIAN.....		53
4.1	Rancangan Penelitian.....	53
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	53
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian	53
4.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	54
4.5	Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	54
4.6	Variabel Penelitian.....	57
4.7	Definisi Operasional	60
4.8	Peralatan dan Bahan pada Pemeriksaan Imunohistokimia	58
4.9	Metode Pembacaan Hasil Interpretasi	60
4.10	Alur Penelitian	61
4.11	Analisis Data.....	61
4.12	Personalia Penelitian.....	61
4.13	Pengolahan Data dan Analisis Statistik	62
BAB V HASIL PENELITIAN		64
5.1	Distribusi Karakteristik Klinikopatologi.....	65
5.2	Analisis Bivariat.....	69
BAB VI PEMBAHASAN.....		73

6.1	Distribusi Karakteristik Klinikopatologi.....	73
6.2	Analisis Bivariat.....	75
BAB VII KESIMPULAN		85
7.2	Kesimpulan	85
7.2	Saran.....	86
DAFTAR PUSTAKA		88
LAMPIRAN.....		92

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Anatomi ovarium.....	7
Gambar 2.2 Folikel perkembangan.....	8
Gambar 2.3 Medula dan hilus ovarium.....	9
Gambar 2.4 Peta sebaran kejadian karsinoma ovarium.....	10
Gambar 2.5 Ilustrasi sistem FIGO <i>staging</i> kanker ovarium.....	14
Gambar 2.6 Makroskopis LGSC.....	18
Gambar 2.7 Pola invasi pada LGSC.....	18
Gambar 2.8 Gambaran histopatologi karsinoma musinus.....	20
Gambar 2.9 Gambaran histopatologi karsinoma endometrioid.....	23
Gambar 2.10 Gambaran mikroskopik CCC.....	25
Gambar 2.11 Gambaran histopatologi karsinoma seromusinus.....	26
Gambar 2.12 Gambaran histopatologi MBT.....	27
Gambar 2.13 Gambaran histopatologi MLAs.....	28
Gambar 2.14 Gambaran histopatologi HGSC.....	31
Gambar 2.15 Imunohistokimia HGSC.....	32
Gambar 2.16 Gambaran histopatologi <i>undifferentiated dan dedifferentiated carcinoma</i>	33
Gambar 2.17 Gambaran PD-1/PD-L1 pada sel kanker.....	37

Gambar 2.18	PD-1/PD-L1 <i>signaling pathway</i>	41
Gambar 2.19	Berbagai jalur regulasi ekspresi PD-1/PD-L1	43
Gambar 2.20	Interaksi antara limfosit sitotoksik dan PD-1/PD-L1 pada sel tumor.....	45

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Stadium karsinoma ovarium berdasarkan FIGO.....	14
Tabel 2.2 Penilaian dan skor dari ekspresi PD-L1 pada sel tumor....	40
Tabel 4.1 Definisi operasional.....	59
Tabel 5.1 Distribusi karakteristik klinik dengan karakteristik pasien.....	70
Tabel 5.2 Distribusi Kadar CA-125 Berdasarkan Ekspresi PD-L1...	70
Tabel 5.3 Analisis Statistik Hubungan Usia dengan Ekspresi PD-L1.....	71
Tabel 5.4 Distribusi Tipe Histopatologi Berdasarkan Usia.....	72
Tabel 5.5 Distribusi Tipe Karsinoma Berdasarkan Usia.....	73
Tabel 5.6 Distribusi Stadium Klinis Berdasarkan Usia dan Tipe Karsinoma.....	73
Tabel 5.7 Hubungan ekspresi PD-L1 dengan karakteristik Usia	75
Tabel 5.8 Hubungan ekspresi PD-L1 dengan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium (Stadium).....	76
Tabel 5.9 Hubungan ekspresi PD-L1 dengan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium tipe I dan tipe II.....	77

DAFTAR BAGAN

	Halaman
Bagan 2.1 Kerangka teori.....	52
Bagan 3.1 Kerangka konseptual.....	55
Bagan 4.1 Alur kerja penelitian.....	68
Bagan 4.2 Alur pemilihan sampel penelitian.....	59

DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen precenting cell</i>
CA 125	: <i>Carbohydrate Antigen 125</i>
CCC	: <i>Clear cell carcinoma</i>
CT scan	: <i>Computed tomography scan</i>
ER	: <i>Estrogen reseptor</i>
FIGO	: <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
Globocan	: <i>Global Burden of Cancer Study</i>
HGSC	: <i>High-grade serous carcinoma</i>
<i>HIF-1α</i>	: <i>Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha</i>
IFN- γ	: <i>Interferon gamma</i>
IHK	: <i>Imunohistokimia</i>
KRAS	: <i>Kirsten rat sarcoma</i>
LGSC	: <i>Low grade serous carcinoma</i>
MBT	: <i>Malignant brenner tumour</i>
MLAs	: <i>Mesonephric-like adenocarcinoma</i>
MRI	: <i>Magnetic resonance imaging</i>
NACT	: <i>Neoadjuvant Chemotheraphy</i>
NK	: <i>Natural killer</i>
ORR	: <i>Overall response rate</i>
OSE	: <i>Ovarian surface epithelium</i>
PAS	: <i>Periodic acid schiff</i>
PARP	: <i>poli ADP-ribosa polimerase</i>
PD-1	: <i>Programmed death-1 receptor</i>
PD-L1	: <i>Programmed death ligand 1</i>
PI3K	: <i>Phosfoinositide-3 kinase</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and tensin homolog</i>

SET	: <i>Solid, endometrial-like, transitional</i>
SBT	: <i>Serous borderline tumour</i>
TLRs	: <i>Toll-like receptors</i>
TPS	: <i>Tumor proportion score</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Permasalahan

Karsinoma ovarium merupakan salah satu penyebab utama keganasan ginekologi dengan angka mortalitas tinggi. Berdasarkan data Globocan 2018, terdapat 295.414 kasus baru dan 184.799 kematian akibat karsinoma ovarium di seluruh dunia. Di Indonesia, Globocan 2020 mencatat 14.896 kasus baru, menempatkannya sebagai jenis kanker paling umum ke-10.^{1,2}

Kemajuan dalam pemahaman patogenesis molekuler telah mengungkap adanya dua jenis utama karsinoma ovarium. Lebih dari 90% kasus kanker ovarium merupakan karsinoma ovarium, yang terbagi menjadi tipe I dan tipe II berdasarkan karakteristik molekuler dan klinikopatologi. Karsinoma ovarium tipe II lebih agresif dan sering terdiagnosis pada stadium lanjut, dengan kadar CA-125 yang jauh lebih tinggi dibandingkan tipe I.^{3,4,5}

Karsinoma ovarium tipe I ($\pm 30\%$ kasus) dianggap berkembang lebih lambat dan lebih sering ditemukan pada stadium awal dan perkembangan lambat secara genetic. Termasuk dalam kelompok ini antara lain *low-grade serous carcinoma*, *endometrioid carcinoma*, *clear cell carcinoma*, *mucinous carcinoma*. Karsinoma ovarium tipe II ($\pm 70\%$ kasus) dianggap lebih agresif, sering didiagnosis pada stadium lanjut, dan memiliki prognosis buruk. Jenis yang paling sering ditemukan adalah *High-Grade Serous Carcinoma* (HGSC). Analisis klinikopatologi menunjukkan bahwa tumor stadium I lebih sering berasal dari karsinoma tipe I,

sedangkan tumor stadium III didominasi oleh karsinoma tipe II, terutama HGSC.^{3,6,7,8}

Usia pasien berperan dalam perubahan epigenetik dan akumulasi mutasi somatik yang berkontribusi terhadap agresivitas tumor. Studi menunjukkan bahwa PD-L1 lebih sering diekspresikan pada pasien dengan usia lebih tua, terutama pada karsinoma ovarium tipe II. Hal ini dapat dikaitkan dengan perubahan dalam lingkungan mikro tumor, termasuk peningkatan ekspresi *HIF-1 α* , yang berperan dalam adaptasi sel kanker terhadap kondisi hipoksia dan meningkatkan ekspresi PD-L1.^{3,6,7,8}

Dari aspek stadium tumor, ekspresi PD-L1 dijumpai lebih tinggi pada stadium lanjut (III-IV) dibandingkan dengan stadium awal. Studi menunjukkan bahwa PD-L1 berperan dalam mekanisme *immune evasion*, memungkinkan sel kanker menghindari pengenalan oleh sistem imun dan meningkatkan kelangsungan hidupnya dalam lingkungan mikro tumor yang immunosupresif. Selain itu, ekspresi PD-L1 yang tinggi telah dikaitkan dengan resistensi terhadap kemoterapi, terutama pada pasien dengan mutasi BRCA1/2.^{3,6,7,8}

Biomarker utama dalam deteksi dan pemantauan kanker ovarium yaitu CA-125, yang dikodekan oleh gen MUC16. Protein ini berinteraksi dengan mesothelin, memfasilitasi adhesi sel tumor dan metastasis peritoneal. Selain itu, ekspresi MUC16 dikaitkan dengan aktivasi jalur *PI3K/AKT*, yang berkontribusi terhadap proliferasi dan resistensi terhadap apoptosis. Studi terbaru menunjukkan bahwa kadar CA-125 yang tinggi sebelum operasi berkorelasi dengan stadium lanjut, residu tumor pascaoperasi, dan respons terhadap kemoterapi berbasis platinum.

Selain itu, ekspresi MUC16 juga berhubungan dengan peningkatan ekspresi PD-L1, yang dapat mempengaruhi efektivitas terapi imun.^{3,4,5}

Peranan PD-L1 yaitu *immune evasion*, yakni suatu mekanisme yang digunakan kanker untuk menghindari pengenalan oleh sistem imun. Studi menunjukkan bahwa ekspresi PD-L1 tinggi ditemukan pada *high grade serous carcinoma*, terutama pada populasi *Cancer Stem Cells* (CSC) yang mengekspresikan CD44 dan LGR5.⁸

Ekspresi PD-L1 yang tinggi juga telah dikaitkan dengan resistensi terhadap kemoterapi, terutama pada pasien dengan mutasi BRCA1/2. Hal ini menunjukkan bahwa PD-L1 tidak hanya berperan dalam regulasi imun, tetapi juga dalam mekanisme resistensi terhadap terapi konvensional.⁹

Hingga saat ini, belum ada penelitian yang menilai hubungan ekspresi PD-L1 dengan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium di RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang. Mengingat temuan penelitian sebelumnya masih kontradiktif, maka penelitian ini dilakukan untuk mengeksplorasi hubungan antara usia, stadium klinis, kadar CA-125 pre-operasi, dan ekspresi PD-L1 dengan karsinoma ovarium tipe I dan II.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian adalah apakah terdapat hubungan ekspresi PD-L1 dengan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium.

1.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat hubungan ekspresi PD-L1 dengan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium.

1.4.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui distribusi karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium (usia, stadium klinis menurut FIGO, karsinoma ovarium tipe I dan tipe II, CA125 sebelum operasi).
2. Mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan secara dini dapat memberikan wawasan dan pengetahuan terhadap potensi target terapi PD-L1 pada karsinoma ovarium.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan referensi di bidang kedokteran dan menjadi data awal untuk penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yang Y, Yang, Jing Y, Xia Z, Xiawei W. Tumor microenvironment in ovarian cancer: Function and therapeutic strategy. *Front Cell Dev Bio* 2020; 11(8):758-75.
2. Kemenkes, RI. Pusat Data dan Informasi kementerian RI. Situasi penyakit kanker. Jakarta: INFODATIN 2014.
3. Wilasinee N, Pilaiwan K, Nipon C, Chumnann K. Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Expression in Epithelial Ovarian Cancer: A Comparison of Type I and Type II Tumors. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20(4):1161–69.
4. Sandeep KP, Abdul K, Siraj, Ismail A, Asma T, et al. Differential expression of PD-L1 between primary and metastatic epithelial ovarian cancer and its clinico-pathological correlation. *Sci Rep* 2021; 11(1):3750-56.
5. Charkhchi P, Cezary C, Jacek G, Fabian OW, Steven AN, Mohammad RA. CA125 and ovarian cancer: a comprehensive review. *Cancers (Basel)* 2020; 12(12):3730-756.
6. Yongshuai J, Ming C, Hong N. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(5): 1111–22
7. Adrian D, Elena-C Dobrica, Adina C, Sanda, Maria Cr, Bogdan SG. Focus on PD-1/PD-L1 as a Therapeutic Target in Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci* 2022; 23(20):12067-69.
8. Kholoud A, Salmah A, Miral M. PD-L1 is highly expressed in ovarian cancer and associated with cancer stem cells populations expressing CD44 and other stem cell markers. *BMC Cancer* 2023; 23(1):13-19.
9. Oliviero M, Daniela A, Cristina A, Sandra T, Maria BM, Giorgio S, et al. The Controversial Role of PD-1 and Its Ligands in Gynecological Malignancies. *Front Oncol* 2019; 15(9):1073-75.
10. Veselic M, Klaas VDH, Anneke VD. In: The Bethesda system and beyond. Atlas for cervical cytology in BD Surepath LBC slides. Heidelberg: BD Diagnostics 2013; p. 8-15.
11. Fine SW, Jesse KM. In: Mills SE, editor. In: Histology for pathologists. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2020; p. 2572-654.
12. Quick CM. Ovary. In: Lindberg MR, Laura WL, editors. Diagnostic pathology normal histology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier 2018; p. 374-83.
13. Orsi N, Ellissa B, Michele C. Anatomy, development, histology, and normal function of the ovary. In: Nafisa W, editor. Pathology of the ovary, fallopian tube and peritoneum, essentials of diagnostic gynecological pathology. 1st ed. London: Springer 2014; p. 1-32.
14. Momenimovahed Z, Azita T, Safoura T, Hamid S. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health* 2019; 11:287–99.
15. Alison MK, Ronny D. Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *J Oncol* 2010; 9 (3); 2371-74.

16. Seidman JD, Brigitte MR, Ie-Ming S, Kathleen RC, Robert JK. Epithelial tumors of the ovary. In: Kurman RJ, Lora HE, Brigitte MR, editors. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 7th ed. New York: Springer; 2019. p. 841-966.
17. I Nyoman GB, Michelle A, Tjokorda G. Ovarian cancer: Pathogenesis and current recommendations for prophylactic surgery. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2019;26;20(1):47–54.
18. Mansouri, Zemni, Jaidane, Ben S, Ben H, Hechiche, et all. 130 Prognostic significance of lymphovascular space invasion in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol* 2020; 10(30): 111-13
19. Chien J, Poole EM. Ovarian cancer prevention, screening and early detection: report from the 11th biennial ovarian cancer research symposium. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 27(9):20-2.
20. Marchocki Z, Marjan R, Tanya C, Taymaa M. Management of low grade serous ovarian neoplasm in the setting of fertility preservation. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30(11):1834–39.
21. Goulding EA, Bryony S, Jennifer McL, Rachael VDG, Peter S. Low-grade serous ovarian carcinoma: a comprehensive literature review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020; 60(1):27-33.
22. Romeo P, Damiano A, Maria CM, Francesca M. Ultrasound, macroscopic and histological features of serous epithelial ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 31(4):637-38.
23. Elsherif S, Sanaz J, Chitra V, Silvana F, Priya B. Low-grade epithelial ovarian cancer: what a radiologist should know. *Br J Radiol* 2019; 92(1095):571-73.
24. Govindarajan M, Christoph W, Matthew W, Marcus QB, Thomas K. High-throughput approaches for precision medicine in high-grade serous ovarian cancer. *J Hematol Oncol* 2020; 13(1):134-40.
25. Lisio MA, Lili F, Alicia G, Zuhua G, Carlos T. High grade serous ovarian cancer: basic sciences, clinical and therapeutic standpoints. *Int J Mol Sci* 2019; 20(4):952-58.
26. Turashvili G, Conxi L, Shengjie Y, George C, Andrew W, Krista H, et al. Tumor BRCA testing in high grade serous carcinoma: mutation rates and optimal tissue requirements. *Cancers* 2020; 12(11):3468-71.
27. Babaier A, Prafull G. Mucinous cancer of the ovary: overview and current status. *Diagnostics* 2020; 10(1):52-54.
28. Marko J, Kathryn IM, Suvidya LP, Barbara AC, Rubina M, Darcy JW. Mucinous neoplasms of the ovary: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2019; 39(4):982-97.
29. Zarei S, Yan W, Sarah MJ, Jesse SV, Sarah EK, Debra AB. Clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular characteristics of ovarian serous carcinoma with mixed morphologic features of high-grade and low-grade serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2020; 44(3):316-328.
30. Morice P, Sebastien G, Alexandra L. Mucinous Ovarian Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(4):1256-66.
31. Busca A, Sharon NM, Ekaterina OM, Lilian TG, Dina B, Jelena M, et al. Histological grading of ovarian mucinous carcinoma an outcome-based analysis of traditional and novel systems. *Histopathology* 2020; 77(2):26–34.

32. Suzuki K, Hiroki I, Akihiro I, Yoko S, Satoshi T. Ovarian mucinous carcinoma with mural carcinosarcomatous components in a prepubertal girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019; 32(4):436-9.
33. Wei XX, Yan MH, Wei J, Lei L. Ovarian endometrioid carcinoma resembling sex cord-stromal tumor: a case report. *World J Clin Cases* 2020; 8(12):2623-8.
34. Iida Y, Aikou O, Robert LH, Charlie G, Simon H. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinical and molecular perspective. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 31(4):605-16.
35. Liu H, Yanbo X, Jiali J, Rongrong D, Huiqing Q, Xiaolan D. Prognosis of ovarian clear cell cancer compared with other epithelial cancer types: A population-based analysis. *Oncology Letters* 2020; 19(3):1947–57.
36. Idrees R, Nasir UD, Sabeehudin S, Saira F, Jamshid AG, Zubair A. Ovarian seromucinous tumors: clinicopathological features of 10 cases with a detailed review of the literature. *J Ovarian Res* 2021; 14(1):47-9.
37. Bouhani M, Maher S, Sarah S, Amine B, Riadh C, Khaled R. Malignant Brenner tumor of the ovary: one single institute experience and a review of the literature. *Anatol J Family Med* 2020; 3(1):71–5.
38. Myroshnychenko MS, Olena OD, Victor DU, Nataliia VK, Iryna VB, Larisa IS. Clinical and morphological features of the ovarian brenner tumour: current state of the problem. *Wiad Lek* 2020; 73(7):1420-26.
39. Gaboy HH, Jimmy AB. Malignant Brenner tumor of the ovary: a case report. *Int Jour of Med Rev* 2021; 5(6):52-6.
40. Abbas P, Humera M, Mohammad F. An Unusual presentation of Brenner Tumor from Northern Pakistan. *Cancer Ther Oncol Int J* 2020; 16(3):1-3.
41. Vijayamohanan L, Sarita A, Kushla P. Malignant Brenner tumour of ovary. *Int Jou of Scien Res* 2020; 9(8):19-21.
42. Lee JM, Lori M, Elise CK. New strategies in ovarian cancer treatment. *Cancer* 2019; 125(1):4623-9.
43. Vergote I, Denys H, De JG, GennIgens C, Van DKV, Kerger J, et al. Treatment algorithm in patients with ovarian cancer. *Facts Views Vis Obgyn* 2020; 12(3): 227-39.
44. Hao J, Hui Y, Taohong Z, Ruifang A, Yan X. Prognostic impact of tumor-infiltrating lymphocytes in high grade serous ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12(3): 1–14.
45. Penelope M, Susan J. Global epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2024;21(5):389-400.
46. Xin W, Feifei T, Li K. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. *OncoTarg and Ther* 2016; 9(1):5023-39.
47. Kythreotou A, Siddique A, Mauri FA, Bower M, Pinato DJ. PD-L1. *J Clin Pathol* 2017; 10(2):2298-9.

48. Topalian S, Taube J, Anders R, Pardoll D. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev* 2016; 16(5):275-87.
49. Myeong J, Sang J. Differential Role of PD-1 Expressed by Various Immune and Tumor Cells in the Tumor Immune Microenvironment: Expression, Function, Therapeutic Efficacy, and Resistance to Cancer Immunotherapy. *Molec and Cell Pathol* 2021; 9(1): 1-17
50. Chunyan X, Yun X, Wenfeng Y. Expression of PD-L1 in ovarian cancer and its synergistic antitumor effect with PARP inhibitor. Elsevier 2020; 157 (1): 222-33.
51. Yanyan H, Dandan L, Lianhong L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res* 2020; 10(3):727-42.
52. Luoyan A, Antao X, Jie X. Roles of PD-1/PD-L1 Pathway: Signaling, Cancer, and Beyond. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1248(1):33-59.
53. Lisnawati, Didik SH, editor. Buku Panduan Diagnostik Pendamping untuk Pengobatan Imunoterapi. Jakarta: PDSPA 2023; p. 28-30
54. Arash S, Saeed FV, Arezoo GS. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physio* 2019; 234(10):16824-37.
55. Kaoru A, Junzo H, Noriomi M. et. al. Dynamic host immunity and PD-L1/PD-1 blockade efficacy: developments after "IFN- γ from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer. *Br J Cancer* 2023; 128(3): 461-7.
56. Yuanfeng Z, Juanjuan W, Chaobin Z, Shuyuan Z, Jianbo Z. Recent Advancement of PD-L1 Detection Technologies and Clinical Applications in the Era of Precision Cancer Therapy. *J Cancer* 2023; 14(5):850–873.
57. Farrag M, Khaled A, Nesrine S, Waleed EE, Ziad E. Programmed death ligand-1 and CD8 tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) as prognostic predictors in ovarian high-grade serous carcinoma (HGSC). *J Egypt Natl Canc Inst* 2021; 33(1):16-21.
58. Yongshuai Jiang, Ming Chen, Hong Nie. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(5): 1111–22
59. Chunyan X, Dawei Z, Lujun Chen, Yun X, Bin X, et all. Expression and prognostic value of PD-L1 and PD-L2 in ovarian cancer. *Transl Cancer Res* 2019; 8(1): 111–09.
60. Cheung AN, Elleson LH, Gilks CB, Kim K-R, Kong CS, Lax SF, et al. In WHO classification of tumour: Female genital tumours. 5th ed. Lyon: IARC press; 2020. p. 32-163.
61. Kania K, Betty A, Willy S. Diagnostic value of CA-125 in patients with epithelial ovarian cancer at the DR. Soetomo General Hospital Surabaya in 2016. *IJCIPML* 2019; 25(2):145-9.
62. Asem S, Ola S, Hazem A, Mohamed R, Mohammad A. Correlation of PD-L1 expression with different clinico-pathological and immunohistochemical features of ovarian surface epithelial tumors. *Clin Transl Oncol* 2024; 7 (1): 1-7