

## Hubungan antara *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL), ekspresi *Programmed Death-Ligan 1* (PD-L1) pada sel tumor dan TIL dengan kedalaman invasi pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia



Luh Ayu Widayanti\*<sup>1</sup>, I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi<sup>1</sup>, Herman Saputra<sup>1</sup>, Anak Agung Ayu Ngurah Susraini<sup>1</sup>, Ni Putu Sriwidayani<sup>1</sup>, I Made Muliarta<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Urotelial carcinoma is one of carcinoma with increasing morbidity and mortality. The depth of invasion is one of risk factors that influence recurrence and survival rate in urotelial carcinoma. Patient with deeper invasion has poorer prognosis in recurrence and survival rate. Generally, carcinoma have microenvironment such as tumor infiltrating lymphocytes (TIL) to eliminate the tumor cells, in proliferative area. Cancer cells can avoid host immunity through PD-1/PD-L1 pathway. This study aimed to determine the association between TIL and PD-L1 expression with the depth of invasion of urotelial carcinoma.

**Methods:** This study was a cross sectional analytic study with 37 samples size. The samples were taken from paraffin block of patients with urotelial bladder carcinoma non-specific type, that has performed resection and histopathological examination at Anatomical Pathology Laboratory Sanglah Hospital Denpasar, from January 1<sup>st</sup>, 2015 to December 31<sup>th</sup>, 2019. Rediagnosis was carried out to assess the histopathological diagnosis, TIL and depth of

invasion. Then PD-L1 immunohistochemistry was performed. Data were analyzed by Chi-Square test with  $p < 0.05$ . Data were analyzed using SPSS version 20 for Windows.

**Results:** In this study on bladder urotelial carcinoma non-specific type at Sanglah Hospital Denpasar, we found there is no association between TIL and the depth of invasion ( $p = 0.471$ ). There is association between PD-L1 expression in tumor cells with the depth of invasion ( $p = 0.006$ ), OR 7.04 (CI 95% = 1.64-30.20). There is association between PD-L1 expression in TIL with the depth of invasion ( $p = 0.001$ ), OR 13.2 (CI 95% = 2.62-66.43).

**Conclusion:** There is association between PD-L1 expression in tumor cells and PD-L1 expression in TIL with the depth of invasion. Positive expression of PD-L1 in tumor cells and TIL are more likely to become advance invasion. *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL) and PD-L1 expression on TIL can be used as predictive factors for the depth of invasion in urotelial carcinoma.

**Keywords:** Urotelial Carcinoma, TIL, PD-L1, Depth of Invasion, Bladder

**Cite This Article:** Widayanti, L.A., Dewi, I.G.A.S.M., Saputra, H., Susraini, A.A.A.N., Sriwidayani, N.P., Muliarta, I.M. 2020. Hubungan antara *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL), ekspresi *Programmed Death-Ligan 1* (PD-L1) pada sel tumor dan TIL dengan kedalaman invasi pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11 (3): 738-744. DOI: [10.15562/ism.v11i3.806](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.806)

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Karsinoma urotelial merupakan salah satu karsinoma dengan morbiditas dan mortalitas yang terus meningkat. Salah satu faktor risiko yang mempengaruhi rekurensi dan *survival rate* pada karsinoma urotelial adalah kedalaman invasi. Invasi yang lebih dalam memiliki prognosis yang lebih buruk. Karsinoma umumnya disertai lingkungan mikro antara lain *tumor infiltrating lymphocytes* (TIL) yang berfungsi untuk mengeliminasi tumor. Sel kanker memiliki kemampuan untuk menghindari imun *host* antara lain melalui ikatan PD-1 dengan PD-L1. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara TIL dan ekspresi PD-L1 dengan kedalaman invasi pada karsinoma urotelial.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi analitik potong lintang

dengan besar sampel adalah 37, yang berasal dari blok parafin penderita karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik yang diperiksa histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar dari 1 Januari 2015 sampai 31 Desember 2019. Rediagnosis preparat dilakukan untuk menilai diagnosis histopatologi, TIL serta kedalaman invasi. Kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia PD-L1. Data dianalisis dengan uji *Chi-Square* dengan nilai  $p < 0,05$ . Data dianalisis dengan SPSS versi 20 untuk Windows.

**Hasil:** Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah Denpasar, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara TIL

<sup>1</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

\*Korespondensi:

Luh Ayu Widayanti; Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia  
[ayu.widayanti86@gmail.com](mailto:ayu.widayanti86@gmail.com)

Diterima: 25-07-2020  
Disetujui: 25-11-2020  
Diterbitkan: 01-12-2020

dengan kedalaman invasi ( $p=0,471$ ). Terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi PD-L1 pada sel tumor dengan kedalaman invasi ( $p=0,006$ ) dengan OR 7,04 (IK 95% = 1,64-30,20), antara ekspresi PD-L1 pada TIL dengan kedalaman invasi ( $p=0,001$ ) dengan OR 13,20 (IK 95% = 2,62-66,43).

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan antara ekspresi PD-L1 pada sel tumor dan pada TIL dengan kedalaman invasi pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah Denpasar. Ekspresi positif PD-L1 pada sel tumor dan pada TIL memiliki kemungkinan lebih besar untuk menjadi invasi lanjut.

**Kata kunci:** karsinoma Urotelial, TIL, PD-L1, Kedalaman Invasi, Kandung Kemih

**Sitasi Artikel ini:** Widayanti, L.A., Dewi, I.G.A.S.M., Saputra, H., Susraini, A.A.A.N., Sriwidayanti, N.P., Muliarta, I.M. 2020. Hubungan antara *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL), ekspresi *Programmed Death-Ligan 1* (PD-L1) pada sel tumor dan TIL dengan kedalaman invasi pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11 (3): 738-744. DOI: [10.15562/ism.v11i3.806](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.806)

## PENDAHULUAN

Karsinoma urotelial merupakan salah satu karsinoma dengan morbiditas dan mortalitas yang terus meningkat.<sup>1</sup> Penatalaksanaan karsinoma kandung kemih terus berkembang namun prognosis pasien tetap buruk. Kemoterapi berbasis platinum sebagai pilihan pertama pada karsinoma urotelial stadium lanjut dan metastasis, tetapi sering menghasilkan prognosis yang buruk.<sup>2</sup> Reevaluasi yang sistematis dan metaanalisis pada data dasar multisenter didapatkan hasil *overall survival rates* 5 tahun sebesar 60% pasien.<sup>3</sup> Kedalaman invasi merupakan salah satu faktor prognosis pada karsinoma urotelial.<sup>4</sup> Penelitian yang dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa prognosis yang buruk terlihat pada penderita stadium T3 atau T4 (HR 3,1).<sup>5</sup>

Sistem imun memegang peranan dalam mengontrol pertumbuhan dan progresifitas tumor. *Tumor infiltrating lymphocytes* (TIL) adalah respon imun pada massa tumor begitupula dengan penanda hematologi lain pada keganasan.<sup>6,7</sup> Hubungan antara TIL dengan progresivitas kanker dan survival telah diteliti pada berbagai keganasan. Median *overall survival* pasien dengan TIL yang lebih positif lebih lama dibandingkan dengan TIL yang negatif ( $p<0,001$ ).<sup>6</sup>

Faktor yang mempengaruhi progresifitas sel kanker adalah kemampuan sel kanker untuk menghindari imun *host*. Salah satu mekanisme yang dipakai adalah peningkatan regulasi *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1). Interaksi *programmed cell death-1* (PD-1) pada sel T dengan ligannya PD-L1 pada sel tumor dan TIL menyebabkan respon imun yang dimediasi sel T menjadi terbatas.<sup>6,8</sup> Oleh karena itu, dihipotesiskan bahwa jalur sinyal ikatan PD-1/PD-L1 memegang peranan penting untuk sel tumor menghindari sistem imun. PD-L1 telah ditemukan terekspresi pada beberapa keganasan termasuk karsinoma urotelial.<sup>8</sup> Hubungan antara ekspresi PD-L1 dengan kedalaman invasi masih kontroversial. Bellmunt et al., menemukan bahwa

tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara ekspresi PD-L1 pada TIL dengan kedalaman invasi ( $p>0,05$ ).<sup>8</sup> Namun penelitian yang dilakukan oleh Pichler R et al., dan Huang Y et al., menemukan bahwa ekspresi PD-L1 lebih tinggi pada tumor derajat diferensiasi buruk dan stadium yang lebih tinggi.<sup>3,9</sup>

Untuk alasan tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara TIL, ekspresi PD-L1 pada sel tumor dan TIL dengan kedalaman invasi pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik di Bali.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan yang digunakan adalah studi potong-lintang (*cross-sectional*) dengan bidang ilmu imunopatologi yang menilai peranan TIL dan ekspresi PD-L1 pada sel tumor dan pada TIL sebagai faktor prediksi kedalaman invasi pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah Denpasar.

Sampel penelitian ini adalah semua penderita karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik yang menjalani operasi reseksi dan dilakukan pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah, Denpasar dari tanggal 1 Januari 2015 hingga 31 Desember 2019 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan peneliti. Kriteria inklusi yang dipakai adalah sediaan blok parafin dalam kondisi baik dan masih mengandung jaringan yang cukup untuk dilakukan pembedahan ulang serta data klinis yang lengkap meliputi umur, jenis kelamin, yang tercantum pada SIMARS atau data rekam medis. Kriteria eksklusi yang dipakai yaitu kasus yang telah mendapatkan terapi tambahan berupa kemoterapi maupun radioterapi. Jumlah kasus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 37 kasus.

Penilaian TIL dengan pulasan Hematoksin dan Eosin, menggunakan mikroskop cahaya

binokuler *Olympus CX23* yang dilakukan oleh peneliti dan 2 orang spesialis Patologi Anatomi. Tipe sel radang yang dinilai adalah semua infiltrate mononuclear dengan analisis berdasarkan rekomendasi *International Working Group* 2014.<sup>10</sup> TIL dikategorikan ke dalam 2 kelompok yaitu, TIL negatif merupakan tumor tanpa/minimal sel imun (<10% stromal TIL) dan TIL positif merupakan tumor dengan infiltrat padat (>10% stromal TIL).<sup>11</sup>

Pulasan IHC PD-L1 menggunakan Anti-PD-L1 rabbit monoklonal antibodi Ventana PD-L1 (SP263). Ekspresi PD-L1 dilihat dengan pulasan imunohistokimia, menggunakan mikroskop cahaya binokuler *Olympus CX23* yang dilakukan oleh peneliti dan 2 orang spesialis patologi anatomi. Dinilai pulasan pada sel tumor dan pada TIL. Nilai positif ekspresi PD-L1 pada sel tumor yang ditetapkan adalah pulasan pada  $\geq 5\%$  sel tumor.<sup>8</sup> Nilai positif ekspresi PD-L1 pada TIL yang ditetapkan adalah pulasan pada  $\geq 25\%$  TIL. Apabila TIL sangat rendah (<1%) maka nilai batas pulasan positif adalah pulasan pada seluruh TIL (100%).<sup>12</sup>

Kedalaman invasi tumor yang dimaksudkan pada penelitian ini adalah komponen T pada sistem stadium berdasarkan TNM *staging*. T1, tumor menginvasi jaringan ikat subepitelial, T2 tumor menginvasi lapisan muskularis propria, T3 tumor menginvasi jaringan perivesika dan T4 tumor menginvasi salah satu dari organ: stroma prostat, vesika seminalis, uterus, vagina, dinding pelvis dan dinding vagina.

Data diolah dengan menggunakan Program SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 20.0 for Windows. Analisis deskriptif meliputi karakteristik sampel. Analisis *Chi square* menganalisis hubungan TIL, ekspresi PD-L1 pada TIL dan sel tumor serta kedalaman invasi. Nilai batas kemaknaan ( $\alpha$ ) ditentukan pada tingkat kemaknaan  $p < 0,05$ .

## HASIL

Pada 37 sampel penelitian usia termuda 35 tahun dan usia tertua 85 tahun. Gambaran karakteristik sampel penelitian disajikan pada [Tabel 1](#). Didapatkan dominasi usia pada kelompok umur 51-60 tahun yaitu sebanyak 16 pasien (43,20%). Jenis kelamin laki-laki sebanyak 32 pasien (86,50%) dan perempuan 5 pasien (13,50%). Kasus dengan kedalaman invasi T1 dan T2 sebanyak 21 pasien (56,80%) dan kedalaman invasi t3 dan T4 sebanyak 16 pasien (43,20%). TIL positif sebanyak 23 pasien (62,27%) dan TIL negatif sebanyak 14 pasien (37,80%). Setelah dilakukan pulasan IHC PD-L1 didapatkan hasil ekspresi positif pada sel tumor adalah sebanyak 16 pasien (43,25%), sementara ekspresi negatif pada sel tumor adalah sebanyak 21

pasien (56,8%) ([Tabel 1](#)). Ekspresi PD-L1 positif pada TIL adalah 14 pasien (37,8%) sementara kasus pulasan negatif adalah 23 pasien (62,2%). [Gambar 1](#) menunjukkan gambaran pulasan IHC PD-L1.

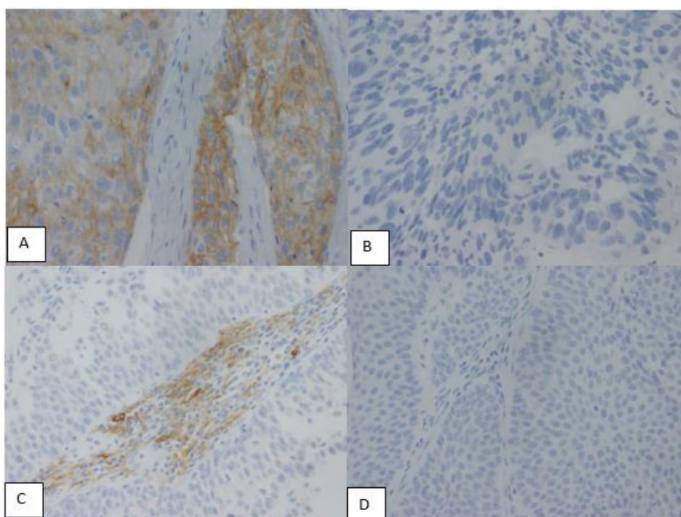
[Tabel 2](#) menunjukkan distribusi kedalaman invasi berdasarkan TIL, PD-L1 pada sel tumor dan PD-L1 pada TIL. Pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik dengan TIL yang negatif, kasus T1-T2 sebanyak 9 pasien (64,3%) dan T3-T4 sebanyak 12 pasien (35,7%). Sementara pada kasus dengan TIL yang positif, kasus T3-T4 sebanyak 5 pasien (52,20%) dan TIL positif sebanyak 11 pasien (47,80%). Dari analisis *Chi-Square* didapatkan nilai  $p=0,471$  dan IK 95% 0,421-6,464, sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara TIL dengan kedalaman invasi pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik ([Tabel 2](#)).

Pada kasus karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik dengan ekspresi PD-L1 pada sel tumor negatif sebanyak 16 pasien (76,20%) merupakan kasus dengan T1-T2 dan 5 pasien (23,80%) merupakan T3-T4. Sementara pada kasus dengan ekspresi PD-L1 pada sel tumor positif, jumlah kasus dengan T3-T4 sebanyak 5 pasien (31,30%) dan 11 pasien (68,80%) dengan T3-T4 ([Tabel 2](#)). Pada analisis *Chi-Square* didapatkan nilai  $p=0,006$ , sehingga dapat disimpulkan terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara ekspresi PD-L1 pada sel tumor dengan derajat invasi pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik. Analisis *odd ratio* (OR) menunjukkan hasil bahwa ekspresi positif PD-L1 pada sel tumor memiliki kemungkinan 7,04 kali lebih besar untuk menjadi tumor dengan T3-T4 dibandingkan dengan ekspresi negatif PD-L1 (interval kepercayaan 95% = 1,64-30,2) ([Tabel 2](#)).

Pada kasus karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik dengan ekspresi PD-L1 pada TIL negatif sebanyak 18 pasien (78,30%) merupakan kasus dengan T1-T2 dan 5 pasien (21,70%). Sementara pada kasus dengan ekspresi PD-L1 pada sel tumor positif, jumlah kasus dengan T1-T2 sebanyak 3 pasien (21,40%) dan T3-T4 sebanyak 11 pasien (78,60%). Dari analisis *chi-square* didapatkan nilai  $p=0,001$ , sehingga dapat disimpulkan terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara ekspresi PD-L1 pada TIL dengan derajat invasi pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik. Analisis *odd ratio* menunjukkan hasil bahwa ekspresi positif PD-L1 pada TIL memiliki kemungkinan 13,20 kali lebih besar untuk menjadi tumor dengan T3-T4 dibandingkan dengan ekspresi negatif PD-L1 (interval kepercayaan 95% = 2,62-66,43) ([Tabel 2](#)).

**Tabel 1.** Karakteristik dasar responden penelitian

| Karakteristik sampel |             | Frekuensi<br>(N=37) | Persentase<br>(%) |
|----------------------|-------------|---------------------|-------------------|
| Umur                 | 31-40 tahun | 3                   | 8,10              |
|                      | 41-50 tahun | 2                   | 5,40              |
|                      | 51-60 tahun | 16                  | 43,20             |
|                      | 61-70 tahun | 8                   | 21,60             |
|                      | 71-80 tahun | 6                   | 16,20             |
|                      | 81-90 tahun | 2                   | 5,40              |
| Jenis kelamin        | Laki-laki   | 32                  | 86,50             |
|                      | Perempuan   | 5                   | 13,50             |
| Kedalaman invasi     | T1 dan T2   | 21                  | 56,80             |
|                      | T3 dan T4   | 16                  | 43,20             |
| TIL                  | Positif     | 23                  | 62,20             |
|                      | Negatif     | 14                  | 37,80             |
| PD-L1 pada sel tumor | Positif     | 16                  | 43,20             |
|                      | Negatif     | 21                  | 56,80             |
| PD-L1 pada TIL       | Positif     | 14                  | 37,80             |
|                      | Negatif     | 23                  | 62,20             |



**Gambar 1.** Pulasan imunohistokimia PD-L1. A. Ekspresi positif PD-L1 pada sel tumor. B. Ekspresi negatif PD-L1 pada sel tumor. C. Ekspresi positif PD-L1 pada TIL. D. Ekspresi negatif PD-L1 pada TIL (IHK, 400x)

## PEMBAHASAN

Kanker kandung kemih merupakan penyakit yang ditemukan pada orang tua.<sup>13</sup> Diperkirakan 80% kasus baru karsinoma urotelial ditemukan pada umur di atas umur 60 tahun. Peningkatan morbiditas ini berpengaruh terhadap lamanya proses keganasan setelah terjadinya paparan yaitu sekitar 15-40 tahun.<sup>13</sup> Faktor yang berperan pada proses ini adalah akumulasi efek paparan terhadap karsinogen, gangguan relatif perbaikan DNA, gangguan sistem imun dan mungkin retensio urin.<sup>14</sup> Teori penuaan dan mutasi genetik menjelaskan bahwa terdapat akumulasi material genetik yang

mengalami penurunan fungsi seiring dengan pertambahan usia, khususnya inaktivasi p53.<sup>14</sup> Seiring dengan pertambahan usia akan terjadi mutasi DNA yang terus terakumulasi, telomer akan memendek secara progresif, kerusakan mitokondria, dan beberapa kerusakan DNA lainnya yang dapat mengganggu kontrol dari proses proliferasi sel dan kontrol terhadap kerusakan sel.<sup>13</sup> Kerusakan ini juga didukung oleh faktor eksternal yaitu paparan terhadap zat karsinogen, khususnya paparan rokok. Faktor lainnya menjelaskan bahwa diagnosis karsinoma urotelial sering sulit ditegakkan karena hampir memiliki gejala yang sama dengan penyakit lain seperti infeksi saluran kemih dan juga batu kemih. Keterlambatan dalam diagnosis inilah yang menjadi penyebab peningkatan morbiditas karsinoma urotelial dan diagnosis pasti paling sering ditemukan pada usia yang relatif lebih tua. Pada penelitian prevalensi lesi neoplastik ganas terbanyak pada usia 60-69 tahun, diikuti usia 50-59 tahun dan usia 70-79 tahun. Penelitian yang dilakukan oleh Syafa'ah A et al., di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang didapatkan hasil prevalensi karsinoma urotelial invasif paling banyak ditemukan pada dekade ke tujuh sebanyak 24,20% kemudian diikuti dengan usia decade ke enam sebanyak 19,70%.<sup>15</sup> Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Mudahar H dan Nizar RZ, prevalensi terbanyak pada usia dekade ke tujuh yaitu sebanyak 30,50%.<sup>16</sup> Hasil yang sedikit berbeda ditemukan pada penelitian ini yaitu dominasi usia pada kelompok umur 51-60 tahun yaitu sebanyak 16 pasien (43,20%).

Laki-laki empat kali lebih sering terkena kanker kandung kemih dibandingkan perempuan. Perbedaan risiko ini dihubungkan karena faktor lingkungan, kebiasaan merokok, karakteristik seksual (perbedaan anatomi), kebiasaan berkemih dan faktor hormonal. Durasi dan intensitas merokok berhubungan dengan risiko karsinoma kandung kemih, penghentian merokok secara bertahap dapat menurunkan risiko karsinoma kandung kemih.<sup>13</sup> Pada penelitian prospektif di Belanda, 23% dari karsinoma kandung kemih wanita dan 50% laki-laki merupakan perokok.<sup>13</sup> Pada penelitian terhadap manusia dan hewan juga ditemukan perbedaan metabolisme liver yang berhubungan dengan jenis kelamin dan perbedaan pengaruh hormon androgen dan estrogen pada karsinogenesis karsinoma kandung kemih yang berpengaruh terhadap perbedaan jenis kelamin.<sup>17</sup> Pada penelitian ini didapatkan jumlah penderita laki-laki lebih banyak daripada perempuan, jenis kelamin laki-laki sebanyak 32 pasien (86,50%), sementara jenis kelamin perempuan 5 pasien (13,50%). Hasil yang serupa didapatkan pada



**Tabel 2.** Distribusi kedalaman invasi berdasarkan TIL, PD-L1 pada sel tumor dan PD-L1 pada TIL

| Variabel                    | Kedalaman Invasi    |                     | Total     | OR   | IK 95%      | p      |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|-----------|------|-------------|--------|
|                             | T1 and T2<br>(N=21) | T3 and T4<br>(N=16) |           |      |             |        |
| TIL, n (%)                  |                     |                     |           |      |             |        |
| Positif                     | 12 (52,2%)          | 11 (47,8%)          | 23 (100%) | 1,66 | 0,421-6,464 | 0,471  |
| Negatif                     | 9 (64,3%)           | 5 (35,7%)           | 14 (100%) |      |             |        |
| PD-L1 pada sel tumor, n (%) |                     |                     |           |      |             |        |
| Positif                     | 5 (31,3%)           | 11 (68,8%)          | 16 (100%) | 7,04 | 1,64-30,26  | 0,006* |
| Negatif                     | 16 (76,2%)          | 5 (23,8%)           | 21 (100%) |      |             |        |
| PD-L1 pada TIL, n (%)       |                     |                     |           |      |             |        |
| Positif                     | 3 (21,4%)           | 11 (78,6%)          | 14 (100%) | 13,2 | 2,62-66,43  | 0,001* |
| Negatif                     | 18 (78,3%)          | 5 (21,7%)           | 23 (100%) |      |             |        |

\*bermakna secara statistik apabila nilai  $p < 0,05$ ; OR=*odd-ratio*; IK 95%=interval kepercayaan 95%

penelitian yang dilakukan oleh Syafa'ah A et al., di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang dengan rasio perempuan terhadap laki-laki adalah 1:4.<sup>15</sup>

*Tumor infiltrating lymphocytes* (TIL) adalah reaksi limfositik pada massa tumor.<sup>11</sup> Telah diketahui adanya hubungan antara *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL) dengan progresivitas kanker dan survival pasien diantaranya pada kanker ovarium, kandung kemih, kolon, prostat, rektum, paru-paru, melanoma dan kanker payudara.<sup>11</sup> Telah diamati bahwa jumlah TIL lebih tinggi pada jaringan karsinoma urotelial dibandingkan dengan stroma jaringan normal. Secara keseluruhan, keberadaan TIL mengarah pada survival dan prognosis yang lebih baik, karena obat-obatan kemoterapi dapat bekerja lebih efisien pada tumor yang bersifat imunokompeten.<sup>18</sup>

Penelitian tentang nilai prognosis TIL pada karsinoma urotelial masih sangat terbatas. Penelitian yang dilakukan oleh Huang HS et al., menilai pengaruh TIL terhadap *survival* pasien dengan *metastatic urotelial carcinoma* (mUC).<sup>11</sup> Dari penelitian tersebut didapatkan hasil median overall pasien dengan TIL yang kuat lebih lama dibandingkan dengan TIL yang lemah ( $p < 0,001$ ).<sup>11</sup> Ini merupakan penelitian pertama yang menghubungkan antara TIL dengan kedalaman invasi pada karsinoma urotelial. Pada penelitian ini ditemukan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara TIL dengan derajat invasi pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik ( $p > 0,05$ ). Belum ada konsensus yang menyatakan nilai prognosis dari TIL pada karsinoma kandung kemih.<sup>19</sup>

Pada karsinoma payudara, nilai prognosis TIL juga belum ditetapkan. Penelitian yang dilakukan oleh Sejati IW et al., menemukan bahwa TIL tidak

memiliki hubungan dengan *metastasis breast cancer* ( $p = 0,442$ ).<sup>20</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Santhi IGAK et al., TIL tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan insiden metastasis pada kelenjar axilla pada *operable breast cancer* di RSUP Sanglah Denpasar ( $p = 0,339$ ).<sup>21</sup> Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Koriawan MACN et al., ekspresi TILs tidak berhubungan secara signifikan dengan derajat histopatologi. ( $p = 0,869$ ).<sup>22</sup>

*Programmed Cell Death-Ligand 1* diekspresikan pada banyak jenis sel, antara lain sel T, sel B, monosit, APC dan sel epitel. Pada kondisi fisiologis, ikatan antara PD-L1/PD1 berperan penting dalam regulasi sistem imun dengan mengeluarkan sinyal inhibitor untuk mempertahankan keseimbangan aktivasi sel T, toleransi dan kerusakan jaringan yang disebabkan oleh imun.<sup>23</sup> Selain pada jaringan-jaringan normal, PD-L1 juga sering diekspresikan pada sel kanker sebagai mekanisme sel kanker untuk menghindari *immune surveillance*.<sup>23,24</sup>

PD-L1 telah ditemukan terekspresi pada beberapa keganasan termasuk karsinoma urotelial. Penelitian yang dilakukan oleh [6] menemukan bahwa, ekspresi PD-L1 pada sel tumor berhubungan positif dengan stadium tumor ( $p < 0,001$ ). Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Zhu L et al., menemukan ekspresi PD-L1 lebih tinggi pada tumor dengan stadium yang lebih tinggi.<sup>25</sup> Hasil yang sejalan ditemukan pada penelitian ini dimana terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara ekspresi PD-L1 pada sel tumor dengan derajat invasi pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik ( $p = 0,006$ ).

Hubungan antara ekspresi PD-L1 pada TIL dengan kedalaman invasi masih kontroversial. Bellmunt J et al., menemukan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara

ekspresi PD-L1 pada TIL dengan kedalaman invasi ( $p > 0,05$ ).<sup>7</sup> Namun beberapa penelitian sebelumnya menemukan bahwa ekspresi PD-L1 lebih tinggi pada tumor derajat diferensiasi buruk dan stadium yang lebih tinggi.<sup>3,9</sup> Hubungan antara ekspresi tersebut signifikan secara statistik.

Penelitian ini menemukan adanya hubungan yang bermakna secara statistik antara ekspresi PD-L1 pada TIL dengan derajat invasi pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik ( $p = 0,001$ ). Ekspresi PD-L1 pada lingkungan mikro tumor dipengaruhi oleh *tumor-associated stroma* (resistensi terhadap sistem imunitas adaptif). Berdasarkan hipotesis resistensi terhadap sistem imunitas adaptif, regulasi positif PD-L1 oleh molekul IFN-gamma menyebabkan ikatan antara PD-L1 dengan PD1 yang selanjutnya menghasilkan regulator negatif. Terdapat umpan balik yang dapat memblokir respon imun, yang dapat memfasilitasi progresi tumor karena “mengizinkan” sel tumor untuk menghindari sistem imun.<sup>26</sup>

## SIMPULAN

Terdapat hubungan antara ekspresi PD-L1 pada sel tumor dan pada TIL dengan kedalaman invasi pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah Denpasar. Ekspresi positif PD-L1 pada sel tumor dan pada TIL memiliki kemungkinan lebih besar untuk menjadi invasi lanjut.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi dari penelitian ini.

## ETIKA DALAM PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar dengan No. 588/UN 14.2.2.VII.14/LT/2020.

## PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapatkan bantuan dana hibah dari pemerintah maupun sektor swasta lainnya.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penyusunan laporan penelitian ini baik dari penyusunan kerangka konsep, pengumpulan data, hingga interpretasi data penelitian dalam bentuk publikasi ilmiah.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wong MCS, Fung FDH, Leung C, Cheung WWL, Goggins WB, Ng CF. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Rep*. 2018;8(1):1129.
2. Liu J, Zhang C, Hu J, Tian Q, Wang X, Gu H, et al. Effectiveness of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in urothelial carcinoma patients with different PD-L1 expression levels: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(15):12400-12407.
3. Huang Y, Zhang SD, McCrudden C, Chan KW, Lin Y, Kwok HF. The prognostic significance of PD-L1 in bladder cancer. *Oncol Rep*. 2015;33(6):3075-3084.
4. Zhang L, Wu B, Zha Z, Qu W, Zhao H, Yuan J. Clinicopathological factors in bladder cancer for cancer-specific survival outcomes following radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):716.
5. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol*. 2017;24(10):730-734.
6. Wang B, Pan W, Yang M, Yang W, He W, Chen X, et al. Programmed death ligand-1 is associated with tumor infiltrating lymphocytes and poorer survival in urothelial cell carcinoma of the bladder. *Cancer Sci*. 2019;110(2):489-498.
7. Prabawa IPY, Bhargah A, Liwang F, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as a Predictive Value of Hematological Markers in Cervical Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(3):863-868.
8. Bellmunt J, Mullane SA, Werner L, Fay AP, Callea M, Leow JJ, et al. Association of PD-L1 expression on tumor-infiltrating mononuclear cells and overall survival in patients with urothelial carcinoma. *Ann Oncol*. 2015;26(4):812-817.
9. Pichler R, Heidegger I, Fritz J, Danzl M, Sprung S, Zelger B, et al. PD-L1 expression in bladder cancer and metastasis and its influence on oncologic outcome after cystectomy. *Oncotarget*. 2017;8(40):66849-66864.
10. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259-271.
11. Huang HS, Su HY, Li PH, Chiang PH, Huang CH, Chen CH, et al. Prognostic impact of tumor infiltrating lymphocytes on patients with metastatic urothelial carcinoma receiving platinum based chemotherapy. *Sci Rep*. 2018;8(1):7485.
12. Eckstein M, Cimadamore A, Hartmann A, et al. PD-L1 assessment in urothelial carcinoma: a practical approach. *Ann Transl Med*. 2019;7(22):690.
13. Metts MC, Metts JC, Milito SJ, Thomas CR Jr. Bladder cancer: a review of diagnosis and management. *J Natl Med Assoc*. 2000;92(6):285-294.
14. Martin-Doyle W, Kwiatkowski DJ. Molecular biology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(2):191-vii.
15. Syafa'ah A, Maulani H, Suciati T. Angka Kejadian Karsinoma Urotelial di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Tahun 2009-2013. *Maj Kedokt Sriwij*. 2015;47(1):10-6.
16. Mudahar H, Nizar RZ. Hubungan Ekspresi EGFR dengan Derajat Karsinoma Urotelial Infiltratif Kandung Kemih Histopatologik. *Maj Patol*. 2017;26(3):8-14.
17. Malats N, Real FX. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(2):177-vii.
18. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in

- triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1544-1550.
19. Kim HS, Ku JH. Prognostic impact of tumor infiltrating lymphocytes in bladder urothelial carcinoma. *Transl Androl Urol.* 2019;8(Suppl 3):S291-S292.
  20. Sejati IW, Manuaba IBTW, Tusta PA, Setiawan GB. Relationship between platelet-lymphocyte ratio and tumour infiltrating lymphocyte on metastatic in breast cancer patient. *Int J Res Med Sci.* 2019;7(6):2045.
  21. Santhi IGAK, Christian INWS, Widiani IGR. Hubungan antara TIL (Tumor Infiltrating Lymphocyte) dan MAI (Mitotic Activity Index) dengan kejadian metastase kelenjar getah bening (KGB) aksila pada operable breast cancer di RSUP Sanglah, Denpasar. *Intisari Sains Medis.* 2019;10(2):465-70.
  22. Koriawan MACN, Susraini AAAN, Sriwidayani NP. Tidak terdapat hubungan negatif tumor infiltrating lymphocytes dengan derajat histopatologi karsinoma invasif tipe tidak spesifik pada payudara di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2016. *Jurnal Medika Udayana.* 2019;8(7):1-5
  23. Koirala P, Roth ME, Gill J, Piperdi S, Chinai JM, Geller DS, et al. Immune infiltration and PD-L1 expression in the tumor microenvironment are prognostic in osteosarcoma. *Sci Rep.* 2016;6:30093.
  24. Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznol M, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab Invest.* 2014;94(1):107-116.
  25. Zhu L, Sun J, Wang L, Li Z, Wang L, Li Z. Prognostic and Clinicopathological Significance of PD-L1 in Patients With Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2019;10:962.
  26. Reiss KA, Forde PM, Brahmer JR. Harnessing the power of the immune system via blockade of PD-1 and PD-L1: a promising new anticancer strategy. *Immunotherapy.* 2014;6(4):459-475.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution