

Jalur PD-1/PD-L1 pada *Clear Cell Renal Carcinoma*

Gusti Rizky Prasetya¹,
Meilania Saraswati²,
Ria Kodariah²

¹Peserta Program Pendidikan
Dokter Spesialis Patologi Anatomik

²Departemen Patologi Anatomik
Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia
Jakarta

ABSTRAK

Programmed death-ligand 1 (PD-L1) adalah glikoprotein yang umumnya terletak pada permukaan sel tumor dan berperan penting dalam menghambat sistem imun dengan cara menghambat respon sel T sitotoksik. Ikatan PD-L1 dengan reseptornya, yaitu *programmed cell death 1* (PD-1) akan mengaktifasi jalur PD-1 (PD-1/PD-L1). Jalur tersebut menghasilkan kaskade sinyal yang menghambat proliferasi sel T antigen spesifik CD8+ sehingga sel T CD8+ tidak dapat menghancurkan sel tumor. Penelitian PD-L1 untuk berbagai jenis tumor tengah berkembang pesat dan telah membuktikan ekspresi positif PD-L1 berhubungan dengan kondisi klinis yang lebih buruk pada pasien dengan *clear cell renal cell carcinoma* (ccRCC) yang merupakan subtipen tersering dari *Renal cell carcinoma* (RCC). Pasien ccRCC yang mengekspresikan PD-L1 dalam jumlah tinggi memiliki kecenderungan tumor yang lebih ganas, sehingga risiko kematian meningkat tajam. Penggunaan obat penghambat jalur PD-1/PD-L1 untuk terapi ccRCC patut diperhitungkan berdasarkan karena memberikan hasil yang menjanjikan dengan respon terapi yang tinggi, tingkat toksitas yang rendah dan peningkatan angka harapan hidup. Saat ini penggunaan obat anti PD-1 dan juga anti PD-L1, sebagai terapi ccRCC sedang diteliti lebih lanjut..

Kata kunci: PD-1, PD-L1, *Renal cell carcinoma*, *clear cell renal cell carcinoma*

LATAR BELAKANG

Programmed death-ligand 1 (PD-L1) adalah glikoprotein yang umumnya terletak pada permukaan sel tumor serta *tumor infiltrating cells* seperti makrofag dan sel dendritik. Protein ini berperan penting dalam menghambat sistem imun dengan cara menghambat respon sel T sitotoksik. Ikatan PD-L1 dengan reseptornya, yaitu *programmed cell death 1* (PD-1) yang terletak di permukaan sel T, akan mengaktifasi jalur PD-1 (PD 1/PD-L1). Jalur tersebut menghasilkan kaskade sinyal yang akan mengurangi produksi sitokin dan menghambat proliferasi sel T CD8+ sehingga sel T CD8+ tidak dapat menghancurkan sel tumor.¹

Penelitian PD-L1 pada berbagai jenis tumor, seperti *non-small cell lung cancer* (NSCLC) dan *clear cell Renal cell carcinoma* (ccRCC) membuktikan bahwa ekspresi positif PD-L1 berhubungan dengan kondisi klinis yang lebih buruk. Hal ini diduga karena ekspresi PDL-1 merupakan hasil disregulasi beberapa jalur onkogenik seperti amplifikasi kromosom 9 dan. Penelitian pada Clear cell Renal menunjukkan sekitar 20,9% kasus mengekspresikan PDL-1 yang secara signifikan berhubungan dengan metastasis.

Cell carcinoma adalah subtipen tersering dari *Renal cell carcinoma* (RCC). Diperkirakan lebih 40.000 kasus baru ter-diagnosis di Amerika Serikat pada tahun 2016.^{2,3} Saat ini, pengobatan untuk ccRCC umumnya dilakukan dengan menggunakan imunoterapi interferon (IFN)- α dan interleukin (IL)-2, akan tetapi keduanya hanya memiliki manfaat klinis pada

pada sebagian kecil pasien dan tidak memberikan hasil yang memuaskan bila sudah mencapai stadium lanjut.^{4,5} Penelitian PDL-1 pada ccRCC saat ini difokuskan pada penggunaan PD-L1 sebagai target terapi baru yang diharapkan memberikan hasil yang lebih menjanjikan dengan respon terapi yang tinggi, tingkat toksitas yang rendah dan peningkatan angka harapan hidup.^{5,6}

Penemuan antibodi monoklonal PDI-1 yang saat ini telah disetujui digunakan sebagai terapi untuk memblokade jalur target terapi (PD)-1 -PDL-1 telah mendorong berbagai penelitian untuk memahami implikasi biologik, prognostik dan klinikopatologik dari ekspresi PDL-1 dan PD-1 terutama pada cc-RCC.^{1,2}

Tulisan ini disusun untuk menjelaskan mengenai peran jalur PD-1-PD-L1 sebagai terobosan dalam penentuan terapi imunologik yang berhubungan dengan berbagai aspek biologik dan prognostik ccRCC.

Programmed cell death-1 (PD-1)

Programmed cell death 1 (PD-1) atau disebut pula CD279 adalah glikoprotein transmembran tipe 1 yang berperan penting dalam menekan sistem imun dan dapat menyebabkan *self tolerance*. PD-1 dapat mencegah kerusakan jaringan berlebih yang diakibatkan reaksi imun. Identifikasi cDNA PD-1 dilakukan pertama kali taun 1992 dari hibridoma sel T tikus dan *hematopoietic progenitor cell line* yang mengalami apoptosis.^{1,7}

Ekspresi PD-1 terjadi pada timosit CD4-CD8- dan sel CD4+CD8+ saat perkembangan timus dan diekspresikan terbatas pada sel T *helper*, monosit, sel T *natural killer*, sel B dan sel dendritik saat diinduksi oleh sel T reseptor dan rangsangan sitokin.⁶⁻⁹ Faktor yang menyebabkan terjadinya induksi serta aktivasi PD-1 pada sel T adalah faktor transkripsi *nuclear faktor of activated T-cells* (NFATc1). Ekspresi PD-1 pada sel T dapat diinduksi oleh sitokin rantai γ, interleukin (IL)-2, IL-7, IL-15 dan IL-21. Berbeda dengan sel T, pada makrofag ekspresi PD-1 diatur oleh IFN-sensitive responsive element (ISRE). PD-1 juga diinduksi terbatas pada sel dendritik myeloid akibat *Listeria monocytogenes* atau oleh *Toll-like receptor 2* (TLR2), TLR3, TLR4. PD-1 juga diregulasi pada *exhausted T cell* spesifik virus saat terjadi infeksi virus kronik.⁹

Bagian sitoplasma PD-1 memiliki 2 residu tirosin. Pada bagian proksimal membran merupakan *immunoreceptor tyrosine-based*

inhibitory motif (ITIM) dan bagian distal membran merupakan *immunoreceptor tyrosine-based switch motif* (ITSM). Residu tirosin bagian ITSM penting sebagai regulator negatif respon antigen dari PD-1. Melalui stimulasi antigen, residu tirosin yang terdapat pada ITSM akan terfosforilasi dan berikatan dengan protein tirosin fosfatase SHP-2. Tirosin fosfatase SHP-2 akan mendefosforilasi molekul-molekul yang berperan dalam aktivasi sistem imun seperti Syk dan PI3K pada sel B dan pada sel T akan mendefosforilasi CD3ζ dan ZAP70.⁷

Penelitian ablasi genetik menunjukkan bahwa defisiensi PD-1 menghasilkan fenotip autoimun yang berbeda pada berbagai jenis tikus. Sel T allogeneik defisiensi-PD-1 dengan reseptor sel T menunjukkan peningkatan respon terhadap alloantigen, menunjukkan bahwa PD-1 pada sel T berperan sebagai regulator negatif terhadap respon antigen.¹

Ekspresi PD-L1 pada jaringan

PD-1 memiliki 2 ligand, yaitu PD-L1 (B7-H1) dan PD-L2 (B7-DC). Keduanya adalah glikoprotein transmembran tipe I akan tetapi memiliki pola ekspresi yang berbeda. PD-L1 banyak diekspresikan pada berbagai macam sel sementara ekspresi PD-L2 lebih terbatas, umumnya ditemukan pada makrofag dan sel dendritik. Berbagai penelitian menunjukkan kedua ligand ini dapat berikatan dengan molekul lain selain PD-1. Selain dengan PD-1, PD-L1 juga berikatan dengan CD80 pada sel T dan PD-L2 diketahui juga berikatan RGMb (*repulsive guidance molecule family member b*), yaitu suatu molekul yang banyak terdapat pada makrofag paru.^{1,6,10}

PD-L1 diekspresikan pada sel limfosit T, sel B, makrofag, miosit, hepatosit dan sel beta pankreas. PD-L1 jarang diekspresikan pada permukaan sel jaringan normal, kecuali tonsil, plasenta dan bagian kecil pada sel seperti makrofag pada sel paru dan hepar. Pada jaringan normal, ekspresinya mengurangi kerusakan jaringan yang diakibatkan respon imun dan menghambat autoimunitas dengan meningkatkan toleransi pada *self-antigen*.^{1,11,12}

Regulasi PD-L1 pada sel kanker dan juga sel-sel lain pada *microenvironment tumor* terjadi setelah ada kontak dengan sel T, melalui stimulasi IFN-γ. Proses ekspresi PD-L1 yang distimulasi oleh IFN-γ ini disebut *adaptive resistance*. *Adaptive resistance* terjadi karena rangsangan antigen tumor oleh *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs), setelah kontak dengan sel T

reseptor, TILs melepaskan IFN- γ yang menginduksi ekspresi PD-L1 pada sel tumor. Karena itulah ekspresi PD-L1 hanya tampak jelas pada spesimen kanker yang diambil dari pasien, terutama pada area tumor yang memiliki jumlah TILs yang lebih tinggi, sementara pada tumor yang dikembangkan secara *in vitro* tidak tampak adanya ekspresi PD-L1.^{1,13}

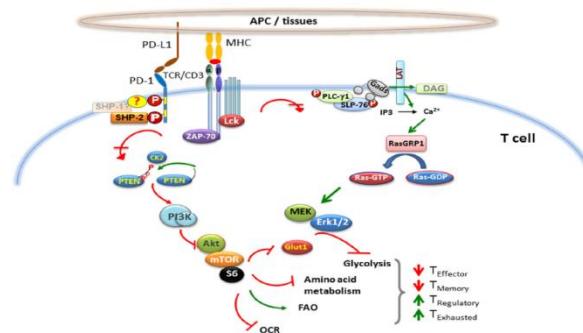
Pemeriksaan imunohistokimia PD-L1 pada potong beku membuktikan bahwa pola ekspresi PD-L1 tampak fokal pada sebagian besar kanker. Pemeriksaan tersebut juga menunjukkan terdapat peningkatan ekspresi PD-L1 pada permukaan sel berbagai jenis kanker dan TILs pada berbagai tumor padat, seperti *clear cell Renal cell carcinoma*, karsinoma sel skuamosa kepala dan leher, melanoma, *non-small cell lung cancer*, karsinoma pada otak, kelenjar tiroid, timus, esofagus, paru-paru, payudara, saluran pencernaan, kolorektal, hepar, pankreas, urothelial, ovarium dan kulit. Peningkatan ekspresi PD-L1 dihubungkan dengan peningkatan stadium tumor, berkurangnya respon terapi dan peningkatan mortalitas.^{1,5,10,14,15}

Jalur PD-1/PD-L1 sebagai penghambat sistem imun antitumor

Pada kondisi normal, jalur PD-1/PD-L1 menurunkan respon imun dengan mencegah stimulasi dan mengatur toleransi respon imun terhadap *self-antigen*. Jalur PD-1/PD-L1 mencegah proliferasi limfosit T, menurunkan pengeluaran sitokin dan juga menghambat sitotoksitas. Mekanisme ini menyebabkan *exhausted T cell* serta apoptosis sel T.¹

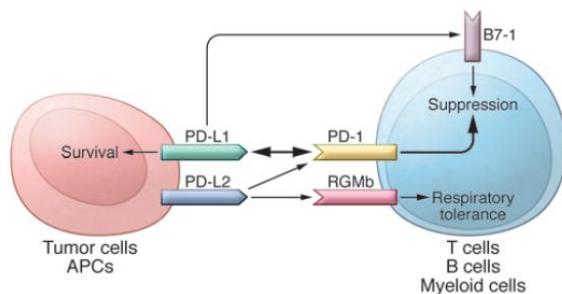
Jalur PD-1/PD-L1 memiliki setidaknya lima molekul molekul yang saling berinteraksi, yaitu PD-1, PD-L1, PD-L2, RGMb dan B7-1 (CD80).¹ Ligasi PD-1 menyebabkan hambatan pada kedua jalur yang diperlukan untuk mengaktifasi sel T, yaitu PI3K/Akt dan Ras/MEK/Erk. Saat terjadi ikatan PD-1 dengan PD-L1, maka kedua residu tirosin PD-1 mengalami fosforilasi. Hal tersebut mengakibatkan Lck dan ZAP70 mengalami defosforilasi. Ligasi PD-1 juga mengakibatkan inhibisi pada jalur PI3K/Akt/mTOR dan Ras/MAPK/Erk, sehingga menurunkan proses glikolisis dan metabolisme asam amino, serta meningkatkan oksidasi asam lemak pada sel T. Perubahan pada metabolisme sel T menyebabkan perubahan diferensiasi sel T, sehingga meningkatkan sel T regulator, menurunkan fungsi sel T efektor dan menimbul-

kan *exhausted T cell* (Gambar 1).⁹ Peningkatan sel T regulator juga menyebabkan sitotoksik sel T dan mengakibatkan apoptosis.¹⁶



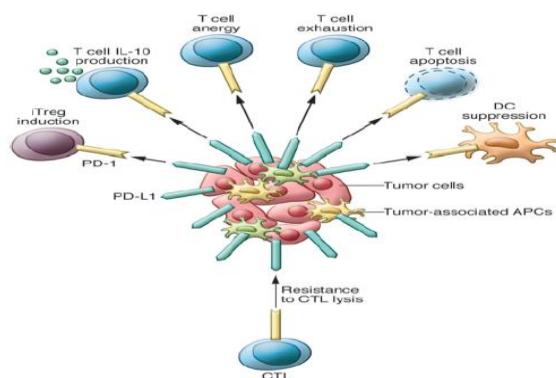
Gambar 1. Efek PD-1 pada jalur sinyal dan perubahan metabolism sel T. Saat sel T bertemu dengan antigen yang dibawa MHC dari permukaan *antigen presenting cell* (APC), *T cell receptor* (TCR) mengalami fosforilasi saat oligomerisasi rantai TCR/CD3, diikuti dengan aktivasi Lck dan Zap-70 pada ITAM yang terfosforilasi, mengakibatkan penurunan sinyal TCR. Saat *cross linking* TCR, ketika PD-1 berinteraksi dengan ligand, 2 residu tirosin pada PD-1 juga terfosforilasi, dan SHP-2 memasuki ITSM (kemungkinan bersama dengan SHP-1). Akibatnya, Lck dan Zap-70 mengalami defosforilasi. Ligasi PD-1 juga menghambat jalur PI3K/Akt/mTOR dan Ras/MAPK/Erk, sehingga menurunkan glikolisis dan metabolisme asam amino, juga meningkatkan oksidasi asam lemak pada sel T. Perubahan metabolism sel T yang terjadi menyebabkan perubahan diferensiasi sel T, menurunkan pembentukan sel T efektor dan memori, serta meningkatkan pembentukan sel T regulator dan *exhausted T cells*.⁹

Ikatan antara PD-1 dengan PD-L2 dan ikatan antara PD-L1 dengan B7-1 mengirimkan sinyal penghambat sel T, sementara ikatan PD-L2 dengan RGMb mengaktifkan sel T tetapi mengakibatkan toleransi respirasi. Jalur tersebut memiliki peranan penting dalam regulasi sistem imun untuk menjaga keseimbangan sel T, baik dalam aktivasi, toleransi dan kerusakan jaringan yang disebabkan sistem imun. Jalur PD-1/PD-L1 menggunakan fungsi penghambat sistem imun saat terdapat stimulasi antigen yang menetap, seperti ekspresi *self-antigen*, infeksi virus kronik dan tumor. Selain itu PD-L1 juga dapat berperan sebagai reseptor yang mengirimkan sinyal antiapoptosis pada sel tumor untuk mencegah apoptosis sel tumor (Gambar 2).¹



Gambar 2. Jalur PD-1. Jalur ini memiliki 5 molekul yang saling berinteraksi. PD-L1 dan PD-L2, dengan pola ekspresi yang berbeda, diidentifikasi sebagai ligand dari PD-1, dan interaksi PD-L1 dan PD-L2 dengan PD-1 dapat mensupresi sel T. PD-L1 dapat berinteraksi dengan B7-1 pada sel T dan menghambat aktivasi sel T. PD-L2 memiliki reseptor lain, yaitu RGMb. Interaksi keduanya mengaktifasi sel T, tapi menyebabkan toleransi respirasi. PD-L1 juga dapat bertindak sebagai reseptor sel tumor, dan sinyal yang dikirimkan dari PD-1 sel T dapat melindungi sel tumor dari sitotoksik.¹

PD-L1 yang terekspresi pada sel tumor mengakibatkan disfungsi sel T melalui berbagai mekanisme. Selain mengakibatkan apoptosis, merangsang produksi IL-10 pada sel T darah tepi yang mengakibatkan supresi imun, mengakibatkan sel T anergi, menyebabkan sel T kelelahan, dan juga menginduksi sel T regulator. Sel T regulator ini menekan imunitas antitumor lokal dengan menghambat fungsi sel presentasi-antigen, mengeluarkan sitokin imunosupresif, dan menekan sel efektor. Selain itu PD-L1 juga mengakibatkan penurunan fungsi sel dendritik dengan cara menghambat reseptor pada sel dendritik. PD-L1 yang berperan sebagai reseptor pada kanker juga berperan sebagai pelindung dengan cara mengakibatkan resistensi intrinsik terhadap sel T sehingga mencegah sel imun membunuh sel kanker (Gambar 3).¹



Gambar 3. Mekanisme imunosupresi pada jalur PD-1/PD-L1 pada tumor. Sel Tumor dan sel-sel lain dalam *microenvironment* tumor dapat mengekspresi

PD-L1 dalam jumlah banyak, yang akan menekan reaksi imun setelah berinteraksi dengan PD-1. PD-L1 menggunakan berbagai mekanisme untuk menekan imunitas. PD-L1 pada sel tumor dan *antigen-presenting cell* dapat menyebabkan sel T apoptosis, anergi, ataupun kelelahan dan menyebabkan produksi IL-10. PD-L1 juga dapat menyebabkan supresi sel dendritik dan menginduksi difersiasi sel T regulator. PD-L1 juga bertindak sebagai pelindung sel tumor, mencegah sel lisis.

Renal Cell Carcinoma

Renal cell carcinoma adalah keganasan yang berasal dari epitel tubulus renal. RCC adalah tumor ganas primer pada ginjal yang paling sering ditemukan. Angka kejadiannya kurang lebih 4% pada insiden kanker yang terjadi pada usia dewasa dan merupakan 80% dari keganasan yang berasal dari epitel ginjal. Tumor ini merupakan 90% keganasan yang terjadi pada ginjal pada usia dewasa. Kebiasaan merokok penyebab 39% angka kejadian pada pria dan paparan arsenik hasil industry melalui air minum meningkatkan risiko kejadian hingga 30%. Insiden RCC meningkat pada penderita tekanan darah tinggi.^{3,6}

Trias gejala RCC adalah hematuria, nyeri, dan adanya massa pada panggul. Gejala lainnya adalah penurunan berat badan, nyeri perut, anoreksia dan demam. Kurang lebih 50% kasus mengalami peningkatan sedimen eritrosit dan anemia normositik terjadi pada 30% kasus. RCC juga dapat menyebabkan sindrom paraneoplastik endokrin, termasuk pseudohiperparatiroidism, eritrositosis, hipertensi dan ginekomastia.³

WHO 2004 membagi RCC menjadi 12 subtype. Pada tahun 2016, WHO mengubah RCC menjadi 16 subtype berdasarkan klasifikasi histologi yang ditemukan pada tumor ini (Tabel 1).^{3,17} Perubahan ini dibuat pada *International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia* tahun 2013. Meskipun gambaran histopatologik berdasarkan klasifikasi ini cukup jelas, karakterisasi berdasarkan morfologi, imunohistokimia, studi molecular dan penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk memastikan kriteria diagnostik dan menetapkan kondisi klinis pasien.³

Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma dimasukkan karena telah dianggap sebagai bentuk tersendiri berdasarkan publikasi terbaru. RCC yang berhubungan dengan neuroblastoma, yang termasuk dalam klasifikasi tahun 2004, telah diketahui merupakan dua bentuk yang berbeda. Terjadi

peningkatan insiden RCC pada pasien yang sembuh dari neuroblastoma ketika usia muda, tetapi sebagian terbukti adalah MiT *family*

translocation RCC, dan sebagian sulit untuk diklasifikasikan berdasarkan gambaran histopatologik.³

Tabel 1. Klasifikasi tumor sel ginjal WHO.^{3,17}

Renal cell tumours (2016)	Renal cell carcinoma (2004)
Clear cell renal cell carcinoma	Clear cell renal cell carcinoma
Multilocular cystic renal neoplasia of low malignant potential	Multilocular clear cell renal cell carcinoma
Papillary renal cell carcinoma	Papillary renal cell carcinoma
Chromophobe renal cell carcinoma	Chromophobe renal cell carcinoma
Collecting duct carcinoma	Carcinoma of the collecting ducts of Bellini
Renal medullary carcinoma	Renal medullary carcinoma
MiT family translocation renal cell carcinoma	Xp11 translocations carcinomas
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	Mucinous tubular and spindle cell carcinoma
Renal cell carcinoma, unclassified	Renal cell carcinoma, unclassified
Papillary adenoma	Papillary adenoma
Oncocytoma	Oncocytoma
Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-assosiated renal cell carcinoma	Carcinoma associated with neuroblastoma
Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma	
Tubulocystic renal cell carcinoma	
Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma	
Clear cell papillary renal cell carcinoma	

Berbagai macam *grading system* telah dipakai untuk RCC. *Grading system* yang paling banyak dipakai adalah Fuhrman, namun ada masalah dengan interpretasi dan validasi bila menggunakan sistem Fuhrman. Karena alasan tersebut, WHO menyarankan untuk menggunakan WHO/International Society of Urological Pathology (ISUP) *grading system*. Untuk tumor grade 1 hingga 3, sistem ini membedakannya berdasarkan *nucleolar prominence*. Penentuan grade 4 berdasarkan pleomorfisme inti sel yang tampak jelas, *tumour giant cells*, dan diferensiasi rhabdoid atau sarkomatoid (tabel 2).³

Staging system TNM 2010 memiliki 2 kategori untuk tumor yang terbatas pada ginjal (pT1a/b dan pT2a/b), yang dibedakan berdasarkan ukuran tumor. Metastasis regional (pT3) termasuk penyebaran ke lemak sekitar ginjal dan invasi sinus lemak sentral; invasi vena, termasuk sinus renal dan invasi vena renalis (pT3a); penyebaran hingga ke vena cava inferior di atas diafragma (pT3c). Metastasis jauh (pT4) termasuk penyebaran langsung ke kelenjar adrenal dan invasi ke fascia Gerota.³

Tabel 2. *Grading system* ISUP untuk *clear cell renal cell carcinoma* dan *papillary renal cell carcinoma*³

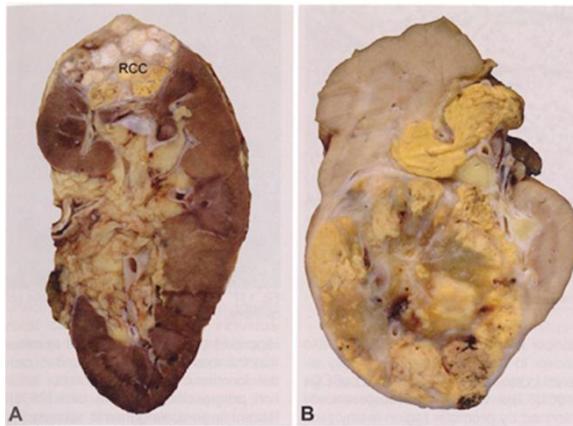
Grade	Deskripsi
Grade 1	Nukleolus tidak tampak atau tidak tampak jelas dan basofilik pada pembesaran 400x
Grade 2	Nukleolus tampak jelas dan eosinofilik pada pembesaran 400x dan terlihat tapi tidak menonjol pada pembesaran 100x
Grade 3	Nukleolus jelas dan eosinofilik pada pembesaran 100x
Grade 4	Tampak pleomorfisme nuklear yang sangat jelas, sel raksasa berinti banyak, dan/atau diferensiasi rhabdoid dan/atau sarkomatoid

Clear cell renal cell carcinoma

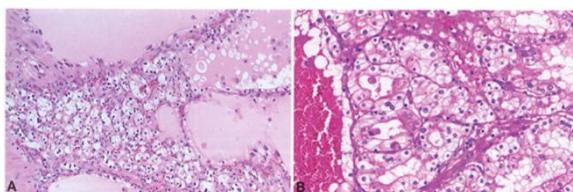
Merupakan tipe RCC yang paling sering ditemukan (65-85%). Kurang lebih 25-30% kasus terdeteksi saat sudah terjadi penyebaran lokal atau sudah metastasis. ccRCC yang sudah metastasis umumnya tidak responsif dengan obat terapi konvensional. Secara makroskopik tampak adanya pseudokapsul dan “*pushing margin*”. Warna tumor ini umumnya kuning keemasan karena selnya mengandung lemak yang banyak. Ditemukan pula adanya kista, perdarahan, jaringan nekrosis dan kalsifikasi.

Jarang ada infiltrasi difus ke dalam ginjal (Gambar 4). Secara mikroskopik tumor ini memiliki gambaran yang bervariasi. Pola solid, alveolar dan asinar merupakan pola yang tersering ditemukan. Tampak gambaran pembuluh darah yang halus. Sitoplasmanya terisi dengan lipid dan glikogen, yang akan larut saat pembuatan sediaan, sehingga hanya tampak sitoplasma jernih yang dikelilingi oleh membran sel. Pada tumor *high grade* umumnya terdapat sel dalam jumlah sedikit dengan sitoplasma eosinofilik. Inti sel tampak bulat dan seragam

dengan kromatin yang tersebar rata (Gambar 5).^{3,18}



Gambar 4. A. ccRCC kecil pada korteks bagian atas ginjal dengan penetrasi pada kapsul dan tanpa infiltrasi organ sekitar. B. ccRCC besar, dibatasi jelas dengan area kekuningan yang menandakan lemak.³



Gambar 5. A. ccRCC pada pasien dengan sindrom von Hippel-Lindau. Perhatikan sel jernih dengan kista. B. ccRCC (WHO/International Society of Urological Pathology [ISUP] grade 3).³

Papillary renal cell carcinoma (PRCC)

Tumor ini adalah tumor parenkim ginjal yang memiliki gambaran papiler atau tubulopapiler. Angka kejadiannya sekitar 18,5% dari seluruh kasus RCC. Secara makroskopik PRCC memiliki area perdarahan, nekrosis dan degenerasi kistik. Pada tumor berbatas tegas mungkin tampak pseudokapsul. Dibandingkan tumor lain, PRCC lebih sering bilateral dan multifokal. Secara mikroskopik tampak sel epitel ganas yang membentuk gambaran papil dan tubulus. Papil tumor mengandung inti fibrovaskular halus dan agregasi *foamy macrophages*. Terkadang inti papiler membesar akibat edema atau jaringan ikat yang terhyalinisasi. PRCC memiliki 2 tipe berdasarkan morfologinya. Pada tipe 1 tumor memiliki papil yang terbungkus oleh sel kecil dengan sitoplasma yang sedikit, tersusun selapis pada membran basalis papiler. Pada tipe 2 sel tumor memiliki *nuclear grade* yang

lebih tinggi dengan sitoplasma eosinofilik dan *pseudostratified nuclei* pada inti papiler.³

Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma

Tumor ini jarang ditemukan. Umumnya pada pemeriksaan histologi ditemukan gambaran papiler dengan sel besar yang berisi sitoplasma eosinofilik dan nukleoli eosinofilik yang jelas dan *clear perinuclear halo*.³

Chromophobe renal cell carcinoma

Angka kejadian tumor yang dikenal dengan sel besar dan pucat dengan membran sel yang jelas ini adalah 5-7% dari seluruh kasus RCC. Secara makroskopik tumor ini padat dan berbatas tegas dengan permukaan tampak berlobus. Pada umumnya berwarna coklat terang, tapi berubah menjadi abu-abu setelah fiksasi formalin. Secara mikroskopik ciri khasnya adalah sel besar berbentuk poligonal dengan sitoplasma agak seperti jaringan dan membran sel yang jelas. Sel ini sering bercampur dengan sel berukuran lebih kecil dengan sitoplasma eosinofilik granuler.³

Collecting duct carcinoma

Tumor epitel ganas ini berasal dari *principal cells* pada duktus koledokus Bellini. Tumor ini termasuk jarang ditemukan, dengan angka kejadian 1-2% dari seluruh kasus RCC. Secara makroskopik tumor ini umumnya terletak pada bagian dalam medula. Berukuran antara 2,5 hingga 15 cm dengan warna putih berbatas irreguler. Secara mikroskopik tampak gambaran tubuler irreguler dengan *nuclear grade* yang tinggi dan *inflammatory desmoplastic stroma*.³

Renal medullary carcinoma

Tumor ini sangat jarang ditemukan, berupa tumor yang tumbuh sangat cepat pada medulla ginjal dan muncul hanya pada *sickle cell trait*. Tumor ini berbatas tidak tegas dan berasal dari dalam ginjal.³

Mit family translocation renal cell carcinoma

Melibatkan gen TFE3 dan TFEB. RCC yang berhubungan dengan translokasi Xp11 melibatkan TFE3, tumor ini ditemukan pada 40% pasien RCC anak-anak. Gambaran khasnya adalah neoplasma papiler mengandung *clear cell* epiteloid dengan banyak *psammoma bodies*. RCC dengan translokasi t(6;11) berhubungan dengan TFEB. Ciri khas gambaran mikroskopinya adalah terdapat kumpulan sel epiteloid

besar dan kecil yang tersebar pada membrane basalis.³

Mucinous tubular and spindle cell cell carcinoma

Secara makroskopik tumor ini berbatas tegas dan berwarna abu-abu atau coklat terang. Secara mikroskopik tumor ini terdiri atas tubulus-tubulus panjang dalam jumlah banyak yang dipisahkan dengan stroma musinosum.³

Tublocystic renal cell carcinoma

Angka kejadian tumor ini kurang dari 1% dari seluruh kasus keganasan ginjal. Tumor ini berupa masa soliter, multikistik dan berbatas tegas. Pada pemeriksaan mikroskopik terdiri atas tubulus yang bercampur dengan kista berukuran besar dan dibatasi oleh epitel selapis gepeng, kuboid atau kolumnar.³

Acquiresd cystic disease-associated renal cell carcinoma

Tumor ini ditemukan pada pasien *acquired cystic disease*, umumnya pada pasien yang menjalani hemodialisa jangka panjang,. Ditemukan pada 36% dengan gagal ginjal stadium akhir.³

Unclassified renal cell carcinoma

Merupakan kategori RCC yang tidak dapat dikategorikan. Ditemukan kurang dari 5% kasus RCC.³

Ekspresi PD-L1 pada clear cell renal cell carcinoma

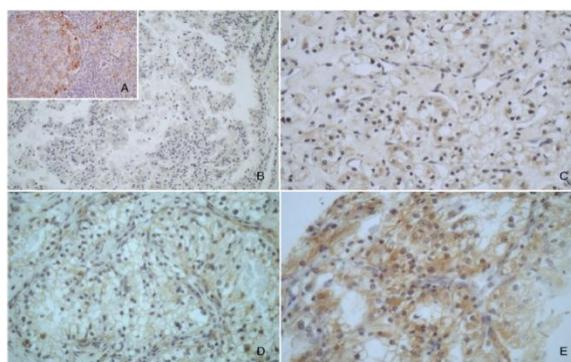
Pada tahun 2004, Thompson *et al* adalah peneliti pertama yang meneliti ekspresi PD-L1 pada RCC. Penelitian tersebut memeriksa pewarnaan imunohistokimia pada 196 sampel *fresh frozen* ginjal, hasilnya adalah PD-L1 diekspresikan pada ccRCC (66% dari sampel) dan *tumor-infiltrating mononuclear cell* (59% dari sampel). Penelitian ini juga menunjukkan pasien dengan spesimen yang mengekspresikan PD-L1 dalam jumlah tinggi (ekspresi >10%) memiliki kecenderungan tumor yang lebih ganas, seperti *nuclear grade* yang lebih tinggi, tingkat metastasis kelenjar getah bening yang lebih tinggi, peningkatan risiko metastasis jauh, terdapat nekrosis tumor koagulatif dan cenderung mengalami rekurensi. Sehingga resiko kematian akibat kanker meningkat hingga 4,5 kali lebih tinggi bahkan setelah memperhitungkan stadium TNM dan ukuran tumor

primer awal. Penelitian ini dilanjutkan pada tahun 2006 menggunakan sediaan parafin dengan jumlah 306 sampel dan dari 24% sampel yang positif mengekspresikan PD-L1 menunjukkan kecenderungan keganasan yang sama dengan penelitian sebelumnya.^{5,6,8,10,14}

Katia *et al* melakukan penelitian menggunakan 115 sampel, dengan hasil 65 sampel terdapat ekspresi PD-L1 pada sitoplasma dan membran sel. Pewarnaan lemah pada 29 sampel, sedang pada 15 sampel dan kuat pada 21 sampel (Gambar 6). Perbedaan tersebut disimpulkan akibat adanya hubungan antara ekspresi PD-L1 dengan tingkat *Fuhrman nuclear grade* dan embolisasi mikrovaskular tumor. Kesimpulan ini didapat dari hasil penelitian, dari 46 sampel ccRCC dengan *Fuhrman nuclear grade* 3 dan 4 dengan 32 sampel (69,6%) diantaranya positif mengekspresikan PD-L1, sementara dari 69 sampel dengan *Fuhrman nuclear grade* 1 dan 2 hanya 33 sampel (47,8%) yang mengekspresikan PD-L1 positif. Sementara dari 31 sampel yang terdapat invasi mikrovaskular, 23 sampel (71,9%) mendapatkan hasil ekspresi PD-L1 positif.¹⁰

Choueiri *et al* menyatakan bahwa hanya ada sedikit perbedaan ekspresi PD-L1 pada sampel yang didapat dengan metode *core biopsy* dibandingkan dengan operasi reseksi. Penelitian tersebut juga menyatakan bahwa terdapat PD-L1 yang ekspresinya hanya pada makrofag sementara tidak ada ekspresi PD-L1 pada tumor.¹⁹

Thompson *et al* menyatakan bahwa ekspresi PD-L1 juga terdapat pada metastase ccRCC dan Jilaveanu *et al* menyatakan ekspresi PD-L1 pada metastase RCC lebih tinggi dibandingkan dengan tumor primernya.^{5,10,15} Kedua penelitian ini menunjukkan bahwa terapi dengan penghambat PD-L1 dapat bermanfaat pada pasien dengan metastase ccRCC. Hasil ini didukung dengan penelitian Choueiri *et al* dan Shin *et al* yang menyatakan bahwa ekspresi PD-L1 berpengaruh pada tingkat mortalitas yang lebih rendah pada pasien dengan metastase ccRCC yang menjalani pengobatan dengan terapi anti-VEGF konvensional.^{16,20}



Gambar 6. Gambaran ekspresi PD-L1 pada ccRCC. A. Kontrol positif, B. Kontrol negatif, C. Positif skor 1, D. Positif, skor 2, E. Positif skor 3.¹⁰

Penggunaan terapi anti PD-L1 pada *clear cell Renal cell carcinoma*

Penggunaan obat penghambat jalur PD-1/PD-L1 untuk terapi RCC patut diperhitungkan berdasarkan fakta bahwa terdapat ekspresi PD-L1 pada jaringan karsinoma ginjal.⁹ Pengobatan imunoterapi ccRCC saat ini menggunakan regimen berdasarkan IFN- α dan IL-2, tapi data hasil pengobatan hanya didapat dari 15-20% pasien dengan tingkat harapan hidup yang masih belum jelas. Pada specimen ccRCC, terdapat infiltrat limfosit dalam jumlah banyak, menandakan adanya respon imun antitumor yang bekerja. Akan tetapi, limfosit ini cenderung disfungsi dan tak bisa membasmikan sel tumor, hal ini menunjukkan adanya faktor pada *micro-environment tumor* yang mengurangi aktivasi sel T dan menurunkan pelepasan sitokin.⁶

Penemuan adanya limfosit infiltrasi-tumor (TILs) dan respon terapi IFN- α dan IL-2 yang adalah imunoterapi berdasarkan sitokin menunjukkan kemungkinan imunoterapi dengan menghambat respon antiimun. Terlebih, hasil pemeriksaan imunohistokimia PD-L1 pada RCC menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi PD-L1 dengan progresi dan prognosis RCC, sehingga saat ini dipakai sebagai biomarker untuk memperkirakan respon penggunaan obat penghambat PD-1/PD-L1. Hubungan ini dipakai sebagai dasar teori untuk penelitian fase I obat anti PD-1, seperti nivolumab, dan juga anti PD-L1, seperti MPDL3280A dan BMS-936559.⁶

Nivolumab

Nivolumab adalah antibodi IgG4, yang akan berikatan dengan PD-1 dan mencegah terjadinya ikatan dengan PD-L1 dan PD-L2. Topalian *et al* menyatakan bahwa pasien RCC dengan ekspresi PD-L1 positif memiliki respon terapi

yang baik terhadap obat ini. Uji klinis monoterapi nivolumab menunjukkan angka harapan hidup dan toleransi obat yang lebih baik.^{6,8}

MPDL3280A

MPDL3280A adalah antibodi IgG1 yang berfungsi sebagai anti PD-L1. Obat ini mencegah PD-L1 berikatan dengan PD-1 dan CD80, sehingga mencegah sitotoksik yang diakibatkan sel T yang mengekspresikan PD-L1. Telah dibuktikan adanya korelasi antara tingkat ekspresi PD-L1 pada TILs dengan respon obat. Obat ini memiliki efek samping yang ringan dan sudah disetujui penggunaanya oleh FDA sebagai terapi kanker kandung kemih, sementara pada RCC masih menjalani uji klinis fase 1.^{6,8}

BMS-936559

BMS-936559 merupakan IgG4 yang berikatan dengan PD-L1 dan mencegah terjadinya ikatan dengan PD-1. Efek samping yang berhubungan dengan imun, termasuk ruam, hipotiroid, hepatitis, sarkoidosis, endoftalmitis, diabetes melitus dan miastenia gravis, dilaporkan terdapat pada 61% pasien. Akan tetapi karena respon terapi yang kurang memuaskan dibandingkan obat-obat lain, saat ini obat ini belum diteliti lebih lanjut.^{6,8}

RINGKASAN

PD-1 merupakan reseptor imunomodulator yang memiliki peranan penting untuk mencegah kerusakan jaringan berlebih yang diakibatkan sistem imun. PD-1 memiliki ligand PD-L1. Ikatan PD-1 dengan PD-L1 membentuk jalur PD-1/PD-L1. Jalur ini menurunkan respon imun dengan mencegah stimulasi dan mengatur toleransi respon imun terhadap *self-antigen*. Jalur PD-1/PD-L1 mencegah proliferasi limfosit T, menurunkan pengeluaran sitokin dan juga menghambat sitotoksitas. Mekanisme ini menyebabkan *exhausted T cell* serta apoptosis sel T. Peningkatan ekspresi PD-L1 pada jaringan tumor dihubungkan dengan peningkatan stadium tumor, berkurangnya respon terapi dan peningkatan mortalitas. Berdasarkan penelitian, spesimen ccRCC yang mengekspresikan PD-L1 dalam jumlah tinggi memiliki kecenderungan tumor yang lebih ganas, sehingga resiko kematian akibat kanker meningkat bahkan setelah memperhitungkan stadium TNM dan ukuran tumor primer awal. Penggunaan obat anti-PD-1/PD-L1 untuk terapi RCC patut diperhitungkan berdasarkan fakta bahwa terdapat

ekspresi PD-L1 pada RCC. Saat ini penggunaan obat anti PD-1, seperti nivolumab, dan juga anti PD-L1, seperti MPDL3280A dan BMS-936559 sebagai terapi ccRCC sedang diteliti lebih lanjut.

SARAN

Mengingat masih banyak hal yang belum diketahui dan potensinya yang besar sebagai terapi pengobatan ccRCC, penulis menyarankan untuk meneliti lebih lanjut mengenai ekspresi PD-1 dan PD-L1 serta jalur PD-1/PD-L1.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chen L, Han X. Anti-PD-1 / PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest.* 2015;125:3384-91.
2. Kerr KM, Hirsch FR. Programmed death ligand-1 immunohistochemistry: Friend or foe? *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:326-31.
3. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. *World Heal Organ classifcation tumours.* 2016;70:106-119.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:7-30.
5. Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, et al. Costimulatory molecule B7-H1 in primary and metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancer.* 2005;104:2084-91.
6. Tripathi A, Drake CG, Harshman LC. Harnessing the PD-1 pathway in renal cell carcinoma: current evidence and future directions. *BioDrugs.* 2014;28:513-26.
7. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: From discovery to clinical application. *Int Immunol.* 2007;19:813-24.
8. Tykodi SS. PD-1 as an emerging therapeutic target in renal cell carcinoma: Current evidence. *Onco Targets Ther.* 2014;7:1349-59.
9. Bardhan K, Anagnostou T, Boussioutis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. *Front Immunol.* 2016;7. doi:10.3389/fimmu.2016.00550.
10. Leite KRM, Reis ST, Junior JP, et al. PD-L1 expression in renal cell carcinoma clear cell type is related to unfavorable prognosis. *Diagn Pathol.* 2015;10:189.
11. Jilaveanu LB, Shuch B, Zito CR, et al. PD-L1 expression in clear cell renal cell carcinoma: An analysis of nephrectomy and sites of metastases. *J Cancer.* 2014;5:166-72.
12. Wang X, Teng F, Kong L, Yu J. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. *Onco Targets Ther.* 2016;9:5023-39.
13. Kerr KM, Nicolson MC. Non-Small Cell Lung Cancer, PD-L1, and the Pathologist. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:249-54.
14. Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: Indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:17174-9.
15. Thompson RH, Dong H, Kwon ED. Implications of B7-H1 expression in clear cell carcinoma of the kidney for prognostication and therapy. *Clin Cancer Res.* 2007;13:709-16.
16. Shin S-J, Jeon YK, Cho YM, et al. The Association Between PD-L1 Expression and the Clinical Outcomes to Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy in Patients With Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Oncologist.* 2015;1:8. doi:10.1634/theoncologist.2015-0151.
17. World Health Organization. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. *World Heal Organ Classif Tumours.* 2004:354. doi:10.1016/j.urology.2004.09.048.
18. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Endocrine System.*; 2013. doi:10.1002/pauz.200790112.
19. Choueiri TK, Figueira DJ, Fay AP, et al. Correlation of PD-L1 tumor expression and treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma receiving sunitinib or pazopanib: Results from COMPARZ, a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res.* 2015;21:1071-7.
20. Choueiri TK, Fay AP, Gray KP, et al. PD-L1 expression in nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2014;25:2178-84.