



Hubungan Ekspresi PD-L1 terhadap Karakteristik Klinikopatologis Adenokarsinoma Kolorektal di RS Kariadi Semarang

Corelation Of PD-L1 Expression And Clinicopathological Characteristics Of Colorectal Adenocarcinoma In Kariadi Hospital Semarang

Adie Fitra Favorenda^{1*}, Hermawan Istiadi², Devia Eka Listiana², Ika Pawitra Miranti², Udadi Sadhana²

¹Residen Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

²Staf Pengajar Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang Indonesia

*Penulis Korespondensi. Adie Fitra Favorenda. Email: adiefitrafavo@gmail.com

Article Info

Article History:

Received : 19 Maret 2025

Accepted : 24 Juni 2025

Abstrak

Latar Belakang: Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) merupakan biomarker penting dalam respons imun dan agresivitas kanker. Ekspresi PD-L1 pada adenokarsinoma kolorektal telah dilaporkan beragam dan dipengaruhi oleh berbagai faktor klinikopatologis, namun hubungannya dengan karakteristik klinikopatologis seperti usia, tipe histopatologi, grading, dan stadium TNM masih belum jelas. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi hubungan ekspresi PD-L1 terhadap karakteristik klinikopatologis adenokarsinoma kolorektal seperti usia, tipe histopatologi, grading tumor dan stadium TNM.

Metode: Studi ini merupakan penelitian analitik deskriptif dengan desain *cross sectional* pada 60 pasien adenokarsinoma kolorektal. Ekspresi PD-L1 dianalisis menggunakan imunohistokimia, dan hasilnya dikategorikan menjadi ekspresi negatif, lemah, atau kuat. Data klinikopatologis pasien dievaluasi, dan hubungan antar variabel dianalisis menggunakan uji korelasi dan analisis regresi logistik regresi.

Hasil: Pada 60 sampel adenokarsinoma kolorektal, sebagian besar berusia ≥ 60 tahun 65% dan memiliki tumor dengan grading *low grade* 83,3%. Mayoritas kasus berada pada stadium lanjut 76,7%, dengan tipe histopatologi adenokarsinoma 73,3%. Ekspresi PD-L1 yang lemah ditemukan pada 50% spesimen, sedangkan ekspresi kuat hanya ditemukan pada 28,3%. Tidak ditemukan hubungan signifikan antara ekspresi PD-L1 dengan usia ($p=0,828$), grading ($p=0,221$), atau tipe histopatologi ($p=0,194$). Namun, terdapat hubungan signifikan antara ekspresi PD-L1 dengan stadium TNM ($p=0,002$, $r=0,384$).

Kesimpulan: Ekspresi PD-L1 lebih kuat pada kasus adenokarsinoma kolorektal stadium lanjut, menunjukkan peran potensial PD-L1 dalam mekanisme invasi dan metastasis tumor. PD-L1 dapat digunakan sebagai biomarker prognostik dan target terapi imun pada adenokarsinoma kolorektal.

Abstract

Background: Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) is a critical biomarker in immune response and cancer aggressiveness. PD-L1 expression in colorectal adenocarcinoma has been reported to vary and is influenced by clinicopathological factors. However, its relationship with clinicopathological characteristics such as age, histopathological type, tumor grading, and TNM staging remains unclear. This study aims to evaluate the association between PD-L1 expression and clinicopathological characteristics of colorectal adenocarcinoma, including host age, histopathological type, tumor grading, and TNM stage.

Kata Kunci:

PD-L1,
adenokarsinoma kolorektal,
klinikopatologis

Keywords:

PD-L1,
colorectal adenocarcinoma,
clinicopathology

Methods: This was an analytical descriptive study with a cross-sectional design involving 60 colorectal adenocarcinoma patients. PD-L1 expression was analyzed using immunohistochemistry and categorized into negative, moderate, or strong expression. Patient clinicopathological data were evaluated, and the relationships between variables were analyzed using correlation tests and logistic regression analysis.

Results: Among the 60 colorectal adenocarcinoma samples, the majority were aged ≥ 60 years 65% and had low-grade tumors 83.3%. Most cases were diagnosed at advanced stages 76.7%, with adenocarcinoma as the most common histopathological type 73.3%. Weak PD-L1 expression was observed in 50% of specimens, while strong expression was found in only 28.3%. No significant associations were found between PD-L1 expression and age ($p=0.828$), tumor grading ($p=0.221$), or histopathological type ($p=0.194$). However, a significant association was identified between PD-L1 expression and TNM stage ($p=0.002$, $r=0.384$).

Conclusion: Strong PD-L1 expression is associated with advanced-stage colorectal adenocarcinoma, suggesting its potential role in tumor invasion and metastasis mechanisms. PD-L1 may serve as a prognostic biomarker and therapeutic target in colorectal adenocarcinoma.

PENDAHULUAN

Adenokarsinoma kolorektal merupakan tumor ganas epitelial yang berasal dari usus besar dan menampilkan diferensiasi glandular atau musinus.¹ Adenokarsinoma kolorektal merupakan neoplasma kelenjar kolorektal yang mewakili sekitar 98% kanker kolon. Menurut database *the International Agency for Research on Cancer (IARC) Global Cancer Observatory's* (GLOBOCAN) pada tahun 2018, insidensi di Indonesia diperkirakan sebanyak 30017 dari sebanyak 348809 kasus kanker, dan angka mortalitas sebesar 7,7%, yang menduduki urutan ke-5 keganasan paling mematikan diantara semua keganasan.^{2,3} Prognosis dan survival pasien berbeda-beda, tergantung pada kualitas pembedahan, stadium tumor, dan terapi lanjutan yang diberikan. Literatur melaporkan pada stadium 0 dan 1, survival 5 tahun mencapai 100%, sedangkan pada kasus dengan metastasis ke hati, survival 5 tahun hanya mencapai 25%.⁴ Survival berbeda-beda pada setiap pasien tergantung karakteristik klinikopatologis dan faktor-faktor prognostik setiap individu.^{2,3}

Salah satu faktor prognostik yang juga berperan dalam patogenesis adenokarsinoma kolorektal adalah peran genetik molekular. Beberapa terapi telah berhasil dikembangkan, seperti pemberian Trastuzumab atau Pertu-

zumab sebagai antibodi anti HER2, pemberian kombinasi Encorafenib dengan Cetuximab untuk adenokarsinoma kolorektal dengan mutasi BRAF, serta pemberian Tucatinib and Trastuzumab untuk mutasi RAS. Namun sayangnya, diantara semua obat tersebut, belum ada obat-obatan tunggal maupun kombinasi yang memberikan signifikansi nyata terhadap keseluruhan survival pasien adenokarsinoma kolorektal dan masih dalam uji klinis lebih lanjut.⁴⁻⁶

Oleh karena itu, diperlukan biomarker baru untuk meningkatkan prognosis pasien. Salah satu biomarker yang paling mungkin dapat diaplikasikan adalah *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) yang merupakan suatu reseptor penghambat aktivitas imuni yang diekspresikan pada permukaan sel T yang teraktivasi sebagai akibat dari stimuli peradangan yang terus-menerus. *Programmed death-ligand 1* (PD-L1) diekspresikan oleh sel T dan B, makrofag dan sel dendritik, dimana ekspresinya menandakan melemahnya respon imunitas pejamu dan berakibat pada memburuknya prognosis penyakit. Ikatan antara PD-L1 pada PD-1 dapat melemahkan respon imunitas selular dengan menurunkan apoptosis atau kelelahan dari sel T. Pada sebuah studi metaanalisis, ekspresi positif PD-L1 diamati pada sekitar 50% pasien dengan keganasan gastrointestinal, dan ber-

korelasi secara signifikan dengan *overall survival* yang lebih buruk bila dibandingkan dengan keganasan yang tidak mengekspresikan PD-L1. Ekspresi PD-L1 sangat umum ditemukan pada kasus adenokarsinoma kolorektal dengan metastasis bila dibandingkan dengan tumor primer 81,8% pada kasus metastasis kelenjar getah bening vs. 40,9% pada tumor primer). Blokade jalur PD-1/PD-L1 dengan antibodi monoklonal tampak memberikan harapan yang menjanjikan dalam terapi adenokarsinoma kolorektal dan dipercaya memberikan manfaat besar bagi prognosis pasien.^{7,8} Beberapa literatur melaporkan imunoterapi anti PD-L1 seperti Pembrolizumab atau Nivolumab memperlihatkan peningkatan prognosis melanoma, *renal cell carcinoma*, *non-small cell lung carcinoma* dan tumor padat lainnya pada keganasan gastrointestinal, seperti karsinoma esophagus, lambung, hati dan adenokarsinoma kolorektal.^{9,10}

Hingga saat ini penelitian yang mengkaitkan ekspresi PD-L1 terhadap karakteristik klinikopatologi dan prognosis adenokarsinoma kolorektal di RS Kariadi Semarang masih terbatas. Mempertimbangkan potensi PD-L1 sebagai faktor prognosis adenokarsinoma kolorektal yang berimplikasi pada tatalaksana imunoterapi, maka pemeriksaan PD-L1 dapat membantu pengelolaan tatalaksana imunoterapi adenokarsinoma kolorektal.^{8,9} Berdasarkan uraian tersebut, maka penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi hubungan ekspresi PD-L1 terhadap karakteristik klinikopatologis adenokarsinoma kolorektal di RS Kariadi Semarang, sehingga metode deteksi ekspresi PD-L1 dapat menjadi suatu penanda prognostik dan terapeutik yang dapat diaplikasikan pada kasus-kasus adenokarsinoma kolorektal.

METODE

Pasien dan metode penelitian

Penelitian ini merupakan analitik deskriptif dengan rancangan penelitian *cross sectional* yang mengikutsertakan sebanyak 60 pasien yang telah didiagnosis adenokar-

sinoma kolorektal periode antara Januari 2017-Desember 2023 oleh dokter spesialis patologi anatomik Rumah Sakit Kariadi Semarang. Data yang dikumpulkan dari rekam medis pasien meliputi usia, tipe histologi, *grade* dan *staging* TNM. Analisis data menggunakan program *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versi 21 (IBM Chicago, IL).¹¹ Penelitian akan dilakukan setelah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RS Kariadi Semarang No.164/EC/KEPK/FK-UNDIP/IV/2024.

Metode Pemeriksaan Imunohistokimia

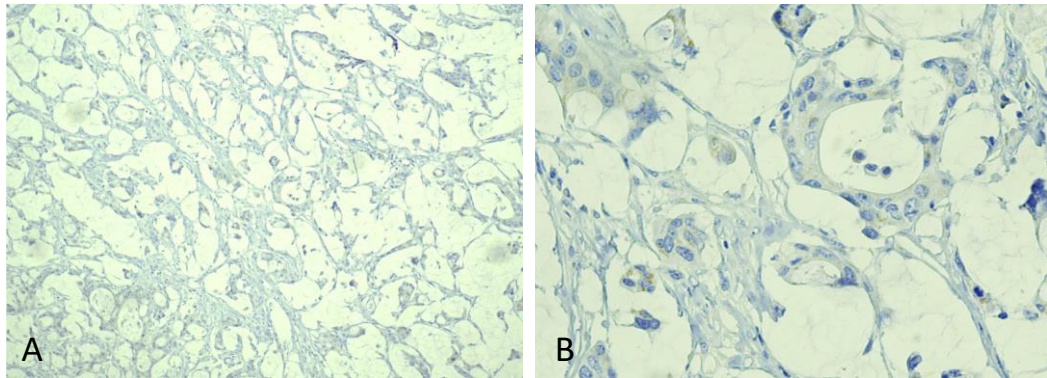
Blok paraffin dari setiap pasien dikumpulkan, kemudian dipotong menggunakan mikrotom higga menghasilkan pita jaringan dengan ketebalan 3-5 μm . Selanjutnya pita paraffin dideparafinisasi menggunakan xylol dan rehidrasi.

Antigen retrieval dengan pH 6 selama 40 menit dalam microwave bersuhu 96°C. Slide kemudian dicuci dengan *phosphate buffer saline* (PBS). Eliminasi peroksidase endogen menggunakan H₂O₂ peroksidase selama 30 menit. Bilas air mengalir selama 10 menit dan cuci dengan PBS. Pengeblokan serum menggunakan *Normal Swine Serum* (NSS) 3% selama 20 menit. Setelah itu slide ditetesi antibodi primer PD-L1 dengan pengenceran 1 : 100 dengan NSS semalam (*overnight*) pada suhu kamar. Semua slide yang sudah diwarnai akan dinilai di bawah mikroskop pada pembesaran 40x dan 400x.

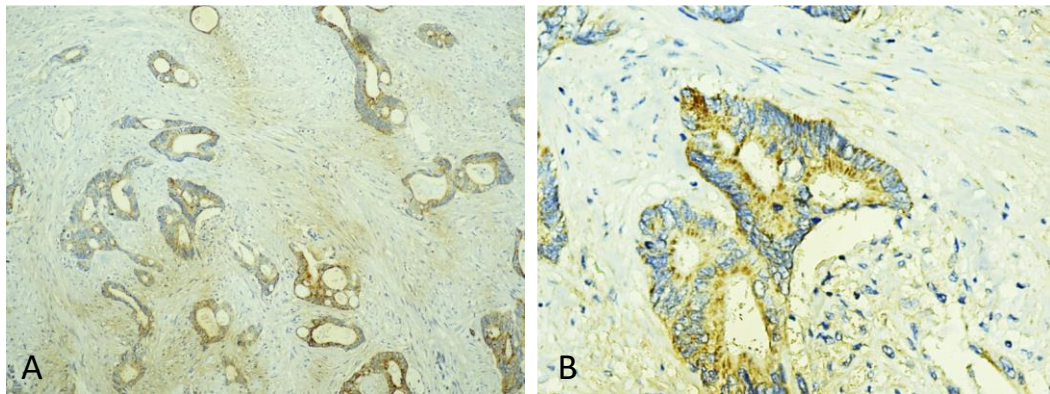
Skor Pewarnaan

Ekspresi PD-L1 positif bila membran dan/sitoplasma sel tumor terpulas warna kekuningan atau coklat dengan pembesaran 400x. Intensitas pewarnaan dinilai sebagai 0 (tidak terwarna), 1 (kuning muda), 2 (coklat), 3 (coklat gelap). Proporsi tumor yang terpulas per 100 sel di-nilai sebagai 1 ($\leq 10\%$), 2 (10%-50%), 3 ($> 50\%$).¹² Ekspresi PD-L1 dinilai dari skor proporsi tumor dikalikan dengan skor intensitas. Ekspresi negatif jika skor 0 (Gambar 1), ekspresi lemah jika skor 1-3

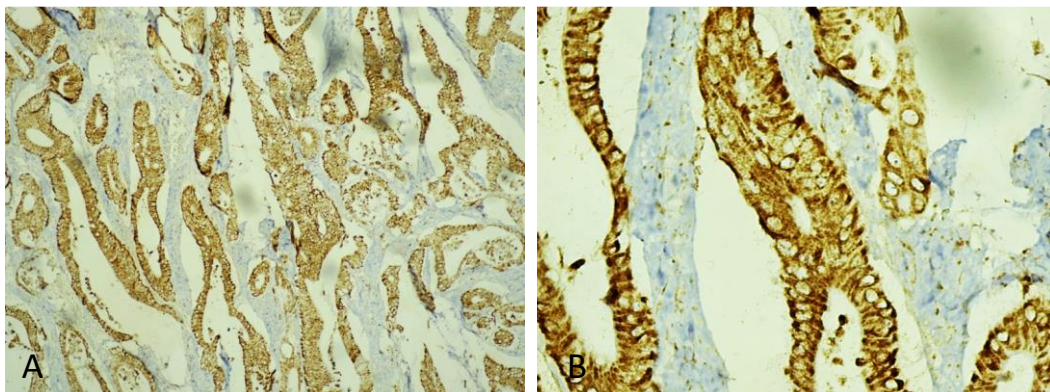
(Gambar 2) dan ekspresi kuat jika skor ≥ 3 (Gambar 3).



Gambar 1. Ekspresi PD-L1 negatif pada adenokarsinoma kolorektal. (A) Pembesaran 40x, (B) Pembesaran 400x.¹²



Gambar 2. Ekspresi lemah PD-L1 pada adenokarsinoma kolorektal. (A) Pembesaran 40x, (B) Pembesaran 400x.¹²



Gambar 3. Ekspresi kuat PD-L1 pada adenokarsinoma kolorektal. (A) Pembesaran 40x, (B) Pembesaran 400x.¹²

Analisis statistik

Karakteristik klinis setiap pasien dikumpulkan, meliputi usia saat diagnosis (usia <60 tahun dan 60 tahun), grade tumor (low grade dan high grade), staging (stage I, II dan stage III, IV), jenis histopatologi (adenokarsinoma, mucinous carcinoma, signet ring cell).

Skor PD-L1 dinilai negatif, positif lemah dan positif kuat. Analisis data secara statistik menggunakan program *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versi 17 (IBM Chicago, IL). Hubungan antara variabel penelitian, dilakukan uji *Chi square* dan uji korelasi *Spearman's*, penilaian hubungan

antara ekspresi PD-L1 dengan klinikopatologis lainnya menggunakan analisis logistic regression, dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Sebanyak 60 pasien adenokarsinoma kolorektal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sejak Januari 2017-Desember 2023 di RS Kariadi Semarang diikutsertakan dalam penelitian ini.

Tabel 1. Data karakteristik klinikopatologis pasien adenokarsinoma kolorektal

Variabel	Frekuensi (%)
Usia	
≥ 60 th	39 (65,0)
< 60 th	21 (35,0)
Grading	
Low	50 (83,3)
High	10 (16,7)
Staging	
Staging awal (I, II)	14 (23,3)
Staging lanjut (III, IV)	46 (76,7)
Jenis histopatologi	
Adenokarsinoma	44 (73,3)
Mucinous carcinoma	13 (21,7)
Signet ring cell	3 (5,0)
Ekspresi PDL-1	
Negatif	13 (21,7)
Lemah	30 (50,0)
Kuat	17 (28,3)

Hubungan Ekspresi PD-L1 terhadap Usia Adenokarsinoma Kolorektal

Hasil pengujian hubungan ekspresi PD-L1 terhadap usia pasien adenokarsinoma kolorektal dengan menggunakan korelasi *Spearman's*. Hasil uji menunjukkan bahwa nilai signifikansi $p = 0,828$, yang merefleksikan tidak adanya korelasi bermakna antara ekspresi PD-L1 terhadap usia pasien adenokarsinoma kolorektal, pada Tabel 2.

Hubungan Ekspresi PD-L1 terhadap Tipe Histopatologi Adenokarsinoma Kolorektal

Hasil pengujian hubungan ekspresi PD-L1 terhadap tipe histopatologi adenokarsinoma kolorektal dengan menggunakan uji *Chi square* dengan uji alternatif *Mann-Whitney* menunjukkan nilai signifikansi $p = 0,194$, yang mengindikasikan tidak adanya korelasi bermakna antara ekspresi PD-L1 terhadap tipe histopatologi adenokarsinoma kolorektal, pada Tabel 2.

Hubungan Ekspresi PD-L1 terhadap Grade Adenokarsinoma Kolorektal

Hasil pengujian hubungan ekspresi PD-L1 terhadap *grading* adenokarsinoma kolorektal dengan menggunakan uji *Spear-*

man's menunjukkan nilai signifikansi $p=0,221$, yang menandakan tidak adanya korelasi bermakna antara ekspresi PD-L1 terhadap *grading* adenokarsinoma kolorektal, pada Tabel 2.

Tabel 2. Hubungan ekspresi PD-L1 terhadap karakteristik klinikopatologis adenokarsinoma kolorektal

Variabel	Ekspresi PDL-1			p	r
	Negatif	Lemah	Kuat		
Usia					
≥ 60 th	9 (23,1)	19 (48,7)	11 (28,2)	0,828 [£]	0,029
< 60 th	4 (19)	11 (52,4)	6 (28,6)		
Grading					
Low	8 (16)	28 (56)	14 (28)	0,221 [£]	-0,160
High	5 (50)	2 (20)	3 (30)		
Stadium					
Stadium awal (I, II)	7 (50)	6 (42,9)	1 (7,1)	0,002 ^{£*}	0,384
Stadium lanjut (III, IV)	6 (13)	24 (52,2)	16 (34,8)		
Jenis histopatologi					
Adenocarcinoma	6 (13,6)	27 (61,4)	11 (25)	0,194 [‡]	
Mucinous carcinoma	5 (38,5)	2 (15,4)	6 (46,2)		
Signet ring cell	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)		

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$); [£] Korelasi *Spearman's*; [‡] *Mann-Whitne*

Hubungan Ekspresi PD-L1 terhadap Stadium TNM Adenokarsinoma Kolorektal

Dari hasil uji hubungan ekspresi PD-L1 dengan stadium TNM adenokarsinoma kolorektal dengan menggunakan uji korelasi *Spearman's* didapatkan nilai $p=0,002$ ($p < 0,05$) dan nilai $r=0,384$ ($0,2 < 0,4$) yang menunjukkan adanya korelasi bermakna antara ekspresi PD-L1 terhadap stadium TNM adenokarsinoma kolorektal dengan arah dan kekuatan hubungan positif lemah. Sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin kuat ekspresi PD-L1 berhubungan dengan semakin mudah sel-sel ganas untuk menginvasi struktur sekitarnya termasuk limfatik dan vaskular yang ditandai dengan tingginya stadium TNM adenokarsinoma kolorektal, pada Tabel 2.

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien adenokarsinoma kolorektal berusia lebih dari 60 tahun 65%. Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* yang unggul dalam menggambarkan distribusi faktor risiko dan karakteristik populasi pada satu waktu tertentu, sehingga memberikan gambaran awal yang penting terkait pola epidemiologi adenokarsinoma kolorektal. Temuan ini sejalan dengan tren global yang menunjukkan bahwa insidensi adenokarsinoma kolorektal lebih sering terjadi pada populasi usia lanjut. Li *et al.* mengidentifikasi bahwa usia lanjut berkontribusi pada risiko kanker melalui akumulasi mutasi genetik, proses inflamasi kronis, dan paparan faktor lingkungan, seperti pola diet rendah serat dan tinggi lemak. Pada pasien lanjut usia, regenerasi epitel kolon sering kali terganggu, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap

mutasi DNA yang terakumulasi seiring waktu.^{8,10}

Dari segi *grading* histopatologi, sebagian besar kasus tergolong *low grade* 83,3%, yang mencerminkan tingkat diferensiasi sel tumor yang relatif lebih baik dibandingkan *high grade*.¹³ Temuan ini penting karena *grading* tumor berkorelasi erat dengan prognosis pasien, di mana *low grade* umumnya mencerminkan tingkat diferensiasi tumor yang lebih baik, sehingga berkaitan dengan progresi penyakit yang lebih lambat. Namun, meski *low grade* lebih sering ditemukan, kemungkinan adanya transformasi menjadi *high grade* tetap harus diwaspadai, terutama pada kasus yang tidak terdeteksi sejak dini.^{13,14}

Dari segi stadium TNM, mayoritas kasus berada pada stadium lanjut 76,7%. Ini menunjukkan bahwa, diagnosis adenokarsinoma kolorektal sering ditegakkan ketika kanker sudah berada di tahap yang lebih progresif, kemungkinan besar akibat gejala yang tidak spesifik pada stadium awal atau keterlambatan pasien dalam akses ke layanan kesehatan. Selain itu, tipe histopatologi yang paling umum adalah adenokarsinoma 73,3%, sesuai dengan literatur yang melaporkan bahwa adenokarsinoma adalah jenis adenokarsinoma kolorektal yang paling sering ditemukan.^{1,3} Ekspresi PD-L1 pada adenokarsinoma kolorektal menunjukkan bahwa sebagian besar spesimen menunjukkan ekspresi yang lemah 50%, dengan hanya 28,3% yang menunjukkan ekspresi kuat.

Hasil ini mencerminkan heterogenitas biologis tumor adenokarsinoma kolorektal, baik secara molekular maupun histopatologis. Ekspresi PD-L1 dipengaruhi oleh berbagai faktor kompleks yang melibatkan interaksi antara tumor dan lingkungan mikronya, seperti infiltrasi sel imun, sitokin, dan sinyal-sinyal dari mikroenvironment lokal. Faktor-faktor inilah yang kemungkinan lebih berpengaruh terhadap ekspresi PD-L1 dibandingkan karakteristik usia pejamu, tipe histopatologi atau *grading* tumor. Namun, penelitian ini tidak menganalisis faktor-faktor imunologi spesifik dalam lingkungan mikro tumor, seperti populasi sel imun (misalnya limfosit

T CD8+ atau makrofag), kadar sitokin, atau ekspresi molekul lain seperti PD-1.^{8,12,15}

Hasil analisis hubungan PD-L1 terhadap usia menunjukkan tidak adanya korelasi yang signifikan antara ekspresi PD-L1 dengan usia pasien ($p=0,828$). Hal ini mengindikasikan bahwa usia pasien kemungkinan tidak berpengaruh secara langsung terhadap ekspresi PD-L1 karena ekspresi PD-L1 lebih dipengaruhi oleh faktor-faktor molekuler dan imunologis spesifik tumor. Penelitian sebelumnya, seperti yang dilakukan Shan *et al.*, juga menunjukkan bahwa ekspresi PD-L1 lebih berkaitan dengan karakteristik tumor daripada karakteristik pejamu seperti usia. Peran usia lebih relevan dalam konteks akumulasi mutasi genetik atau kerentanan terhadap kanker, tetapi tidak secara langsung memengaruhi ekspresi PD-L1.¹²

Pada penelitian ini tidak ditemukan korelasi signifikan antara ekspresi PD-L1 dengan tipe histopatologi ($p=0,194$). Penelitian ini mungkin memiliki keterbatasan dalam jumlah sampel, sehingga hubungan yang ada menjadi sulit untuk dideteksi secara statistik. Studi dengan ukuran sampel yang lebih besar dan representatif berpotensi menunjukkan hubungan yang lebih jelas antara ekspresi PD-L1 terhadap tipe histopatologi. Meskipun demikian, pada penelitian ini ada kecenderungan bahwa tipe mucinous carcinoma memiliki ekspresi PD-L1 yang lebih kuat dibandingkan adenokarsinoma konvensional. Hal ini dapat dikaitkan dengan perbedaan dalam *microenvironment* tumor yang mendukung ekspresi molekul imun seperti PD-L1 pada tipe tumor tertentu.¹²

Hasil penelitian menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara ekspresi PD-L1 dengan *grading* histopatologi ($p=0,221$). Temuan ini kemungkinan karena PD-L1 adalah bagian dari mekanisme imun *checkpoint* yang regulasinya melibatkan banyak sinyal dari jalur imunologi molekuler yang kompleks di dalam mikroenvironment tumor. Mekanisme ini tidak selalu bergantung pada karakteristik histopatologi atau *grading* tumor, tetapi lebih dipengaruhi oleh faktor-faktor imunologis lokal yang tidak dievaluasi dalam penelitian ini. Meskipun demikian,

secara teori ekspresi PD-L1 cenderung lebih sering ditemukan pada tumor yang *high grade*. Ini sejalan dengan hipotesis bahwa tumor yang kurang berdiferensiasi memiliki aktivitas imunomodulasi yang lebih tinggi, termasuk ekspresi PD-L1 untuk menghindari serangan imun.¹⁵

Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi PD-L1 dengan stadium TNM ($p=0,002$, $r=0,384$). Hasil ini mengindikasikan adanya korelasi positif antara tingkat ekspresi PD-L1 dengan stadium tumor, dimana tingkat ekspresi PD-L1 yang lebih kuat cenderung berada pada stadium tumor yang lebih lanjut. Korelasi ini menggarisbawahi peran penting PD-L1 dalam mekanisme invasi dan metastasis adenokarsinoma kolorektal, yang ditunjukkan oleh kemampuan tumor untuk menghindari respons imun adaptif melalui jalur PD-1/PD-L1.¹²

PD-L1 memainkan peran sentral dalam mekanisme imunologi yang memungkinkan tumor untuk menghindari serangan dari sistem imun. Jalur PD-1/PD-L1 diketahui sebagai salah satu mekanisme imun checkpoint yang menghambat aktivitas sel T sitotoksik, sehingga memungkinkan tumor untuk berkembang secara agresif tanpa terdeteksi oleh sistem imun adaptif. Ekspresi PD-L1 yang lebih tinggi pada stadium lanjut menunjukkan bahwa tumor telah mengembangkan strategi imuno-evasion yang lebih efektif, sehingga mendukung proses invasi jaringan sekitarnya dan penyebaran ke organ lain melalui mekanisme metastasis.^{8,12,16}

Secara klinis, ekspresi PD-L1 yang tinggi dapat digunakan sebagai penanda prognosis buruk, terutama pada pasien dengan stadium TNM yang lebih lanjut. Prognosis buruk ini disebabkan oleh kemampuan tumor yang lebih agresif untuk memanfaatkan jalur PD-1/PD-L1 dalam mempertahankan kelangsungan hidupnya.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan bermakna antara ekspresi PD-L1 terhadap stadium TNM ade-

nokarsinoma kolorektal dengan arah kekuatan hubungan positif menandakan dengan semakin kuatnya ekspresi PD-L1 berhubungan dengan stadium TNM yang semakin lanjut. Tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi PD-L1 terhadap usia pasien, *grading* dan tipe histopatologi adenokarsinoma kolorektal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182–8.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Global cancer observatory: Cancer Today [Internet]. International Journal of Cancer. Lyon; 2022 [cited 2023 Aug 2]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
3. Labeda I, Lusikooy RE, Mappincara, Dani MI, Sampetoding S, Kusuma MI, et al. Colorectal cancer survival rates in Makassar, Eastern Indonesia: A retrospective Cohort Study. *Ann Med Surg*. 2022;74:1–7.
4. NCI. Colon cancer treatment (PDQ): Health professional version [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2022 Nov 1]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colon-treatment-pdq>
5. Luu LJ, J. Price T. BRAF mutation and its importance in colorectal cancer. In: Segelov E, editor. *Advances in the Molecular Understanding of Colorectal Cancer*. IntechOpen; 2019. p. 1–18.
6. Tavberidze N, Zhang W. HER2 (ERBB2) alterations in colorectal cancers. *Hum Pathol Reports*. 2022;28:1–3.
7. Achalla LSV, Shinde RK, Jogdand S, Vodithala S. Review of the role of HER2/neu in colorectal carcinomas. *Cureus*. 2022;14(5):10–5.
8. Li Y, He M, Zhou Y, Yang C, Wei S,

- Bian X, et al. The prognostic and clinicopathological roles of PD-L1 expression in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2019;10:1–10.
9. Marginean EC, Melosky B. Is there a role for programmed death ligand-1 testing and immunotherapy in colorectal cancer with microsatellite instability?: Part II-the challenge of programmed death ligand-1 testing and its role in microsatellite instability-high colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142:26–34.
 10. Ntomi V, Foukas P, Papaconstantinou D, Antonopoulou I, Pikoulis A, Panagiotides I, et al. The clinical significance of PD-L1 in colorectal cancer (Review). *Oncol Rep*. 2021;45(6):1–9.
 11. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Sastroasmoro S, editor. Jakarta: Sagung Seto; 2014.
 12. Shan T, Chen S, Wu T, Yang Y, Li S, Chen X. PD-L1 expression in colon cancer and its relationship with clinical prognosis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019;12(5):1764–9.
 13. Gonzalez RS. Colon Carcinoma Adenocarcinoma. PathologyOutlines.com.
 14. Cao H, Wang Q, Gao Z, Yu Z, Wu Y, Lu Q. Programmed death-ligand 1 and survival in colorectal cancers: A meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2019;34(4):1–8.
 15. Rosenbaum MW, Bledsoe JR, Morales-Oyarvide V, Huynh TG, Mino-Kenudson M. PD-L1 expression in colorectal cancer is associated with microsatellite instability, BRAF mutation, medullary morphology and cytotoxic tumor-infiltrating lymphocytes. *Mod Pathol*. 2016;29(9):1104–12.
 16. Shen Z, Gu L, Mao D, Chen M, Jin R. Clinicopathological and prognostic significance of LKB1 expression in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2019;17(4):1–9.