

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Thymoma adalah neoplasma tersering pada mediastinum, berasal dari sel epitel kelenjar thymus, dan penyebab pastinya belum dapat diketahui hingga saat ini (Leisibach *et al.*, 2016). Angka insidensi thymoma sekitar 1,3-3,2 kasus per 1 juta penduduk dunia (Drevet *et al.*, 2019). Strategi tatalaksana thymoma belum mendapatkan standarisasi dan lebih banyak didasarkan pada pengamatan retrospektif, oleh karena kelangkaan thymoma tersebut (Leisibach *et al.*, 2016). Thymoma secara umum merupakan neoplasma indolen, namun demikian, semua subtype thymoma dapat muncul pada stadium lanjut dan menunjukkan perilaku ganas (Bakker *et al.*, 2014).

Klasifikasi histologi thymoma, pada umumnya mengacu pada klasifikasi World Health Organization (WHO). WHO 2015 membagi thymoma menjadi lima subtype yaitu subtype A, AB, B1, B2, B3. Thymoma tipe A dilaporkan sekitar 4-7% dari seluruh tipe thymoma, tipe AB sebanyak 28-34% kasus, tipe B1 sebanyak 9-20% kasus, tipe B2 sebanyak 20-36% kasus, dan tipe B3 sebanyak 10-14% kasus (ITMIG 2019). Kasus thymoma yang paling banyak ditemukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode Januari 2013-Oktober 2019 adalah thymoma AB yaitu 24 kasus, dengan 13 kasus mengalami invasi sel tumor pada kapsul dan 11 kasus tanpa invasi sel tumor pada kapsul.

Prognosis thymoma bervariasi, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 95%, tingkat kelangsungan hidup 10 tahun sebesar 91% (Leisibach *et al.*, 2016),

bergantung pada faktor-faktor prognosis yang mengikutinya (Kolen *et al.*, 2010). Invasi tumor merupakan faktor penting dalam klinis thymoma. Invasi dan metastasis tumor juga dianggap lebih berhubungan dengan prognosis dibandingkan dengan histologi tumor (Takahashi *et al.*, 2003). Semua subtype thymoma berpotensi untuk mengalami invasi ke jaringan sekitar. Tingkat invasi ke jaringan sekitar (pada kasus dengan stadium III atau IV) meningkat sesuai dengan jenis tumor dalam urutan tipe A, AB, B1, B2, B3. Pada thymoma A tidak ditemukan kasus invasi, pada thymoma AB ditemukan 5,9% kasus invasi, tipe B1 18,5%, B2 20,5 %, dan B3 41,7 % (Kondo *et al.*, 2004).

Analisis retrospektif dan prospektif telah dilakukan terhadap pasien dengan thymoma invasif yang mendapatkan beberapa modalitas terapi. Pasien dengan thymoma invasif stadium III dan IVA yang mendapatkan tiga modalitas terapi, yaitu kemoterapi, pembedahan dan radioterapi menunjukkan rata-rata angka kelangsungan hidup 5,5 tahun dan tingkat kelangsungan hidup-3 tahun sebesar 70%. Data lain menunjukkan pasien dengan thymoma invasif stadium IIIA yang mendapatkan tiga modalitas terapi, memiliki angka kelangsungan hidup 2 tahun sebesar 80% (Modh *et al.*, 2013).

Jalur molekuler yang terlibat dalam pengembangan thymoma, telah dipelajari secara luas dalam beberapa tahun terakhir. Perubahan molekuler ini dapat terlihat dengan analisis genom atau pewarnaan imunohistokimia. Beberapa penelitian telah menyelidiki relevansi diagnostik penanda molekuler, tetapi hanya sedikit yang menganalisis pengaruhnya terhadap invasi dan metastasis (Weissferdt & Moran, 2014). Pemeriksaan biomarker melalui tehnik imunohistokimia dan

relevansinya terhadap tingkat kelangsungan hidup pasien, serta invasif dan potensi metastasis dari thymoma, menarik minat para peneliti.

Bagian terpenting dari proses metastasis adalah degradasi membran basalis dan matiks ekstraseluler. Membran basalis merupakan barier penting. Kerusakan membran basalis merupakan prediksi utama metastasis tumor. Kolagen tipe IV merupakan komponen utama membran basalis (Jayadev & Sherwood, 2017). MMP-2 mempunyai peranan dalam invasi sel karena kemampuannya untuk mendegradasi kolagen tipe IV (Li *et al.*, 2017). Pemeriksaan imunohistokimia dari MMP-2 juga berguna untuk menunjukkan korelasi dengan stadium tumor, memprediksi agresivitas (invasi) dan potensi keganasan dari thymoma (Takahashi *et al.*, 2003).

Protein p21, yang juga dikenal sebagai inhibitor *cyclin-dependent kinase* (CDK)1 atau protein-interakting 1, adalah inhibitor poten kompleks *cyclin/CDK* yang teridentifikasi. p21 pada sitoplasma memiliki fungsi mendorong proliferasi dan metastasis tumor (Leisibach *et al.*, 2016). Dalam sebuah penelitian, ditemukan bahwa pewarnaan positif untuk antibodi p21 pada sitoplasma sel tumor, secara signifikan berkorelasi dengan penurunan angka *overall survival (OS)*, *progression-free survival (PFS)* dan angka *metastasis-free survival (MFS)* (Leisibach *et al.*, 2016).

Penelitian ini dilakukan atas dasar belum adanya penelitian yang meneliti menggunakan metode imunohistokimia mengenai hubungan antara ekspresi p21 dan MMP-2 dengan invasi sel tumor pada kapsul dan tanpa invasi sel tumor pada kapsul thymoma AB, sebagai kasus yang sering muncul di Laboratorium Patologi

Anatomik RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada periode Januari 2013- Desember 2019. Penelitian ini juga dilakukan dengan harapan dapat memberikan data tentang prognosis thymoma pada umumnya dan khususnya thymoma AB.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi MMP-2 antara thymoma AB dengan invasi sel tumor pada kapsul dan tanpa invasi sel tumor pada kapsul ?
2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi p21 antara thymoma AB dengan invasi sel tumor pada kapsul dan tanpa invasi sel tumor pada kapsul ?
3. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi MMP-2 dan p21 pada thymoma AB dengan invasi sel tumor pada kapsul dan tanpa sel tumor pada kapsul?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis korelasi dan perbedaan antara ekspresi MMP-2 dan p21 dengan invasi sel tumor pada kapsul thymoma AB.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis perbedaan ekspresi MMP-2 antara thymoma AB dengan invasi sel tumor pada kapsul dan tanpa invasi sel tumor pada kapsul.
2. Menganalisis perbedaan ekspresi p21 antara thymoma AB dengan invasi sel tumor pada kapsul dan tanpa invasi sel tumor pada kapsul.

3. Menganalisis korelasi antara ekspresi MMP-2 dan p21 pada thymoma AB dengan invasi sel tumor pada kapsul.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai korelasi antara ekspresi MMP-2 dan p21 pada thymoma AB terkait dengan sebagai salah satu faktor prognosis thymoma.

1.4.2 Manfaat praktis

Data dari hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan diagnostik maupun prognostik pada thymoma, khususnya pada thymoma yang mengalami invasi sel tumor pada kapsul.