

## INTISARI

**Latar Belakang:** Retinoblastoma merupakan kanker pada anak yang masih menjadi masalah di Indonesia, karena angka kematiannya masih tinggi. Banyak hal yang mempengaruhi prognosis penderita retinoblastoma, termasuk faktor intrinsik tumor yang berkaitan dengan *immune checkpoint system*. Salah satu *immune checkpoint system* yang terlibat dalam tumor padat adalah PD-1 dan PD-L1. Selain itu molekul TAZ pada *hippo pathway*, juga berperan penting pada ekspresi PD-L1 pada tumor padat.

**Tujuan:** Mengetahui hubungan ekspresi mRNA PD-L1 dan TAZ serta ekspresi indeks proliferasi Ki-67 dengan karakter klinis retinoblastoma (*staging*, lateralitas, metastasis, mortalitas, dan gambaran histopatologi risiko tinggi) sebagai faktor prognostik.

**Metode:** Studi ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang pada jaringan dalam parafin dari pasien retinoblastoma yang berkunjung ke RSUP Dr. Sardjito dari Januari 2011 sampai Desember 2020. Pemeriksaan ekspresi mRNA PD-L1 dan TAZ dilakukan dengan *quantitative* PCR. Sedangkan indeks proliferasi Ki-67 diperiksa dengan metode histokimia. Kemudian, hubungan karakter klinis penderita retinoblastoma dengan ekspresi PD-L1, TAZ, dan indeks proliferasi Ki-67 dianalisis secara statistik.

**Hasil:** Terdapat 46 pasien yang memenuhi kriteria inklusi yang terdiri dari 23 laki-laki dan 23 perempuan dengan rata-rata usia  $30.71 \pm 17.98$  bulan, dengan leukocoria merupakan gejala terbanyak (89,1%). Ekspresi mRNA PD-L1 meningkat secara signifikan pada RB ( $12.77 \pm 3.23$ ) jika dibandingkan dengan retina kontrol ( $5.45 \pm 1.73$ ) dengan  $p < 0.0001$ . *Cut-off value* mRNA PD-L1 pada jaringan retinoblastoma untuk penegakan diagnosis adalah peningkatan sebesar 5.86 kali. Ekspresi mRNA TAZ juga meningkat secara signifikan pada RB ( $35.90 \pm 12.50$ ) jika dibandingkan dengan retina non retinoblastoma ( $8.51 \pm 2.42$ ) dengan  $p < 0.0001$ . *Cut-off value* mRNA PD-L1 pada jaringan retinoblastoma untuk penegakan diagnosis adalah peningkatan sebesar 9.87 kali. Sedangkan indeks proliferasi Ki-67 pasien Rb adalah  $52.43 (\pm 22.26)$ . Namun, tidak ditemukan hubungan antara ekspresi mRNA PD-L1 dan indeks proliferasi Ki-67 dengan karakter klinis penderita retinoblastoma sebagai faktor prognostik. Metastasis merupakan satu-satunya faktor prediktor untuk *overall survival* penderita retinoblastoma ( $p = 0.032$ ).

**Kesimpulan:** Ditemukan bahwa ekspresi mRNA PD-L1 dan mRNA TAZ meningkat secara signifikan pada jaringan retinoblastoma dengan cut-off value sebesar 5.86 untuk PD-L1 dan 9.87 untuk TAZ. Selain itu, kami menemukan bahwa status metastasis merupakan faktor prognostik yang berhubungan erat dengan *overall survival* pasien retinoblastoma.

**Kata kunci:** Retinoblastoma, PD-L1, TAZ, Ki-67, karakter klinis, prognostik

## ABSTRACT

**Background:** Retinoblastoma that predominantly occurred in children has high mortality rate in Indonesia. Several factors might affect the prognosis of patients with retinoblastoma, including tumor intrinsic factors related to the immune checkpoint system. Well-known immune checkpoint systems involved in solid tumors is PD-1 and PD-L1. In addition, the TAZ molecule in the hippo pathway also plays an important role in the expression of PD-L1 in solid tumors.

**Objective:** To determine the relationship between PD-L1 and TAZ mRNA expression and the Ki-67 proliferation index with the clinical characteristics of retinoblastoma (staging, laterality, metastasis, mortality, and high-risk histopathological features) as prognostic factors.

**Methods:** This is an analytical observational study with a cross-sectional design on paraffin embedded specimen of retinoblastoma patients who visited Dr. Sardjito from January 2011 to December 2020. Examination of PD-L1 and TAZ mRNA expression was carried out by quantitative PCR. Meanwhile, the Ki-67 proliferation index was examined by immunohistochemistry. Then, the relationship between clinical characteristics of retinoblastoma patients with PD-L1 expression, TAZ, and Ki-67 proliferation index was statistically analyzed.

**Results:** There were 46 patients who met the inclusion criteria consisting of 23 boys and 23 girls with an average age of  $30.71 \pm 17.98$  months, with leukocoria being the most common symptom (89.1%). PD-L1 mRNA expression was significantly increased in RB ( $12.77 \pm 3.23$ ) when compared to control retina ( $5.45 \pm 1.73$ ) with  $p < 0.0001$ . The cut-off value of PD-L1 mRNA in retinoblastoma tissue for diagnosis was an increase of 5.86 times. TAZ mRNA expression was also significantly increased in RB ( $35.90 \pm 12.50$ ) when compared to non-retinoblastoma retina ( $8.51 \pm 2.42$ ) with  $p < 0.0001$ . The cut-off value of PD-L1 mRNA in retinoblastoma tissue for diagnosis was an increase of 9.87 times. While the Ki-67 proliferation index of Rb patients was  $52.43 (\pm 22.26)$ . However, there was no relationship between PD-L1 mRNA expression and the proliferation index of Ki-67 with the clinical character of retinoblastoma patients as a prognostic factor. Metastasis was the only predictor factor for the overall survival of retinoblastoma patients ( $p = 0.032$ ).

**Conclusion:** We found that the expression of PD-L1 and TAZ mRNA was significantly increased in retinoblastoma tissue with cut-off values of 5.86 for PD-L1 and 9.87 for TAZ. In addition, we found that metastatic status is a prognostic factor that is closely related to the overall survival of retinoblastoma patients.

**Keywords:** Retinoblastoma, PD-L1, TAZ, Ki-67, clinical character, prognostic