



Hubungan Ekspresi *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) terhadap Gambaran Klinikopatologik *Invasive Urothelial Carcinoma* (IUC) Vesika Urinaria

Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Expression Correlated To The Clinicopathological Features Invasive Urothelial carcinoma of the Bladder (UC)

Arwin Burangasi¹, Hermawan Istiadi², Ika Pawitra Miranti²

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

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

*Penulis Korespondensi. Arwin Burangasi. Email: ainbura17@gmail.com

Article Info

Article History:

Received : 18 Maret 2025

Accepted : 16 Juni 2025

Abstrak

Latar Belakang: *Invasive Urothelial carcinoma (IUC)* merupakan karsinoma yang berasal dari sel urothelial traktus urinarius predominan 90-95% melibatkan vesika urinaria dan menduduki peringkat ke-10 dari keseluruhan jenis kanker di seluruh dunia. Sekitar 573.000 kasus baru telah dilaporkan setiap tahunnya dengan 213.000 kematian ditahun 2020. *American Cancer Society* memperkirakan terdapat sekitar 82.290 kasus baru pada tahun 2023 (62.420 laki-laki dan 19.870 wanita), dan sekitar 16.710 penderitanya meninggal dunia. Data Globocan Asia Tenggara mencatat 18.911 kasus baru tahun 2020 dengan angka kematian 10.327 jiwa, dan Indonesia menyumbang sekitar 7.828 kasus, dengan angka kematian 3.885 kasus, dan diperkirakan meningkat 5 tahun ke depan mencapai 20.053 kasus. Faktor penting yang berpengaruh terhadap kelangsungan hidup pasien, adalah banyaknya varian histopatologi, keterlambatan diagnosis, serta rendahnya pemeriksaan rutin PD-L1 sebagai indikator prognostik dan evaluasi alternatif imunoterapi, khususnya pada kasus lokal invasif atau metastasis progresif. Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi PD-L1 dengan usia, jenis kelamin, tipe histopatologi, *staging*, *grading*, dan angka ketahanan hidup pasien IUC vesika urinaria

Metode: Penelitian ini merupakan studi analitik observasional *cross sectional* untuk menilai ekspresi imunohistokimia PDL1 terhadap klinikopatologik dan prognosis pasien IUC vesika urinaria.

Hasil: Analisis statistik menggunakan *Chi-Square test* pada 54 pasien menunjukkan ekspresi PD-L1 terhadap usia dengan nilai $p=0,224$, Prevalensi Ratio (PR)<1; jenis kelamin, nilai $p=0,311$, PR>1; tipe histopatologi, nilai $p=0,516$, PR<1; *staging* tumor, nilai $p=0,708$, PR>1; *grading* tumor, nilai $p=1,000$, PR=1 dan angka ketahanan hidup, nilai $p=0,633$, PR>1.

Kesimpulan: Terdapat hubungan faktor risiko ekspresi PD-L1 dengan klinikopatologik dan prognosis pasien *invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria, walaupun tidak signifikan

Kata Kunci:

Urothelial carcinoma (UC) vesika urinaria, PD-L1, ICIs (*Immune Checkpoint Inhibitors*)

Abstract

Background: *Invasive Urothelial carcinoma (IUC)* is a carcinoma derived from urothelial cells of the urinary tract predominantly 90-95% involving the vesica urinaria and is ranked 10th of all cancers worldwide. Approximately 573.000 new cases have been reported annually with 213.000 deaths in 2020. The *American Cancer Society* estimates 82.290 new cases in 2023 (62.420 men

Keywords:

Urinary bladder UC, PD-L1, ICIs

and 19,870 women), and approximately 16,710 cancer deaths. Globocan Southeast Asia data has reported 18,911 new cases in 2020 with mortality rate 10.327 cases. and Indonesia contributed approximately 7,828 cases. with a mortality rate of 3.885 cases. and is expected to increase in the next 5 years to arrive at 20,053 cases. An important factor that has an impact on patient survival is the number of histopathological variants, delayed in diagnosis and limited PD-L1 routine testing as an indicator of prognostication and evaluation of alternative immunotherapies, especially in locally invasive or progressive metastatic cases. Based on the following background, this study aimed to determine the correlation between PD-L1 expression with age, gender, histopathological type, staging, grading, and survival rate of patients with urinary bladder cancer.

Method: This study is a cross-sectional observational analytic study to assess the PD-L1 expression on clinicopathologic factors and prognosis of invasive urothelial carcinoma of the bladder

Results: Statistical analysis using Chi Square test in 54 patients showed PD-L1 expression in relation to age with p value=1,000, Prevalence Ratio (PR)<1; gender with p value=0,311, PR>1; histopathology type with p value=0,516, PR<1; tumor staging with p value=0,708, PR>1; tumor grading with p value=1,000, PR=1 and survival rate with p value=0,633, PR>1.

Conclusion: There is a risk factor relationship between PD-L1 expression with age, gender, histopathology type, tumor staging, tumor grading and survival rate, although there is no significant.

PENDAHULUAN

Pengobatan jalur pemblokiran PD-L1 atau PD-1 dengan imunoterapi telah muncul sebagai strategi yang menjanjikan untuk mengobati IUC selain pembedahan, radiasi dan kemo-terapi, namun konsensus mengenai nilai prognostik ekspresi PD-L1, masih belum tercapai. Sebuah meta analisa menunjukkan bahwa pasien IUC dengan rasio positif PD-L1 yang lebih tinggi secara signifikan merespon lebih baik terhadap terapi anti-PD-1/PD-L1, dibandingkan dengan rasio positif PD-L1 yang lebih rendah. Ekspresi PD-L1 telah banyak ditemukan berkaitan dengan tingkat grading tumor yang tinggi dan rendahnya *survival rate* pada IUC, serta indikator prediksi terhadap semua penyebab kematian pasca pembedahan radikal vesika urinaria.¹⁻³

Hubungan antara ekspresi tumor PD-L1 yang tinggi dan kelangsungan hidup yang buruk telah dilaporkan pada banyak kanker, termasuk kanker kolorektal dan karsinoma sel renal. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa ekspresi PD-L1 pada sel kanker vesika urinaria terkait dengan berbagai indikator prognosis yang buruk, seperti tingginya tingkat *grading* tumor, peningkatan resistensi terhadap terapi *Bacilli Calmette-Guerin*, dan

invasi ke muskularis mukosa hingga muskularis propria. Penelitian yang dilakukan oleh Xylinas *et al.* menyatakan bahwa tidak ada keterkaitan antara ekspresi PD-L1 dengan gambaran klinikopatologis pasien IUC setelah kistektomi radikal. Data mengenai peran prognostik ekspresi PD-L1 pada kanker vesika urinaria masih saling bertentangan.

Studi yang dilakukan oleh Nakanishi *et al.* mengungkapkan adanya risiko kekambuhan yang lebih tinggi dan *overall survival* (OS) yang lebih pendek didapatkan pada pasien kanker vesika urinaria dengan ekspresi PD-L1 tinggi, meskipun tidak semua mendukung kesimpulan ini.⁴⁻⁶

Rendahnya penelitian tentang ekspresi PD-L1 pada IUC di Indonesia, yang berdampak pada kurangnya pemeriksaan rutin PD-L1 sebagai indikator prognostik dan evaluasi alternatif imunoterapi pengobatan IUC khususnya bagi pasien IUC lokal invasif atau metastasis progresif setelah kemoterapi adjuvan atau neoadjuvan berbasis platinum, sehingga pada penelitian ini ditujukan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara tingkat ekspresi PD-L1 dengan gambaran klinikopatologik sebagai faktor prognostik pada pasien IUC vesika urinaria, sehingga hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi

masukannya bagi para klinisi tentang manfaat penggunaan imunohistokimia PD-L1 pasien IUC pada vesika urinaria, dan dapat dijadikan pertimbangan sebagai salah satu target terapi dalam penanganan kasus *Invasive urothelial carcinoma* (IUC) pada vesika urinaria.⁷⁻⁹

METODE

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan pendekatan potong lintang (*cross sectional*) yang bertujuan untuk menilai ekspresi imunohistokimia PDL1 terhadap tipe histopatologi, usia, jenis kelamin, *staging* dan *grading* tumor untuk prognosis pasien IUC vesika urinaria dengan populasi target sebanyak 54 sampel dari keseluruhan blok paraffin yang terkumpul dari Januari 2019-Desember 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada penelitian ini ekspresi PD-L1 dilakukan dengan pendekatan semi-kuantitatif *cut-off* sebesar 5%, yang dilanjutkan dengan

penilaian menggunakan *Combine Positive Score* (CPS) dengan *cut-off* sebesar 10%.

Antibodi yang digunakan pada penelitian ini menggunakan *mouse monoclonal antibody clone 22C3* produksi Dako. Ekspresi PD-L1 dinyatakan tereksresi bila membran dan/ sitoplasma sel tumor tercat warna coklat dengan pembesaran 20x, meliputi area tumor yang paling representatif, minimal 100 sel tumor viable, dengan tidak mencakup area nekrotik (termasuk didalamnya *high grade papillary carcinoma*, *carcinoma in situ*, baik pada lamina propria, muskularis propria, dan tumor metastasis). Semua derajat intensitas (+1 hingga +3) tetap masuk hitungan, kecuali yang tidak tercat sama sekali (skor 0).

Pengecatan yang dinilai mencakup sel tumor dan sel imun, dengan sel tumor hanya membran sel yang terpulas yang dihitung, baik terpulas parsial maupun komplit, tidak termasuk yang terpulas pada sitoplasma, sedangkan sel imun hanya limfosit dan makrofag yang terpulas pada membran dan sitoplasma yang dihitung (tidak mencakup neutrofil dan eosinofil). (Gambar 1 dan Gambar 2). Rumus hitungan *Combined Positive Score* (CPS):

$$CPS = \frac{\text{Jumlah sel terpulas PD - L1 (Sel tumor, limfosit, makrofag)}}{\text{Jumlah sel tumor}} \times 100$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Hasil uji korelasi ekspresi PD-L1 dan faktor-faktor prognostik *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria pada penelitian ini ditampilkan pada Tabel 1. Mayoritas sampel adalah laki-laki (n=41, 75,9%) dan hanya 24,1% adalah perempuan (n=13), dengan proporsi usia masing-masing ≤65 tahun (n=27, 50%) dan >65 tahun (n=27, 50%). Tipe konvensional adalah yang terbanyak mencakup lebih dari setengah populasi

sampel (n=37, 68,5%), diikuti tipe *squamous differentiation* 7 (13,0%), *Lipid rich* 5 (9,3%), varian *nested* 2 (3,7%), serta *micropapillary*, *plasmacytoid*, dan *clear cell* masing-masing 1 (1,9%).

Berdasarkan *staging* tumor, sebagian besar kasus adalah MIBC (n=43, 79,6%) dengan kasus terbanyak pT2 (n=42, 77,8%) dibandingkan NMIBC (n=11, 20,4%), sedangkan untuk *grading* tumor didapatkan kasus terbanyak pada kasus *high grade* (n=43, 79,6%), dibandingkan yang *low grade* (n=11, 20,4%). (Tabel 1)

Tabel 1. Hasil uji korelasi ekspresi PD-L1 dan faktor-faktor prognostik pada Invasive urothelial carcinoma vesika urinaria

Karakteristik (variabel independen)	Total (n=54)	PD-L1 Terekspresi (CPS $\geq$ 10%) n=41 (75,9%)	PD-L1 Tidak terekspresi (CPS<10%) n=13 (24,1%)	PR (95% CI)*	P value
Usia (n (%))					0,224
≤65 tahun	27 (50,0)	17 (63,0)	10 (37,0)	0,773	
>65 tahun	27 (50,0)	22 (81,5)	5 (18,5)	(0,550- 1,086)	
Jenis kelamin (n (%))					0,311
Perempuan	13 (24,1)	11 (84,6)	2 (15,4)	1,239	
Laki-laki	41 (75,9)	28 (68,3)	13 (31,7)	(0,907- 1,692)	
Tipe Histopatologi, n (%)					0,516
Konvensional	37 (68,5)	28 (75,7)	9 (24,3)	0,855	
Non konvensional (varian) :	17 (31,5)	11 (64,7)	6 (35,3)	(0,576- 1,270)	
<i>Squamous differentiation</i>	7 (13,0)	4 (57,1)	3 (42,9)		
<i>Glandular differentiation</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
<i>Trophoblastic differentiation</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
<i>Nested</i>	2 (3,7)	1 (50)	1 (50)		
<i>Tubular and microcystic</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
<i>Micropapillary</i>	1 (1,9)	1 (100)	0 (0)		
<i>Lymphoepithelial-like</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
<i>Plasmacytoid</i>	1 (1,9)	0 (0)	1 (100)		
<i>Giant cell</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
<i>Lipid-rich</i>	5 (9,3)	5 (100)	0 (0)		
<i>Clear cell (Glycogen rich)</i>	1 (1,9)	0 (0)	1 (100)		
<i>Sarcomatoid</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
<i>Poorly differentiation</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Staging (pT) (n (%))					0,708
pT1 (NMIBC)**	11 (20,4)	9 (81,8)	2 (18,2)	1,173	
MIBC***	43 (79,6)	30 (69,8)	13 (30,2)	(0,834- 1,649)	
pT2	42 (77,8)	29 (69,0)	13 (31,0)		
pT3	1 (1,9)	1 (100)	0 (0)		
pT4	1 (1,9)	1 (100)	0 (0)		
Grading (n (%))					1,000
Low grade	11 (20,4)	8 (72,7)	3 (27,3)	1,009	
High grade	43 (79,6)	31 (72,1)	12 (27,9)	(0,672- 1,515)	
Kelangsungan hidup selama 1 tahun					0,633
Meninggal 0-12 Bulan	19 (70,4)	13 (68,4)	6 (31,6)	1,279	
Meninggal >12 Bulan	8 (29,6)	7 (87,5)	1 (12,5)	(0,855- 1,912)	
Pasien hidup vs Meninggal					1,000
Total yang meninggal	27	20 (74,1)	7 (25,9)	1,080	
Hidup	5	4 (80,0)	1 (20,0)	(0,660- 1,766)	

*PR=Prevalensi rasio >1 (Memiliki faktor risiko) ; =1 (Tidak memiliki faktor risiko) ; <1 (faktor risiko protektif)

**NMIBC = *Non Muscular Invasive Bladder Cancer*

***MIBC = *Muscular Invasive Bladder Cancer*

Angka ketahanan hidup pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria pada penelitian ini, didapatkan *Survival Rate* setelah 4 tahun 5/32 (15,6%) dan angka kematian (*Mortality Rate*) setelah 4 tahun adalah 27/32 (84,4%) dengan *Median Survival Time* (MST) 2 bulan dan *Median Survival Time Overall* atau *Median Time to Event* adalah 5,5 bulan. (Tabel 1)

Hubungan antara usia dengan ekspresi PD-L1 pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria.

Ekspresi PD-L1 pada penelitian ini lebih banyak ditemukan pada usia >65 tahun, yaitu sebanyak 22 pasien (81,5%), dibandingkan pasien usia ≤65 tahun sebanyak 17 pasien (63,0%) dan menunjukkan hubungan yang tidak signifikan dengan ekspresi PD-L1 pada pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria dengan *p value* 0,224. Berdasarkan nilai Prevalensi Ratio-nya (PR) pasien usia ≤65 tahun memiliki peluang PD-L1 terekspresi 0,773 kali dibandingkan pasien usia >65 tahun (95% CI=0,550-1,086). (Tabel 1)

Hubungan antara Jenis Kelamin dengan ekspresi PD-L1 pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria.

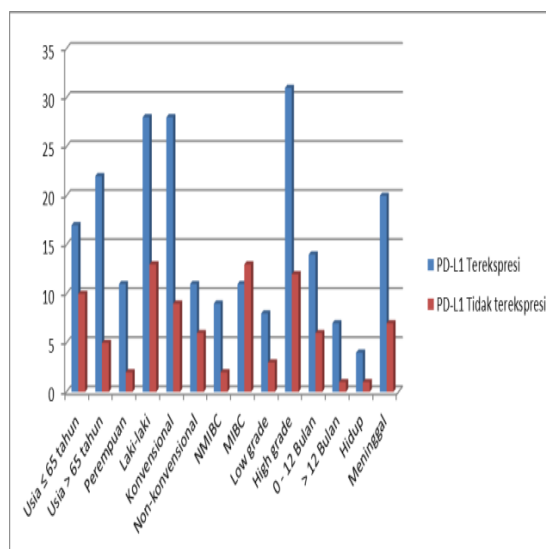
Menunjukkan proporsi ekspresi PD-L1 lebih banyak ditemukan pada pasien perempuan, yaitu sebanyak 11 pasien (84,6%), dibandingkan pasien laki-laki sebanyak 28 pasien (68,3%). Berdasarkan hasil uji *Chi-Square Test*, menunjukkan bahwa Jenis Kelamin tidak berhubungan secara signifikan dengan ekspresi PD-L1 pada pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria dengan *p value* 0,311. Berdasarkan nilai Prevalensi Ratio (PR), pasien perempuan memiliki peluang PD-L1 terekspresi 1,239 kali dibandingkan pasien laki-laki (95% CI=0,907-1,692), karena Prevalensi Ratio-nya (PR > 1), maka variabel Jenis Kelamin dianggap merupakan faktor risiko meningkatkan ekspresi PD-L1. (Tabel 1)

Hubungan antara Tipe histopatologi dengan ekspresi PD-L1 pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria.

Menunjukkan proporsi ekspresi PD-L1 lebih banyak ditemukan pada Tipe konvensional yaitu sebanyak 28 pasien (75,7%), dibandingkan Tipe non-konvensional sebanyak 11 pasien (64,7%). Berdasarkan hasil uji *Chi-Square Test*, menunjukkan bahwa Tipe histologi tidak berhubungan secara signifikan dengan ekspresi PD-L1 pada pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria dengan *p value* 0,516. Berdasarkan nilai Prevalensi Ratio (PR), Tipe Non-konvensional memiliki peluang PD-L1 terekspresi 0,855 kali dibandingkan Tipe konvensional (95% CI=0,576-1,270), karena Prevalensi Ratio (PR<1), maka variabel Tipe histopatologi dianggap merupakan faktor protektif/faktor yang mengurangi ekspresi PD-L1. (Tabel 1)

Hubungan antara Staging (pT) dengan ekspresi PD-L1 pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria.

Menunjukkan proporsi ekspresi PD-L1 lebih banyak ditemukan pada *Non-Muscular invasive Bladder Cancer* (NMIBC) yaitu sebanyak 9 pasien (81,8%), dibandingkan *Muscular invasive Bladder Cancer* (MIBC) sebanyak 11 pasien (69,8%). Berdasarkan hasil uji *Chi-Square Test*, pada penelitian ini, menunjukkan bahwa *Staging (pT)* tidak berhubungan secara signifikan dengan ekspresi PD-L1 pada pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria dengan *p value* 0,708. Berdasarkan nilai Prevalensi Ratio (PR), NMIBC memiliki peluang PD-L1 terekspresi 1,173 kali dibandingkan MIBC (95% CI=0,834-1,649), karena Prevalensi Ratio (PR>1), maka variabel *Staging (pT)* dapat dianggap merupakan faktor risiko terjadinya ekspresi PD-L1. (Tabel 1)



Grafik 1. Hubungan ekspresi PD-L1 dengan usia, jenis kelamin, tipe histopatologi, staging, grading, dan angka ketahanan hidup

Hubungan antara Grading dengan ekspresi PD-L1 pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria.

Menunjukkan proporsi ekspresi PD-L1 lebih banyak ditemukan pada kasus *low grade* yaitu sebanyak 8 pasien (72,7%), dibandingkan kasus *high Grade* sebanyak 31 pasien (72,1%). Berdasarkan hasil uji *Chi-Square Test*, pada penelitian ini, menunjukkan bahwa *Grading* tidak berhubungan secara signifikan dengan ekspresi PD-L1 pada pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria dengan *p value* 1,000. Berdasarkan nilai Prevalensi Ratio (PR), kasus *low grade* memiliki peluang PD-L1 terekspresi 1009 kali dibandingkan *High Grade* (95% CI=0,672-1,515), karena Prevalensi Ratio (PR=1), maka variabel *Grading* dapat dianggap bukan merupakan faktor risiko terjadinya ekspresi PD-L1. (Tabel 1)

Hubungan antara Angka ketahanan hidup selama 1 tahun dengan ekspresi PD-L1 pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria.

Menunjukkan proporsi ekspresi PD-L1 lebih banyak ditemukan pada pasien meninggal >12 bulan yaitu sebanyak 7 pasien (87,5%), dibandingkan pasien yang meninggal

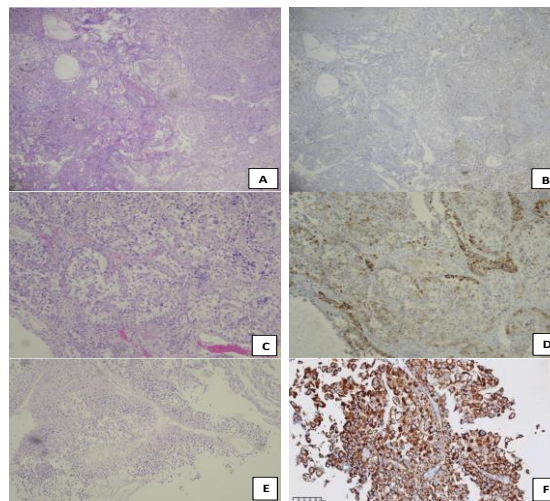
0-12 bulan sebanyak 13 pasien (68,4%). Berdasarkan hasil uji *Chi-Square Test*, pada penelitian ini, menunjukkan bahwa Angka kelangsungan hidup tidak berhubungan secara signifikan dengan ekspresi PD-L1 pada pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria dengan *p value* 0,633. Berdasarkan nilai Prevalensi Ratio (PR), Pasien meninggal >12 bulan memiliki peluang PD-L1 terekspresi 1,279 kali dibandingkan Pasien yang meninggal pada rentang waktu 0-12 bulan (95% CI=0,855-1,912), karena Prevalensi Ratio (PR>1), maka variabel angka ketahanan hidup dapat dianggap merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap ekspresi PD-L1. (Tabel 1)

Hubungan antara Pasien hidup dan pasien yang meninggal dengan ekspresi PD-L1 pada pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria.

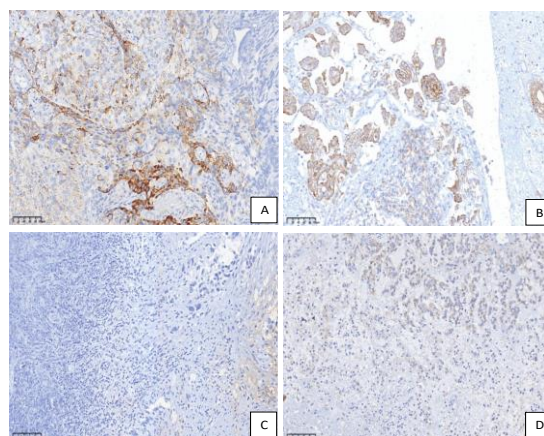
Menunjukkan proporsi ekspresi PD-L1 lebih banyak ditemukan pada pasien yang hidup yaitu sebanyak 4 pasien (80,0%), dibandingkan pasien yang meninggal sebanyak 20 pasien (74,1%). Berdasarkan hasil uji *Chi-Square Test*, pada penelitian ini, angka pasien yang bertahan hidup tidak berhubungan secara signifikan dengan ekspresi PD-L1

pada pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria dengan *p value* 1,000. Berdasarkan nilai Prevalensi Ratio (PR), Pasien yang bertahan hidup memiliki peluang PD-L1 terekspresi 1,080 kali dibandingkan Pasien yang meninggal (95% CI=0,660-

1,766), karena Prevalensi Ratio (PR>1), maka variabel Angka kelangsungan hidup dapat dianggap merupakan faktor risiko yang berpengaruh terhadap ekspresi PD-L1. (Tabel 1)



Gambar 1. (Sesuai paragraf 5 dan paragraf 6) Perbandingan hasil pengecatan Hematoxylin & Eosin (H&E) dengan Ekspresi PD-L1 pada *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria menunjukkan sel tumor yang tidak terpulas (skor 0) (A-B), terpulas lemah-sedang (skor +1 sampai +2) (C-D), dan terpulas kuat (skor +3) (E-F) (Perbesaran 20x)



Gambar 2. (Sesuai paragraf 5 dan paragraf 6) Perbedaan ekspresi PD-L1 pada *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria yang terpulas parsial dan sirkumferensial pada membran inti sel tumor (A-B) dan perbandingan sel imun yang tidak terkekspresi (C) dibandingkan dengan sel imun yang terkekspresi

Pembahasan

Terdapat berbagai penelitian yang menunjukkan keterkaitan antara ekspresi PD-L1 dengan faktor prognostik pada pasien kanker, akan tetapi penelitian pada kasus *invasive urothelial carcinoma* masih jarang dan terbatas di Indonesia dengan berbagai kontroversinya. Mo *et al.* (2024) dalam sebuah meta-analisis menemukan bahwa, terlepas dari ekspresi PD-L1, kombinasi imunoterapi (ICI) dan kemoterapi (CT) sebagai terapi neoadjuvan memberikan hasil pCR (respons patologis lengkap) dan EFS (*event-free survival*) yang lebih baik pada pasien NSCLC yang masih dapat dioperasi (*resectable*), dibandingkan pasien yang hanya mendapat kemoterapi neoadjuvan. Olga *et al.* (2022) melaporkan bahwa ekspresi PD-L1 tinggi terkait dengan hasil pengobatan yang lebih baik pada pasien kanker payudara *triple-negatif high grade* yang diberikan terapi neoadjuvan, serta Cirqueira *et al.* (2021) menemukan bahwa ekspresi PD-L1 positif terkait dengan peningkatan risiko kematian yang lebih buruk pada pasien kanker payudara secara *overall survival* (OS) bukan pada *disease free survival* (DFS). Yu Fan *et al.* (2024) menemukan Ekspresi PD-L1 berhubungan dengan prevalensi yang tinggi pada pasien invasif urothelial vesika urinaria di China dan memberikan gambaran pola pengobatan terkini dan berkorelasi positif dengan biomarker tumor seperti sel T CD8 dan TMB (*tumor mutation burden*).¹⁰⁻¹³

Penelitian di Indonesia tentang *invasive urothelial carcinoma* dengan ekspresi PD-L1, diantaranya telah dilakukan oleh Hening Dwi *et al.* (2021) yang menemukan bahwa ekspresi PD-L1 secara signifikan terkait dengan indeks proliferasi dan *Tumor infiltrating lymphocytes* (TILs), tetapi tidak terkait dengan *grading* tumor. Widayanti *et al.* (2020) yang menyimpulkan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi PD-L1 pada sel tumor dan TILs (*Tumor infiltrating lymphocytes*) dengan kedalaman invasi pada karsinoma urotelial kandung kemih tipe tidak spesifik, dengan kemungkinan lebih besar untuk menjadi invasi lanjut, serta Rina

et al. (2024) menemukan bahwa ekspresi PD-L1 berhubungan dengan invasi otot yang lebih dalam, dan tidak berhubungan dengan *grading* karsinoma urotelial.^{9,14,15}

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara tingkat ekspresi PD-L1 dengan usia, jenis kelamin, tipe histopatologi, *staging*, *grading* dan Angka ketahanan hidup pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria, namun penelitian ini masih dapat dikaji dengan menilai Prevalensi Ratio (PR) atau Odd Ratio (OR) diantara kelompok variabel yang diteliti, yaitu sebagai informasi tambahan tentang ukuran efek (*effect size*) dan arah hubungan antar faktor risiko dan ekspresi PD-L1. Dari segi kekuatan statistik, meskipun *p-value* tidak signifikan ($>0,05$), PR (Prevalensi Ratio) atau OR (Odd Ratio) masih dapat memberikan gambaran tentang perbedaan prevalensi antar kelompok dan dalam beberapa kasus dalam konteks klinis, perbedaan prevalensi yang tidak signifikan secara statistik masih memiliki implikasi klinis penting dengan tetap melihat *confidential interval* (CI) untuk memastikan bahwa PR yang diperoleh tidak terlalu lebar.¹⁶⁻¹⁸

Berdasarkan variabel usia, pada penelitian ini didapatkan kasus *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria lebih banyak ditemukan pada usia lebih dari 65 tahun dan menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara tingkat ekspresi PD-L1 dan usia, namun merupakan faktor risiko protektif atau mengurangi risiko ekspresi PD-L1, jika usia ≤ 65 tahun). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Azmat *et al.* (2024), yang menyebutkan bahwa usia rata-rata pasien adalah 63 tahun (± 7 tahun) dengan frekuensi tertinggi (58,9%) ekspresi PD-L1 terjadi pada rentang usia 56 hingga 65 tahun, namun tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi PD-L1 dan kelompok usia, seperti halnya dengan hasil yang dilaporkan oleh Mubarak *et al.* dan Ahmed *et al.* dari berbagai wilayah di Pakistan, Kumar *et al.* dari India dan Inman *et al.* dari Kanada. Hal ini dihubungkan

dengan kualitas sel imun yang menurun seiring bertambahnya usia (*teori immuno-senescence*), perubahan epigenetik dan lingkungan mikro dalam pengembangan sel kanker (*teori microenvironment*), serta teori penuaan sel dan stres oksidatif yang mempengaruhi ekspresi sel dan fungsi sel.^{19,20}

Berdasarkan variabel jenis kelamin, pada penelitian ini didapatkan kasus *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria terbanyak pada perempuan, dan menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara tingkat ekspresi PD-L1 dan jenis kelamin, namun dapat saja menjadi faktor risiko, hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Li peizi *et al.* (2024), yang menunjukkan ekspresi PD-L1 lebih tinggi pada pasien laki-laki (67,9%), dibandingkan perempuan (32,9%) dan Kim B *et al.* (2020) yang menghasilkan ekspresi PD-L1 lebih tinggi masing-masing pada laki-laki (82,9% dan 90%), serta perempuan (17,1% dan 10%) pada tipe *non-basosquamous* dan *basosquamous*. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Muthyala *et al* (2024), ketidakseimbangan gender yang signifikan dalam ekspresi PD-L1, dengan persentase perempuan yang lebih tinggi yaitu $\geq 1\%$ (63% vs 38%, $p=0,0213$), walaupun, tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap survival mulai dari diagnosis hingga kematian, yang mengindikasikan adanya faktor pengganggu seperti perbedaan spesifik dalam biologi tumor, pengaruh hormonal, evaluasi molekuler, dan respons imun bawaan dan adaptif secara keseluruhan.^{21–23}

Pada penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan yang tidak bermakna antara tingkat ekspresi PD-L1 dan tipe histopatologi, meskipun terdapat kecenderungan pada tipe konvensional *Invasive urothelial carcinoma vesika urinaria* memiliki faktor risiko yang lebih besar terhadap peningkatan ekspresi PD-L1, namun tipe histopatologi merupakan faktor risiko protektif atau mengurangi risiko ekspresi PD-L1. Hasil ini sesuai dengan penelitian oleh Nasr *et al.* (2023) menemukan 91 dari 101 pasien kasus karsinoma urothelial konvensional menunjukkan ekspresi PD-L1

sebanyak 42%, dibandingkan varian lainnya. Kondisi ini dikaitkan dengan adanya mutasi TP53 (Protein tumor p53), PIK3CA (*Phosphatidylinositol -4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*), siklus sel RAS (*Rat Sarcoma*) dan DNA repair.^{23,24}

Berdasarkan data di atas tidak terdapat hubungan yang bermakna antara *Staging (pT)* tumor dengan ekspresi PD-L1, namun *Staging (pT)* dianggap sebagai faktor risiko meningkatnya ekspresi PD-L1, hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Plage H *et al.* (2024) yang menyatakan ekspresi PD-L1 meningkat seiring dengan stadium tumor (pTaG2 *low grade* 0,9%, pTaG3 *High grade* 4,1%, serta meningkat pada (pT2-4) sebanyak 29,3%. Hal ini didukung pula penelitian yang dilakukan oleh Safia *et al.* yang menunjukkan ekspresi PD-L1 pada *staging* pT2 sebanyak 38,8% dan pT1 32,8%. *Staging (pT)* tumor mempengaruhi ekspresi PD-L1 melalui mekanisme molekuler, perubahan seluler, dan pengaruhnya terhadap sistem imun.

Mekanisme molekuler melalui aktivasi PI3K/AKT yang meningkatkan ekspresi PD-L1 melalui fosforilasi dan aktivasi faktor transkripsi NF-kB, yang umumnya terjadi pada stadium lanjut. Perubahan seluler, ekspresi PD-L1 meningkat seiring perkembangan tumor, tumor menjadi lebih agresif dan menyebar ke jaringan sekitar (invasi dan metastasis) dan meningkatkan immunosupresi dan toleransi imun terhadap dirinya sendiri dengan menghambat aktivasi sel T.^{24–26}

Grading tumor (low grade vs high grade) untuk penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna, dengan ekspresi PD-L1, dan juga dianggap bukan faktor risiko meningkatnya ekspresi PD-L1 pada pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria. Penelitian ini tidak sesuai dengan hasil penelitian Safia *et al.* (2022) dan Sungu *et al.* yang menyatakan bahwa ekspresi PD-L1 berhubungan secara signifikan dengan *grading* tumor.^{25,27}

Tingkat ekspresi PD-L1 pada penelitian ini menunjukkan hubungan yang tidak bermakna dengan Angka ketahanan hidup pasien *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria,

namun Angka ketahanan hidup berdasarkan jumlah pasien yang hidup dan yang meninggal dunia selama kurun waktu 1 tahun dan 4 tahun diatas dapat dianggap sebagai salah satu faktor yang mempengaruhi meningkatnya ekspresi PD-L1. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nechifor-Boila *et al.*, yang menyatakan Ekspresi PD-L1 positif dapat meningkatkan *Overall survival* (OS), dibandingkan ekspresi PD-L1 negatif, walaupun tidak signifikan secara statistik, kondisi ini bisa disebabkan karena keterbatasan jumlah sampel, lamanya waktu penelitian dan perbedaan terapi yang telah diterima subyek penelitian.²⁸

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Terdapat hubungan faktor risiko ekspresi PD-L1 dengan usia, jenis kelamin, tipe histopatologi, *staging* tumor, *grading* tumor, dan angka kelangsungan hidup pasien *invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria, walaupun hubungannya tidak bermakna.

Saran

Adanya data informasi yang terbatas, karena banyaknya pasien *loss follow-up* dan belum merepresentasi populasi pasien yang lebih luas dengan waktu yang cukup, sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan periode yang lebih lama dengan jumlah sampel yang lebih besar dari jenis sampel biopsi maupun Radikal kistektomi (RC). Penelitian ini kiranya dapat menjadi masukan bagi para klinisi tentang manfaat penggunaan imunohistokimia PD-L1 sebagai pertimbangan prognosis dan target terapi dalam penanganan kasus *Invasive urothelial carcinoma* vesika urinaria.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ingin berterimakasih kepada rekan-rekan residen dan petugas laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr. Kariadi Univer-

sitas Diponegoro Semarang atas bantuan dan dukungannya dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Punekar SR, Shum E, Grello CM, Lau SC, Velcheti V. Immunotherapy in non-small cell lung cancer: Past, present, and future directions. *Front Oncol.* 2022;12(August):1–18.
2. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of bladder cancer. *Med Sci.* 2020;8(15):1–12.
3. Yi M, Zheng X, Niu M, Zhu S, Ge H, Wu K. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. *Mol Cancer.* 2022;21(28):1–27.
4. 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):1–8.
5. Ding X, Chen Q, Yang Z, Li J, Zhan H, Lu N, et al. Clinicopathological and prognostic value of LINC01296 in cancers: a meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2019;11:4171–84.
6. Zamboni S, Afferi L, Soria F, Aziz A, Abufaraj M, Poyet C, et al. Adjuvant chemotherapy is ineffective in patients with bladder cancer and variant histology treated with radical cystectomy with curative intent. *World J Urol.* 2020;
7. Jones RJ, Crabb SJ, Linch M, Birtle AJ, McGrane J, Enting D, et al. Systemic anticancer therapy for urothelial carcinoma: UK oncologists' perspective. *Br J Cancer.* 2024;130(6):897–907.
8. Bilgin B, Sendur MAN, Hizal M, Yalçın B. An update on immunotherapy options for urothelial cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(12):1265–74.
9. Rinonce HT, Ambarwati THD,

- Syaebani M, Pudjohartono MF, Adevita S, Ferronika P, et al. Assessment of association between PD-L1 expression and clinicopathological characteristics of Indonesian patients with high grade bladder urothelial carcinoma. *Med J Malaysia*. 2022;77(1):78–83.
10. Mo DC, Huang JF, Lin P, Huang SX, Wang HL, Luo PH, et al. The role of PD-L1 in patients with non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy: a meta-analysis. *Scientific reports*. 2024.
 11. Stanowska O, Kuczkiewicz-Siemion O, Dębowska M, Olszewski WP, Jagiełło-Gruszczyńska A, Tysarowski A, et al. PD-L1-Positive High-Grade Triple-Negative Breast Cancer Patients Respond Better to Standard Neoadjuvant Treatment—A Retrospective Study of PD-L1 Expression in Relation to Different Clinicopathological Parameters. *J Clin Med*. 2022;11(19):1–15.
 12. Cirqueira MB, Mendonça CR, Noll M, Soares LR, de Paula Carneiro Cysneiros MA, Paulinelli RR, et al. Prognostic role of pd-l1 expression in invasive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23):1–20.
 13. Fan Y, Dai T, Zhang D, Guo H, Zhou F, Shi B, et al. PD-L1 expression and its correlation with tumor biomarkers in Chinese urothelial bladder cancer. Vol. 14, *Scientific Reports*. Nature Publishing Group UK; 2024.
 14. Widayanti LA, Dewi IGASM, Saputra H, Susraini AAAN, Sriwidayani NP, Muliarta IM. Hubungan antara Tumor Infiltrating Lymphocytes (TIL), ekspresi Programmed Death-Ligand 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*. 2020;11(3):1119–25.
 15. Addina R. Hubungan ekspresi programmed cell death-ligand 1 dengan kedalaman invasi dan grading karsinoma urotelial invasif kandung kemih. Universitas Andalas; 2024.
 16. Deddens JA, Petersen MR. Approaches for estimating prevalence ratios. *Occup Environ Med*. 2008;65(7):501–6.
 17. Gnardellis C, Notara V, Papadakaki M, Gialamas V, Chliaoutakis J. Overestimation of Relative Risk and Prevalence Ratio: Misuse of Logistic Modeling. *Diagnostics*. 2022;12(11):1–10.
 18. Kang K, Seidlitz J, Bethlehem RAI, Xiong J, Jones MT, Mehta K, et al. Study design features increase replicability in brain-wide association studies. *Nature*. 2024;636.
 19. Azmat H, Masood A, Chaudry SS, Mushir SI, Sheikh AK, Riaz SK. Expression of PD-L1 (DAKO 28-8) in urothelial carcinoma of urinary bladder. *Asia Pacific J Cancer Biol*. 2024;9(2):179–82.
 20. Feehan J, Tripodi N, Apostolopoulos V. The twilight of the immune system: The impact of immunosenescence in aging. *Maturitas*. 2021;147:7–13.
 21. Li P, Ni P, Haines GK, Si Q, Li X, Baskovich B. Expression and clinicopathologic significance of HER2 and PD-L1 in high grade urothelial carcinoma of the urinary tract. *Int J Clin Exp Pathol*. 2024;17(8):236–44.
 22. Kim B, Lee C, Kim YA, Moon KC. PD-L1 Expression in muscle-invasive urinary bladder urothelial carcinoma according to basal/squamous-like phenotype. *Front Oncol*. 2020;10(527385):1–7.
 23. Nasr S, Haddad FG, Khazen J, Kattan J, Trak-Smayra V. PD-L1 protein expression by Combined Positive Score (CPS) in patients with muscle invasive or advanced urothelial

- carcinoma: a single institution experience. *BMC Cancer*. 2023;23(1):1–6.
24. Schulz GB, Todorova R, Braunschweig T, Rodler S, Volz Y, Eismann L, et al. PD-L1 expression in bladder cancer: Which scoring algorithm in what tissue? *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2021;39(10):1–10.
 25. Al Nabhani S, Al Harthy A, Al Riyami M, Al Sinawi S, Al Rashdi A, Al Husseni S, et al. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in bladder cancer and its correlation with tumor grade, stage, and outcome. *Oman Med J*. 2022;37(6).
 26. Antonangeli F, Natalini A, Garassino MC, Sica A, Santoni A, Di Rosa F. Regulation of PD-L1 expression by NF- κ B in cancer. *Front Immunol*. 2020;11.
 27. Sungu N, Kiran MM. Status of PD-1 and PD-L1 expression in invasive urothelial carcinoma of the bladder with mismatch repair protein deficiency. *Polish J Pathol*. 2023;74(3):161–70.
 28. Nechifor-Boilă IA, Loghin A, Nechifor-Boilă A, Decaussin-Petrucci M, Voidăzan S, Chibeleian BC, et al. PD-L1 expression in muscle invasive urothelial carcinomas as assessed via immunohistochemistry: Correlations with specific clinical and pathological features, with emphasis on prognosis after radical cystectomy. *Life*. 2021;11(5):1–12.