

KORELASI EKSPRESI PD-1 DENGAN SUBTIPE KARSINOMA SEL BASAL

Tesis

**Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Spesialis Patologi Anatomi
Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Bagian Patologi Anatomi**



Oleh
dr. Andi Seda

NIM: 04062722024002

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PATOLOGI ANATOMI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA/RS KEMENKES
MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG
2025**

LEMBAR PENGESAHAN

Nama : dr. Andi Seda
Bagian : Patologi Anatomi FK Universitas Sriwijaya Palembang
NIM : 04062722024002
Judul Tesis : KORELASI EKSPRESI PD-1 DENGAN SUBTIPE KARSINOMA SEL BASAL.

Palembang, 14 Maret 2025

Disetujui oleh :

Tanda tangan

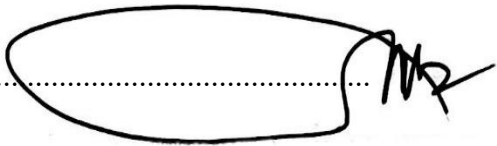
Pembimbing I
dr. Ika Kartika, Sp.P.A., Subsp. K.A. (K)
NIP. 19630310 199002 2 002



Pembimbing II
dr. Citra Dewi, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K)
NIP. 19801205 201012 2 001



Pembimbing III
dr. Erial Bahar, M.Sc
NIP. 19511114 197701 1 001



Mengetahui
Ketua Bagian Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Palembang



Prof. dr. Krisna Murti, Sp.P.A., Subsp. H.L.E. (K),
M.Biotech, Stud., Ph.D
NIP. 19631210 199103 2 002



Koordinator Program Studi
PPDS I Patologi Anatomi Fakultas
Kedokteran Universitas Sriwijaya



dr. Ika Kartika, Sp.P.A., Subsp. K.A. (K)
NIP. 19630310 199002 2 002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Andi Seda

NIM : 04062722024002

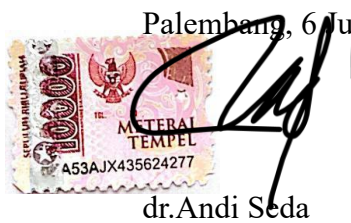
Judul : Korelasi Ekspresi PD-1 Dengan Subtipe Karsinoma Sel Basal.

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 6 Juli 2025



dr. Andi Seda

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Andi Seda

NIM : 04062722024002

Program Studi : Patologi Anatomi

Fakultas : Kedokteran Universitas Sriwijaya

Jenis Karya : Tesis

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya Hak **Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive RoyaltyFree Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“Korelasi Ekspresi PD-1 Dengan Subtipe Karsinoma Sel Basal”.

berserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia / formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Palembang, Juli 2025

Yang menyatakan,



dr. Andi Seda

ABSTRAK

Latar Belakang

Karsinoma sel basal (KSB) merupakan kanker kulit non melanotik tersering dijumpai di dunia. Umumnya lokasi KSB dijumpai pada regio kepala, wajah dan leher dengan rentang usia 40-70 tahun. Peran PD-1/PDL-1 pada KSB telah banyak diteliti terutama pada KSB stadium lanjut lokal, *inoperable* dan metastasis dimana hasil penelitian ini menunjukkan ekspresi PD-1/PDL-1 yang tinggi pada jenis KSB tersebut. Namun penelitian yang khusus membahas PD-1 pada KSB berdasarkan risiko kekambuhan belum ditemukan.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian uji korelasi dengan pendekatan *cross-sectional* pada 35 sampel KSB periode 1 januari 2019 hingga 31 desember 2022. Pulasan imunohistokimia menggunakan antibodi monoclonal PD-1 klon NAT105 (Abcam). Analisa antar variabel memakai uji *Chi-square* dan *Somers'd*.

Hasil

Karsinoma sel basal rata-rata dijumpai pada usia 58 tahun dengan rentang 22 hingga 84 tahun dan lokasi tersering pada area kepala leher. Korelasi ekspresi PD-1 dengan subtype risiko kekambuhan KSB didapatkan arah korelasi yang negatif dan signifikan ($p=0,000$) dengan kekuatan koefisien korelasi sedang ($r=-0,538$), namun tidak dijumpai korelasi yang bermakna antara ekspresi PD-1 dengan usia ($p=0,435$) maupun dengan lokasi tumor ($p=1,000$).

Kesimpulan

Karsinoma sel basal risiko kekambuhan rendah menunjukkan ekspresi PD-1 tinggi, sebaliknya KSB risiko kekambuhan tinggi menunjukkan ekspresi PD-1 rendah. Perlunya pertimbangan kembali untuk pemberian terapi anti PD-1 pada KSB subtype kekambuhan risiko tinggi.

Kata Kunci: Karsinoma sel basal, PD-1, risiko kekambuhan tinggi, risiko kekambuhan rendah.

ABSTRACT

Background

Basal cell carcinoma (BCC) is the most frequent non-melanotic skin cancer worldwide. The most common locations for BCC are on the head, face, and neck with an age range of 40-70 years. The role of PD-1/PDL-1 in BCC has been widely studied, especially in locally advanced, inoperable and metastatic BCC where the results of this study show high expression of PD-1/PDL-1 in this type of BCC. However, research that specifically discusses PD-1 in BCC based on the risk of recurrence has not been found.

Methods

This research is a correlation test study with a cross-sectional approach on 35 BCC samples for the period 1 January 2019 to 31 December 2022. Immunohistochemical studies used the monoclonal antibody PD-1 clone NAT105 (Abcam). Analysis between variables using the Chi-square and Somers'd tests.

Results

Basal cell carcinoma was found at an average age of 58 years with an age range of 22 to 84 years and most common location in the head and neck area. The correlation between PD-1 expression and BCC recurrence risk subtypes showed a negative and significant correlation ($p=0.000$) with a moderate correlation coefficient strength ($r=-0.538$), but no significant correlation was found between PD-1 expression and age ($p=0.435$) or tumor location ($p=1.000$).

Conclusion

Basal cell carcinoma with a low recurrence risk shows high PD-1 expression, whereas BCC with a high recurrence risk shows low PD-1 expression. There is a need to reconsider the administration of anti PD-1 therapy in high risk recurrence subtype BCC.

Keywords: Basal cell carcinoma, PD-1, high risk of recurrence, low risk of recurrence

PRAKATA

Bismillahirrohmanirrohim,

Rasa syukur kehadiran Allah SWT atas segala Rahmat, karunia, hidayah serta ridho-NYA jualah karya tulis akhir ini dapat diselesaikan. Karya tulis akhir ini di buat sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan Direksi RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan.

Penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Prof.dr. Krisna Murti, Sp.P.A., Subsp. H.L.E. (K)., M. Biotech, Stud., Ph.D sebagai Ketua Bagian Program Studi Patologi Anatomi, yang telah banyak memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan, mendorong, membimbing dan memberikan bekal ilmu, serta inspirasi selama penulis menjalani proses pendidikan. Wawasan dan sudut pandang yang luas yang dimiliki beliau telah membuka pola pikir penulis dalam proses pendidikan dan kehidupan sehari-hari.

Terima kasih yang mendalam dan penghargaan setinggi-tingginya kepada penulis berikan kepada dr. Ika Kartika, Sp.P.A., Subsp. K.A. (K) sebagai Koordinator Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi sekaligus sebagai pembimbing substansi I yang tidak pernah bosan-bosannya memberikan petunjuk, dorongan, motivasi, dan pengarahan selama penulis menjalani pendidikan serta memberikan ide, inspirasi, teladan, dan bimbingan kepada penulis.

Hormat dan terima kasih yang mendalam penulis berikan kepada dr. Citra Dewi, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K) sebagai Kepala KSM Patologi Anatomi sekaligus

pembimbing substansi II yang banyak membantu melakukan pembacaan pemeriksaan imunohistokimia maupun dalam pembuatan narasi penulisan ini, juga telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan serta mendorong, membimbing dan memberikan motivasi, teladan, serta bekal ilmu selama penulis menjalani proses pendidikan.

Rasa Syukur dan terima kasih yang tak terhingga penulis ucapkan kepada dr. Mezfi Unita, Sp.PA (K), dr. Heni Maulani, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K), dr. Nyiayu Fauziah, Sp.PA dan dr. Nora Ramkita, Sp.PA yang banyak sekali memberikan motivasi, bimbingan, inspirasi dan arahan sehingga penulis dapat memahami banyak hal termasuk dalam penulisan penelitian ini. Terima kasih yang tak terhingga penulis berikan kepada dr. Erial Bahar, M.Sc sebagai Pembimbing Metodologi, yang telah banyak memberikan ilmu, teladan, jalan pikiran, motivasi, bimbingan dan koreksi dalam metode dan penghitungan statistik dalam penelitian ini. Terima kasih yang tak terhingga penulis berikan kepada dr. Rizal Zainal, Sp.An, KMN, FIPM sebagai pembimbing etik yang telah memberikan banyak masukan dan kepercayaan kepada peneliti untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik.

Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr. Rasjid H.S, Sp.PA (Alm), dr. Tinawati, Sp.PA (Almh), dr. TB Aulia, Sp.PA (Alm), dr. Jusuf Fantoni, Sp.PA, M.Sc, dr. Mezfi Unita, Sp.PA (K), sebagai generasi awal Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Penghargaan dan terima kasih yang tulus dan sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada para guru-guru di Bidang Patologi Anatomi, dr. Henny Sulastri, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K), dr. Zulkarnain Musa, Sp.PA, dr. Fifie Julianita, Sp.PA, dr. Heni Maulani, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K), dr. Krisna Murti, Sp.P.A., Subsp. H.L.E. (K), M. Biotech, Stud., Ph.D, dr. Aida Farida, Sp.PA, dr. Ika Kartika, Sp.P.A., Subsp. K.A. (K), dr. Wresnindyatsih, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K), M.Kes, dr. Aspitriani, Sp.PA, dr. Nursanti Apriyani, Sp.PA, MARS, dr. Suly Auline Rusminan, Sp.P.A., Subsp. D.H.B. (K), dr.

Citra Dewi, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K), dan dr. Susilawati, Sp.P.A., Subsp. Kv.R.M. (K), dr. Maria Ulfa, Sp.P.A., dr. Nyiayu Fauziah, Sp.P.A., atas semua ilmu, arahan, motivasi, teladan, kesabaran dan kasih sayang, ketulusan hati, serta pengorbanan dan bimbingan yang telah diberikan, semoga menjadi amal jariyah bagi para guru dan semoga ilmu yang didapat dapat dimanfaatkan sebaik-baiknya oleh penulis. Guru-guru tanpa tanda jasa yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mengajarkan, mendidik, memotivasi, dan mengarahkan penulis untuk menjadi seorang patolog yang baik dan berakhlak, sehingga dapat bermanfaat untuk ummat.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada senior dan rekan sejawat sesama Sp1 Patologi Anatomi, dr. Neti, Sp.PA, dr. Ria Yuniarti, Sp.PA, dr. Eka Putra Pratama, Sp.PA, dr. Dedy Kurniawan, Sp.PA, dr. Soraya Sagita D, Sp.PA, dr. Esti Fitria Hatami, dr. Adi Cahya Kumara, dr. Nora Ramkita, dr. Pratia Mega Sari, dr. Erinne Defriani, dr. Dianli Fitriani, dr. Zahra Fitria, dr. Sandria dan dr. Nunung Noviyanti, dr. Vivin Noprianti, dr. Eduwardo Libel Septario, dr. Yayuk Suzena, dr. Fadly Septa Perdana, dr. Eka Fitria Lestari, dr. Hein Intan Wulandari, dr. Yessy Tiara, dr. Lucky Tiya, dr. Vaquita Fabellandari, dr. Indah Fitri Nurdianti, dr. Novaria, dr. Indah Trijayanti atas bantuan, motivasi, kerjasama yang baik, dengan rasa kekeluargaan serta persaudaraan selama penulis menjalani pendidikan. Semoga hubungan yang baik dan silaturahmi bisa terus terjalin di antara kita.

Terima kasih tak terhingga juga penulis sampaikan kepada para staff, teknisi, karyawan Patologi Anatomi RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang, atas kesempatan belajar yang diberikan, yang telah banyak membantu, mendorong, bekerjasama dengan baik, dengan rasa kekeluargaan serta persaudaraan selama penulis menjalani pendidikan di FK Unsri/RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang.

Sembah sujud dan terima kasih serta kasih sayang yang tak terhingga kepada orang tua saya, Ayahanda tercinta Dancik Ibrahim,ir, Ibunda Ten Aswaliah, BA, S.Pd, ayahanda mertua Sirodjudin Hamid, SKM., MKes, dan ibunda mertua Syamsiar yang dengan

penuh kasih sayang dan keikhlasan tanpa henti mensupport, mendorong, mendoakan, mendidik, memberi nasihat, motivasi dan kesempatan yang luas kepada anak-anaknya untuk meraih pendidikan yang diinginkan.

Adik-adik saya tersayang, M. Teddy Indriaun, S.St.Pi., M.Ling, Nita Anabesti, S.Sos, Arief Aditia Budi A.Md, Resti, M. Ichsan Alma'I, S.Pt., M.Si, Gayatri Ayu Kusuma Dewi, S.Pt, dr. Muhammad Maulana, Sp.M, dr. Aisyah Aditia Putri, para keponakan tercinta kak Cha, bg Ariq, bg Kindi, kk Mpim, kk Ubing, bg Acen, kak Rara, kak Iza, dd Kai, dd Mizan, dd Alisa, dd Aorta yang juga merupakan sumber kekuatan, inspirasi, dan motivasi penulis. Terima kasih yang setulusnya atas segala keridhoan, dukungan, pengertian, pengorbanan, kesabaran, keikhlasan, dan doa yang tidak putus-putusnya selama penulis menjalani pendidikan.

Teristimewa untuk istriku tercinta, dr. Dian Vitria, yang selalu setia dan sabar mendampingi, mensupport, mendoakan dan berkorban dalam suka maupun duka selama penulis menjalani pendidikan, serta buah hati tersayang, Asyraf Arrasyid Seda dan Naira Varisya Seda yang merupakan sumber kekuatan, inspirasi, dan motivasi penulis. Terima kasih yang setulusnya atas segala keridhoan, dukungan, pengertian, pengorbanan, kesabaran, keikhlasan, dan doa yang tidak putus-putusnya selama penulis menjalani pendidikan, semoga ridho Allah SWT menjadi muara dari perjuangan kita dalam mengarungi kehidupan, menguatkan ikatan kasih sayang, melimpahkan keberkahan, hidayah, dan maghfirah-Nya kepada keluarga kita.

Jazakallah khoiron katsir, semoga Allah SWT memberikan balasan pahala yang lebih baik dunia dan akhirat kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas semua kebaikan dan bantuan selama penulis menjalani pendidikan. Semoga karya tulis akhir dapat bermanfaat untuk kita semua. Aamiin yaa mujibassailin.

Palembang, Februari 2025

Penulis,

Andi Seda

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
<i>ABSTRACT</i>	iv
PRAKATA.....	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR BAGAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Permasalahan	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Karsinoma Sel Basal.....	8
2.2 Immunoterapi pada Karsinoma Sel Basal	25
2.3 <i>Programmed Cell Death-1</i> (PD-1)	27
2.4 Efek <i>Signaling Pathway</i> PD-1 pada Sel Kanker	30

2.5	Ekspresi PD-1 pada Sel T	34
BAB III	KERANGKA KONSEPTUAL	42
BAB IV	METODE PENELITIAN.....	44
4.1	Jenis Penelitian	44
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	44
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	44
4.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	45
4.5	Alur Penelitian.....	46
4.6	Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	46
4.7	Variabel Penelitian	47
4.8	Definisi Operasional.....	48
4.9	Peralatan dan Bahan pada Pemeriksaan Imunohistokimia	49
4.10	Metode Pembacaan Hasil Interpretasi	53
4.11	Alur Penelitian.....	54
4.12	Analisis Data.....	54
4.13	Personalia Penelitian.....	55
4.14	Pengolahan Data dan Analisis Statistik	55
BAB V	HASIL PENELITIAN.....	57
5.1	Karakteristik Klinikopatologi pada Pasien KSB	58
5.2	Korelasi Ekspresi PD-1 dengan Lokasi Tumor dan Usia.....	61
5.3	Korelasi Ekspresi PD-1 dengan Risiko Kekambuhan	63
BAB V	PEMBAHASAN.....	66
6.1	Karakteristik Klinikopatologi pada pasien KSB	66

6.2	Korelasi Ekspresi PD-1 dengan Usia dan Lokasi Tumor	69
6.3	Korelasi Ekspresi PD-1 dengan Risiko Kekambuhan	70
6.4	Keterbatasan Penelitian	76
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	77
7.1	Kesimpulan.....	77
7.2	Saran	77
	DAFTAR PUSTAKA.....	78
	LAMPIRAN.....	84

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Histologi kulit.....	7
Gambar 2.2 Karsinoma sel basal jalur <i>hedgehog</i>	14
Gambar 2.3 Karsinoma sel basal sub tipe nodular.....	17
Gambar 2.4 Karsinoma sel basal sub tipe <i>micronodular</i>	17
Gambar 2.5 Karsinoma sel basal sub tipe <i>superficial</i>	18
Gambar 2.6 Karsinoma sel basal sub tipe <i>pigmented</i>	19
Gambar 2.7 Karsinoma sel basal sub tipe <i>infiltrating</i>	20
Gambar 2.8 Karsinoma sel basal sub tipe <i>sclerosing/morpheic</i>	21
Gambar 2.9 Karsinoma sel basal sub tipe <i>basosquamous</i>	22
Gambar 2.10 Karsinoma sel basal dengan <i>sarcomatoid differentiation</i>	23
Gambar 2.11 Karsinoma sel basal dengan <i>adnexal differentiation</i>	24
Gambar 2.12 Karsinoma sel basal <i>fibroepithelial</i>	24
Gambar 2.13 Jalur persinyalan <i>programmed cell death-1</i>	28
Gambar 2.14 <i>Signaling pathway</i> PD-1	31
Gambar 2.15 Mekanisme PD-1 <i>inhibitor</i>	32
Gambar 2.16 Ekspresi antigen terkait kanker	35
Gambar 2.17 Interaksi sel dendritik dan sel limfosit.T	36
Gambar 2.18 Interaksi PD-1, PD-L1 dan sel limfosit T	37
Gambar 2.19 Interaksi PD-L1 pada sel kanker dengan PD-1 pada limfosit...	39

Gambar 2.20	Skema aspek imunologi KSB.....	39
Gambar 5.1	Kurva <i>cut-off point</i> ekspresi PD-1 berdasarkan analisis ROC ..	61

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Subtipe histopatologi karsinoma sel basal	15
Tabel 4.1 Definisi operasional.....	48
Tabel 5.1 Distribusi karakteristik berdasarkan sampel penelitian.....	58
Tabel 5.2 Distribusi subtipe risiko kekambuhan dan histopatologi	59
Tabel 5.3 Distribusi karakteristik usia, jenis kelamin dan lokasi tumor berdasarkan risiko kekambuhan.....	60
Tabel 5.4 Distribusi ekspresi PD-1 pasien karsinoma sel basal.....	62
Tabel 5.5 Korelasi ekspresi PD-1 dengan usia dan lokasi tumor.....	62
Tabel 5.6 Distribusi ekspresi PD-1 berdasarkan subtipe histopatologi.....	63
Tabel 5.7 Korelasi ekspresi PD-1 dengan subtipe risiko kekambuhan	64
Tabel 5.8 Korelasi antara ekspresi PD-1 dengan subtipe risiko kekambuhan ..	65

DAFTAR BAGAN

	Halaman
Bagan 2.1 Kerangka teori	41
Bagan 3.1 Kerangka konseptual	43
Bagan 4.1 Alur penelitian.....	46
Bagan 4.2 Alur pemilihan sampel	47

DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen-Presenting Cells</i>
ATC	: <i>Activated T cell</i>
ATR	: <i>Ataxia-Telangiectasia dan Rad3-related</i>
BCC	: <i>Basal Cell Carcinoma</i>
Bcl-xL	: <i>B-cell lymphoma-extra large</i>
CEA	: <i>Carcinoembryonic Antigen</i>
Chk1	: <i>Checkpoint kinase 1</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CPD	: <i>Cyclobutane Pyrimidine Dimers</i>
CTLA-4	: <i>Cytotoxic T Lymphocyte Associated protein- 4</i>
DAB	: <i>Diaminobenzidine tetrahydrochloride</i>
DC	: <i>Dendritic Cell</i>
DHH	: <i>Desert Hedgehog</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
EMA	: <i>Epithelial Membrane Antigen</i>
EPIC	: <i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
IFN γ	: <i>Interferon Gamma</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
Hh	: <i>Hedgehog</i>
HRP	: <i>Horseradish Peroxidase</i>
IHH	: <i>Indian Hedgehog</i>

IL	: <i>Interleukin</i>
ITIM	: <i>Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif</i>
ITSM	: <i>Immunoreceptor Tyrosine-based Switch Motif</i>
KSB	: Karsinoma Sel Basal
KSS	: Karsinoma Sel Skuamosa
LiCO ₃	: Larutan <i>Lithium carbonate</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
NBCCS	: <i>Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome</i>
NF-κB	: <i>Nuclear Factor-kappa B</i>
NK	: <i>Natural Killer Cells</i>
NLRP3	: <i>NOD-, LRR-, dan pyrin domain-containing protein 3</i>
NMSC	: <i>Non Melanotic Skin Cancer</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffer Saline</i>
PD-1	: <i>Programmed cell death protein-1</i>
PD-L1	: <i>Programmed death-ligand 1</i>
PD-L2	: <i>Programmed death-ligand 2</i>
PTCH1	: <i>Patched Homologue-1</i>
PUVA	: <i>Psoralen and Ultraviolet A</i>
SCC	: <i>Squamous Cell Carcinoma</i>
SMO	: <i>Somatic Mutations in Smoothed</i>
SUFU	: <i>Suppressed Fusion</i>
SHH	: <i>Sonic Hedgehog</i>

TAP-1	: <i>Transporter associated with Antigen Processing 1</i>
TCR	: <i>T-Cell Receptor</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TLR	: <i>Toll-like Receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necroting Factor</i>
Treg	: <i>T-regulator</i>
TRS	: <i>Target Retrieval Solution</i>
UV	: <i>Ultra Violet</i>
UVR	: <i>Ultraviolet Radiation</i>
WCRF	: <i>World Cancer Research Fund International</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
WHO IARC	: <i>World Health Organization International Agency for Research</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Karsinoma sel basal (KSB) adalah karsinoma yang berasal dari sel keratinosit epidermis *interfollicular* dan/atau folikel rambut dimana salah satu faktor risiko berupa paparan sinar matahari. Angka kejadian karsinoma ini di seluruh dunia pada kisaran 80% dibandingkan karsinoma sel skuamosa yang hanya berkisar 20% dari angka kejadian kanker kulit.¹ Insiden kanker kulit telah meningkat selama beberapa dekade terakhir secara global. Karsinoma sel basal adalah kanker kulit yang paling sering terjadi. Sebanyak 3,3 juta orang di Amerika Serikat didiagnosis dengan KSB.² Di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, data kanker kulit KSB tahun 2000 sampai 2019 (20 tahun) adalah sebanyak 896 kasus dengan peningkatan sebesar 51,4% antara dekade pertama dan kedua.^{3,4} Penelitian di Palembang menunjukkan peningkatan secara signifikan sejak 15 tahun terakhir, penelitian Dewi dkk didapatkan insiden KSB sebanyak 27,1 % dari seluruh karsinoma yang ada di RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang dari 2012 hingga 2019.^{5,7}

Karsinoma sel basal paling sering muncul di area yang sering terpapar sinar matahari seperti di kepala, wajah, dan leher dengan usia terbanyak pada rentang 40-70 tahun.⁶ Berdasarkan risiko kekambuhan, karsinoma ini dikelompokkan menjadi sub tipe risiko kekambuhan tinggi dan risiko kekambuhan rendah. Pada sub tipe risiko kekambuhan tinggi terdapat beberapa sub tipe histopatologi seperti

subtipe *basosquamous*, infiltratif, mikronodular, *morpheic* dan diferensiasi sarkomatoid. Sedangkan pada risiko kekambuhan rendah seperti subtipe histopatologi nodular, superfisial, *pigmented*, infundibulokistik dan fibroepitelial.²⁶

Pengobatan imunoterapi lini pertama untuk kasus KSB lokal stadium lanjut adalah *Hedgehog inhibitor* (HHI). Namun terapi ini dalam jangka panjang menyebabkan penurunan kualitas hidup. Beberapa tahun terakhir perkembangan imunoterapi yang mentargetkan *programmed death-1 receptor* (anti-PD-1) telah merevolusi penanganan penyakit kanker stadium lanjut. Terapi anti-PD-1 umumnya menghasilkan respon yang lebih tahan lama dengan efek samping yang lebih sedikit. *Programmed cell death protein-1* merupakan protein membran asam amino 288 dan molekul immunosupresif yang termasuk dalam *superfamili* immunoglobulin yang diekspresikan pada banyak immunosit termasuk sel T teraktivasi. Aktivitas PD-1 yang diikat oleh ligannya yaitu PD-L1 dan PD-L2 yang terdapat pada sel tumor KSB bertanggung jawab terhadap aktivasi, proliferasi dan sekresi sitotoksik sel T yang pada akhirnya mendegenerasi respon anti-tumor sistem imun. Penatalaksanaan ini memblok interaksi PD-1 dengan ligannya sehingga meningkatkan aktivitas sel T antikanker dan menghasilkan respon klinis pada karsinoma sel basal. Penelitian terbaru, agen anti-PD-1 telah menunjukkan aktivitas yang baik diseluruh kanker kulit dan muncul sebagai landasan dalam pengelolaan penyakit yang tidak dapat dioperasi atau penyakit metastatik pada KSB.^{5,6}

Korelasi lokasi tumor dan risiko kekambuhan dengan ekspresi PD-1 masih belum ditemukan. Penelitian lain terkait karsinoma sel basal banyak difokuskan pada ekspresi PDL-1/PD-1, terutama mengenai efikasi terapi inhibisi aktivitas PD-1/PDL-1 pada KSB stadium lanjut, rekurensi dan metastasis.^{7,8} Namun di sisi lain terdapat penelitian yang memperlihatkan bahwa pemberian anti-PD-1 tidak dapat mencegah perkembangan karsinoma sel basal.⁹

Adanya kontradiksi hasil penelitian mengenai efikasi PD-1 dan minimnya penelitian mengenai korelasi PD-1 dan lokasi serta risiko kekambuhan, maka peneliti tertarik untuk fokus pada studi mengenai korelasi ekspresi PD-1 dengan sub tipe karsinoma sel basal.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian adalah bagaimana korelasi ekspresi PD-1 dengan sub tipe karsinoma sel basal.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan utama

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui bagaimana korelasi ekspresi PD-1 dengan sub tipe karsinoma sel basal.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui distribusi karakteristik klinikopatologi pada pasien karsinoma sel basal.

2. Menganalisis korelasi ekspresi PD-1 dengan usia dan lokasi tumor pada pasien KSB
3. Mengetahui korelasi ekspresi PD-1 dengan karsinoma sel basal berdasarkan sub tipe risiko kekambuhan.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat membuka wawasan dan memberikan pengetahuan mengenai korelasi ekspresi PD-1 dengan sub tipe karsinoma sel basal.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi bagi klinis terkait penatalaksanaan pasien KSB yang mendapatkan terapi anti PD-1 di RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan referensi di bidang kedokteran dan menjadi data awal untuk penelitian KSB selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nagarajan P, Asgari M, Green A, Guhan S, Arron S, Proby C, *et al.* Keratinocyte carcinomas: Current concepts and future research priorities. *Clin Cancer Res* 2019;25(8):2379–91.
2. Cameron M, Lee E, Hibler B, Barker C, Mori S, Cordova M, *et al.* Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(2):303–17.
3. Wibawa L, Melody F, Inge A, Riesye A. The epidemiology of skin cancer at Dr. Cipto Mangunkusumo National Central General Hospital from 2014 to 2017. *J Gen Proced Dermatol Venereol Indones* 2019; 4(1):11-6.
4. Riesye A, Muhammad H, Maria A. clinicopathologic and histomorphological aspect of basal cell carcinoma in Dr. cipto mangunkusumo hospital: A retrospective analysis of twenty years experience. *eJKI* 2021;9(2):118-28.
5. Dewi C, Dian P, Sandria, Romi R. Dr. Mohammad Hoesin Hospitals Cancer Incidence: Hospital-Based Cancer Registration Data. Palembang. *Jurnal RSMH Palembang* 2024;4(2):285-94.
6. Heppt M, Gebhardt C, Hassel J, Alter M, Gutzmer R, Leiter U, *et al.* Long-Term Management of Advanced Basal Cell Carcinoma: Current Challenges and Future Perspectives. *Cancers* 2022;14: 45-7.
7. Yulia F. Aspek Genetik pada Karsinoma Sel Basal. Pertemuan Ilmiah Tahunan XII Solo. *PERDOSKI* 2012;12(1):1-4.
8. Omland SH, Ejlersen JS, Krustup D, Christensen RL, Svane IM, Olesen UH *et al.* Feasibility of intratumoral anti-PD1 as treatment of human basal cell carcinoma: an explorative study with adjuvant ablative fractional laser. Switzerland. *Cancers* 2022;14(23):1-2.
9. In GK, Nallagangula A, Choi JS, Tachiki L, Blackburn MJ, Capone S *et al.* Clinical activity of PD-1 inhibition in the treatment of locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2022;10(1):1-9.
10. Sabbatino F, Marra A, Liguori L, Scognamiglio G, Fusciello C, Botti G *et al.* Resistance to anti-PD-1-based immunotherapy in basal cell carcinoma: a case report and review of literature. University of Salerno. Italy. *J immunotherapy cancer* 2018;126(6):1-8.
11. Nowicki TS, Hu-Lieskovan S, Ribas A. Mechanisms of resistance to PD-1 and PD-L1 blockade. Los Angeles. *Cancer J* 2018; 24(1):47–53.
12. Yokota K, Uchi H, Uhara H. Adjuvant therapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage III/IV melanoma: Japanese subgroup analysis from the phase 3 CheckMate 238 study. *J Dermatol* 2019; 46(12):1197–201.
13. Davis D, Robinson B, Callender V. Skin cancer in women of color: Epidemiology, pathogenesis and clinical manifestations. Elsevier. United States. *Int J Womens Dermatol* 2021;7(1):127-34.
14. Patrinely J, Anna K, Douglas B. The role of anti-PD-1/PD-L1 in the treatment of skin cancer. Springer. USA. *BioDrugs* 2020;34(4):495–503.

15. Khazaei Z, Ghorat F, Jarrahi A, Adineh H, Sohrabivafa M, Goodarzi E. Global incidence and mortality of skin cancer by histological subtype and its relationship with the human development index (HDI); an ecology study in 2018. *Iran. WCRJ* 2019;6(1265): 1-4.
16. Sung H, Jacques F, Rebecca LS, Mathieu L, Isabelle S, Ahmedin J, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin* 2021;71(1):209–49.
17. Davis D, Robinson B, Callender V. Skin cancer in women of color: Epidemiology, pathogenesis and clinical manifestations. Elsevier. *Int J Womens Dermatol* 2021;7(1):127-34.
18. Raina R, Mahajan V, Bodh T, Chander B, Chandel S, Mehta K. Basal cell carcinoma: A 6-year clinicopathological study from the SubHimalayan region of North India. *India. Chrismed J Health Res* 2019;6:254-8.
19. Venables Z, Nijsten T, Wong K, Autier P, Broggio J, Deas A, *et al.* Epidemiology of basal and cutaneous squamous cell carcinoma in the U.K. 2013-15: A cohort study. *UK. Br J Dermatol* 2019;181(1):474-82.
20. Omland S, Ahlström M, Gerstoft J, Pedersen G, Mohey R, Pedersen C, *et al.* Risk of skin cancer in patients with HIV: A Danish nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2018; (79):689-95.
21. Teng Y, Yu Y, Li S, Huang Y, Xu D, Tao X *et al.* Ultraviolet Radiation and Basal Cell Carcinoma: An Environmental Perspective. *Front. Public Health* 2021;9(1):1-2
22. Hoashi T, Naoko K, Hidehisa S. Molecular mechanisms and targeted therapies of advanced basal cell carcinoma. Switzerland. *Int J Mol Sci* 2022;23(19):1-21
23. Matsui Y, Makino T, Takemoto K, Kagoyama K, Shimizu T. Co-existence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in a single burn scar region. *Burns Open* 2020;4(1):64-6.
24. Reiter O, Mimouni I, Gdalevich M, Marghoob AA, Levi A, Hodak E, *et al.* The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019; (80):1380-8
25. Lai K, Chan E, Ko S. Combination of squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma arising from a giant verruca vulgaris involving the eyelid. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2021;21(1):1-4
26. Elder D, Massi D, Scolyer R, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer. 4th ed 2018;p.26-9
27. Niculet E, Craescu M, Rebegea L, Bobeica C, Nastase F, Lupasteanu G, *et al.* Basal cell carcinoma: comprehensive clinical and histopathological aspects, novel imaging tools and therapeutic approaches. *Exp Ther Med* 2022;23(1):60-7.
28. Ashraf D, Kalin-Hajdu E, Levin M, Kersten R. Mixed cranial neuropathies due to occult perineural invasion of basal cell carcinoma. Case Report *Am J Ophthalmol* 2018; (13):136-9.
29. Abudu B, Cohen P. Pigmented basal cell carcinoma masquerading as a melanoma. San diego family dermatology, San Diego. *Cureus* 2019;11(4).1-7

30. Fiszon C, Ramos E, Guerreiro F, Cistaro S, Carneiro A, Gomes M, *et al.* Giant basal cell carcinoma associated with vitiligo. *Clin Case Rep* 2019;7(1):1782-6.
31. Lupu M, Caruntu C, Popa M, Voiculescu V, Zurac S and Boda D: Vascular patterns in basal cell carcinoma: Dermoscopic, confocal and histopathological perspectives. *Oncol Lett* 2019; 17(1):4112-25.
32. Reiter O, Mimouni I, Gdalevich M, Marghoob A, Levi A, Hodak E, *et al.* The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(1):1380-8.
33. Shash H, Almarzouq S, Alghamdi A, Alratroot J. Basal cell carcinoma with sebaceous differentiation: A case report and review of literature. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2020; 8(1):32-4.
34. Reiter O, Mimouni I, Dusza S, Halpern A, Leshem Y, Marghoob A, *et al.* Dermoscopic features of basal cell carcinoma and its subtypes: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2019;85:653-64.
35. Ungureanu L, Vasilovici AF, Halmágyi S, Trufin I, Apostu A, Prisecaru M *et al.* Immunotherapy in Basal Cell Carcinoma. *J Clin Med* 2024;13(1):1-5.
36. Zhang N, Jingyao T, Xue W, Qian C. Programmed cell death-1/programmed cell death ligand-1 checkpoint inhibitors: differences in mechanism of action. *Immunotherapy* 2019; 11(5):429-41.
37. Li X, Shao C, Shi Y. Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):31-8.
38. Tan K, Chacko A, Chew V. PD-1 expression and its significance in tumour microenvironment of hepatocellular carcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019;4(1):51-5.
39. Zhang L, Mingjuan Z, Jinxiu X, Shan L, Yu C, Wenjing W, *et al.* The role of the programmed cell death protein-1/programmed death-ligand 1 pathway, regulatory T cells and T helper 17 cells in tumor immunity: a narrative review. *Ann Transl Med* 2020;8(22):15-26.
40. Yanyan H, Dandan L, Lianhong L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res* 2020;10(3):727-42.
41. Luoyan A, Antao X, Jie X. Roles of PD-1/PD-L1 Pathway: Signaling, Cancer, and Beyond. *Adv Exp Med Biol* 2020;1248(1):33-59.
42. Arash S, Saeed F, Arezoo G, Saeed A, Malihe A, Alireza P *et al.* PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol* 2019;234(10):1-4.
43. Jiang T, Shi T, Zhang H, Hu J, Song Y, Wei J, *et al.* Tumor neoantigens: from basic research to clinical applications. *J Hematol Oncol* 2019; 12(1):93-107.
44. Akhtar M, Sameera R, Issam A. PD-L1 immunostaining: what pathologists need to know. *Diagn Pathol* 2021;16(1): 94-6.
45. He X, Xu C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. China. *Cell Res* 2020; 30(8):660-9.

46. Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):92-9.
47. Picardo S, Doi J, Hansen A. Structure and optimization of checkpoint inhibitors. *Cancers (Basel)* 2019; 12(1):38-44.
48. Sun L, Zhang L, Yu J, Zhang Y, Pang X, Ma C, *et al.* Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 inhibitors for the treatment of advanced or metastatic cancer: a systematic review and metaanalysis. *Sci Rep* 2020; 10(1):20-83.
49. Lou S, Ko H, Kinoshita T, MacDonald S, Weiss J, Czarnecka-Kujawa K, *et al.* Implementation of PD-L1 22C3 IHC pharmDx™ in cell block preparations of lung cancer: concordance with surgical resections and technical validation of CytoLyt® Prefixation. *Acta Cytol* 2020; 64(6):577–87.
50. Lipson E, Mohammed T, Aleksandra O, Jessica E, Haiying X, Patricia B, *et al.* Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer* 2017; (5):23-6.
51. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cortran Pathologic Basis of Disease. Nevroid basal cell carcinoma syndrome. Elsevier. Philadelphia. 10th Ed 2021;13(4):620-2
52. Gangan R. Basal cell carcinoma: Epidemiology. Primary Health Care Corporation, Doha, Qatar. *J Skin Sex Transm Dis* 2022;4(1):157-63.
53. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, Alniemi DT, Zubair AS, Lourido JM, *et al.* Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: A population-based study in Olmstead County, Minnesota, 2000-2010. *Mayo Clin Proc* 2017;92:890-8.
54. Golden R, Gandy J, Vollmer G. A Review of the Endocrine Activity of Parabens and Implications for Potential Risks to Human Health. *Critical Reviews in Toxicology*. 2005;35(5):435–58.
55. Henn SA, Bell JL, Sussell AL, Konda S. Occupational carbon monoxide fatalities in the US from unintentional non-fire related exposures, 1992-2008. *Ame J Ind Med* 2013;56(11):1180-5.
56. Castanheira A, Boaventura V, Clemente MP, Soares P, Mota A, Lopes JM. Head and neck cutaneous basal cell carcinoma: what should the otorhinolaryngology head and neck surgeon care about?. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2020;40(1):5-18.
57. Sahl WJ, Glore S, Montebello J. Basal Cell Carcinoma: Risk Factors and Management. Brasil. *JAAD* 2019;25(1):1-7
58. In GK, Nallagangula A, Choi JS, Tachiki L, Blackburn MJ, Capone S *et al.* Clinical activity of PD-1 inhibition in the treatment of locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2022;10(1):1-9
59. Nagarajan P, El-Hadad C, Gruschkus SK, Ning J, Hudgens CW, Sagiv O, *et al.* PD-L1/PD1 Expression, Composition of Tumor-Associated Immune Infiltrate, and HPV Status in Conjunctival Squamous Cell Carcinoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:2388–98.
60. Jiang C, Cao SR, Li N, Jiang L, Sun T. PD-1 and PD-L1 correlated gene expression profiles and their association with clinical outcomes of breast cancer. *Cancer Cell Int* 2019;19:233-42.

61. Chang J, Zhu GA, Cheung C, Li S.. Prognostic Significance of PD-L1 Expression in Basal Cell Carcinoma: Association with Histopathologic Subtypes. *J Cutan Pathol*. 2017;46(11):836–44.
62. Sunshine J, Taube JM. PD-1/PD-L1 inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 2015;23:32-8.
63. Gompertz-Mattar M, Perales J, Sahu A, Mondaca S, Gonzales S, Uribe P, *et al*. Differential expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and inflammatory cells in basal cell carcinoma subtypes. *Arch Dermatol Res* 2022;314(1):777–86.
64. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E. (2012). Morphologic grading and treatment of facial basal cell carcinoma. *Dermatologic Clinics*. 30(3):529-540.
65. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 2020;10(3):727-42.
66. Parvez A, Choudhary F, Mudgal P, Khan R, Qureshi KA, Farooqi H, *et al*. PD-1 and PD-L1: architects of immune symphony and immunotherapy breakthroughs in cancer treatment. University of Guadalajara, Mexico. *Front Immunol* 2023;1(14):1-6.
67. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2012;12(4):252-64.
68. Yost KE, Satpathy AT, Wells DK, Qi Y, Wang C, Kageyama R, *et al*. Clonal replacement of tumor-specific T cells following PD-1 blockade. *Nat Med* 2019;25(2):1251–9.
69. Yülek Ö, Batur Ş, Özcan K, Yol C, Ülgen ÖA. Relationship between PD-L1 expression and prognostic factors in high-risk cutaneous squamous and basal cell carcinoma. *Bosn J Basic Med Sci* 2022;22(6):894-900.
70. Goswami S, Aparicio A, Subudhi SK, Allison JP. Anti-PD-1 Therapy in Patients with Cancer and Aging. *Nat Rev Clin Onc* 2018;15(9):535–47.
71. Salgado R, Denkert C, Demaria S. The Evaluation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology* 2019;26(4):259-71.
72. Gu Y, Tang YY, Wan JX, Zou JY, Lu CG, Zhu HS, *et al*. Sex difference in the expression of PD-1 of non-small cell lung cancer. Huazhong University of Science and Technology, China. *Front Immunol* 2022;13(1):1-4.
73. Mahmoud F, Haffar T. The Impact of Gender on Cancer Immunotherapy Efficacy in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Journal of Thoracic Oncology* 2017;12(4): 559–65.
74. Goto H, Sugita K, Yamamoto O. Expression of Programmed Death-Ligand 1 in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Arising in Sun-Exposed and Nonsun-Exposed Skin. *Indian J Dermatol* 2020;65(6):506-9.
75. Zhao Y, Shi Z, Xie Y, Li N, Chen H, Jin M. The association between PD-1/PD-L1 expression and clinicopathological features in sarcomatoid renal cell carcinoma. *Asian J Surg* 2024;47(1):163-8.
76. Kciuk M, Kołat D, Kałuzińska-Kołat Ż, Gawrysiak M, Drozda R, Celik I, *et al*. PD-1/PD-L1 and DNA Damage Response in Cancer. *Cells* 2023;12(4):530-60.

77. Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, Piening B, Bifulco C, Lowy I *et al.* Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunotherapy Cancer* 2016;4(4):70-4.
78. Alkassis S, Shatta M, Wong DJ. Therapeutic Advances in Advanced Basal Cell Carcinoma. *Cancers* 2024;16(5):1-5.
79. Bayramoglu Z, Unlu Y. Early-onset basal cell carcinoma. Wide case series at a single tertiary center in middle Anatolia. *North Clin Istanbul. Ugur Kilinc AN* 2022;9(3):261–5.
80. Wehner M, Mary M, Danielle N, Aditi C, Matthew G, Kevin T *et al.* International prevalence of indoor tanning: a systematical review and meta-analysis. Department of dermatology, university of california. *JAMA Dermatol* 2014;150(4):390–400.
81. Fonny J, Asrol M, Tommy H. Evaluasi kasus karsinoma sel basal di makassar periode januari 2017 sampai desember 2019. Plastic Surgery Division, Department of Surgery, RSUP Wahidin Sudirohusodo, Makassar. *Jurnal rekonstruksi dan estetik* 2021;06(2):56-64.
82. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Drinking-Water Disinfectants and Contaminants, Including Arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. France. *Lyon* 2004;84(7):269-477.
83. Donald T, Serena Z, Christie M, Boutheina, Zoukaa S, Elizabeth F *et al.* The tumor immune microenvironment architecture correlates with risk of recurrence in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2023;83(23):3886–900.
84. Rovatti P, Gambacorta V, Lorentino F, Ciceri F, Vago L. Mechanisms of leukemia immune evasion and their role in relapse after haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Front Immunol* 2020;11(147):1-7
85. Emami NA, Najafgholian S, Rostami A, Alireza S, Samaneh S, Mojgan E *et al.* The role of hypoxia in the tumor microenvironment and development of cancer stem cell: a novel approach to developing treatment. *Cancer Cell Int* 2021;21(62):1-26.
86. Eichorn M, Kleespies A, Angele M, Jauch K, Bruns C. Angiogenesis in cancer: molecular mechanisms, clinical impact. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392(3):371-9.
87. Wang Y, Chen R, Wa Y, Ding S, Yang Y, Liao J *et al.* Tumor immune microenvironment and immunotherapy in brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Front Immunol* 2022;13(1):1-2.
88. Mark Y, Alexander H, Elizabeth M, Jaffee. Tumor mutational burden and response rate to pd-1 inhibition. *N Engl J Med* 2017;377(25):2500-1.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nagarajan P, Asgari M, Green A, Guhan S, Arron S, Proby C, *et al.* Keratinocyte carcinomas: Current concepts and future research priorities. *Clin Cancer Res* 2019;25(8):2379–91.
2. Cameron M, Lee E, Hibler B, Barker C, Mori S, Cordova M, *et al.* Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(2):303–17.
3. Wibawa L, Melody F, Inge A, Riesye A. The epidemiology of skin cancer at Dr. Cipto Mangunkusumo National Central General Hospital from 2014 to 2017. *J Gen Proced Dermatol Venereol Indones* 2019; 4(1):11-6.
4. Riesye A, Muhammad H, Maria A. clinicopathologic and histomorphological aspect of basal cell carcinoma in Dr. cipto mangunkusumo hospital: A retrospective analysis of twenty years experience. *eJKI* 2021;9(2):118-28.
5. Dewi C, Dian P, Sandria, Romi R. Dr. Mohammad Hoesin Hospitals Cancer Incidence: Hospital-Based Cancer Registration Data. Palembang. *Jurnal RSMH Palembang* 2024;4(2):285-94.
6. Heppt M, Gebhardt C, Hassel J, Alter M, Gutzmer R, Leiter U, *et al.* Long-Term Management of Advanced Basal Cell Carcinoma: Current Challenges and Future Perspectives. *Cancers* 2022;14: 45-7.
7. Yulia F. *Aspek Genetik pada Karsinoma Sel Basal*. Pertemuan Ilmiah Tahunan XII Solo. *PERDOSKI* 2012;12(1):1-4.
8. Omland SH, Ejlersen JS, Krustup D, Christensen RL, Svane IM, Olesen UH *et al.* Feasibility of intratumoral anti-PD1 as treatment of human basal cell carcinoma: an explorative study with adjuvat ablative fractional laser. Switzerland. *Cancers* 2022;14(23):1-2.
9. In GK, Nallagangula A, Choi JS, Tachiki L, Blackburn MJ, Capone S *et al.* Clinical activity of PD-1 inhibition in the treatment of locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2022;10(1):1-9.
10. Sabbatino F, Marra A, Liguori L, Scognamiglio G, Fusciello C, Botti G *et al.* Resistance to anti-PD-1-based immunoteraphy in basal cell carcinoma: a case report and review of literature. University of Salerno. Italy. *J immunotherapy cancer* 2018;126(6):1-8.
11. Nowicki TS, Hu-Lieskovan S, Ribas A. Mechanisms of resistance to PD-1 and PD-L1 blockade. Los Angeles. *Cancer J* 2018; 24(1):47–53.
12. Yokota K, Uchi H, Uhara H. Adjuvant therapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage III/IV melanoma: Japanese subgroup analysis from the phase 3 CheckMate 238 study. *J Dermatol* 2019; 46(12):1197–201.
13. Davis D, Robinson B, Callender V. Skin cancer in women of color: Epidemiology, pathogenesis and clinical manifestations. Elsevier. United States. *Int J Womens Dermatol* 2021;7(1):127-34.

14. Patrinely J, Anna K, Douglas B. The role of anti-PD-1/PD-L1 in the treatment of skin cancer. Springer. USA. *BioDrugs* 2020;34(4):495–503.
15. Khazaei Z, Ghorat F, Jarrahi A, Adineh H, Sohrabivafa M, Goodarzi E. Global incidence and mortality of skin cancer by histological subtype and its relationship with the human development index (HDI); an ecology study in 2018. *Iran. J. Med. Sci.* 2019;6(1265): 1-4.
16. Sung H, Jacques F, Rebecca LS, Mathieu L, Isabelle S, Ahmedin J, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin* 2021;71(1):209–49.
17. Davis D, Robinson B, Callender V. Skin cancer in women of color: Epidemiology, pathogenesis and clinical manifestations. Elsevier. *Int J Womens Dermatol* 2021;7(1):127-34.
18. Raina R, Mahajan V, Bodh T, Chander B, Chandel S, Mehta K. Basal cell carcinoma: A 6-year clinicopathological study from the SubHimalayan region of North India. *India. Chrismed J Health Res* 2019;6:254-8.
19. Venables Z, Nijsten T, Wong K, Autier P, Broggio J, Deas A, *et al.* Epidemiology of basal and cutaneous squamous cell carcinoma in the U.K. 2013-15: A cohort study. *UK. Br J Dermatol* 2019;181(1):474-82.
20. Omland S, Ahlström M, Gerstoft J, Pedersen G, Mohey R, Pedersen C, *et al.* Risk of skin cancer in patients with HIV: A Danish nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2018; (79):689-95.
21. Teng Y, Yu Y, Li S, Huang Y, Xu D, Tao X *et al.* Ultraviolet Radiation and Basal Cell Carcinoma: An Environmental Perspective. *Front. Public Health* 2021;9(1):1-2
22. Hoashi T, Naoko K, Hidehisa S. Molecular mechanisms and targeted therapies of advanced basal cell carcinoma. Switzerland. *Int J Mol Sci* 2022;23(19):1-21
23. Matsui Y, Makino T, Takemoto K, Kagoyama K, Shimizu T. Co-existence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in a single burn scar region. *Burns Open* 2020;4(1):64-6.
24. Reiter O, Mimouni I, Gdalevich M, Marghoob AA, Levi A, Hodak E, *et al.* The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019; (80):1380-8
25. Lai K, Chan E, Ko S. Combination of squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma arising from a giant verruca vulgaris involving the eyelid. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2021;21(1):1-4
26. Elder D, Massi D, Scolyer R, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer. 4th ed 2018;p.26-9
27. Niculet E, Craescu M, Rebegea L, Bobeica C, Nastase F, Lupasteanu G, *et al.* Basal cell carcinoma: comprehensive clinical and histopathological aspects, novel imaging tools and therapeutic approaches. *Exp Ther Med* 2022;23(1):60-7.

28. Ashraf D, Kalin-Hajdu E, Levin M, Kersten R. Mixed cranial neuropathies due to occult perineural invasion of basal cell carcinoma. Case Report *Am J Ophthalmol* 2018; (13):136-9.
29. Abudu B, Cohen P. Pigmented basal cell carcinoma masquerading as a melanoma. San diego family dermatology, San Diego. *Cureus* 2019;11(4):1-7
30. Fiszton C, Ramos E, Guerreiro F, Cistaro S, Carneiro A, Gomes M, *et al.* Giant basal cell carcinoma associated with vitiligo. *Clin Case Rep* 2019;7(1):1782-6.
31. Lupu M, Caruntu C, Popa M, Voiculescu V, Zurac S and Boda D: Vascular patterns in basal cell carcinoma: Dermoscopic, confocal and histopathological perspectives. *Oncol Lett* 2019; 17(1):4112-25.
32. Reiter O, Mimouni I, Gdalevich M, Marghoob A, Levi A, Hodak E, *et al.* The diagnostic accuracy of dermoscopy for basal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(1):1380-8.
33. Shash H, Almarzouq S, Alghamdi A, Alratroot J. Basal cell carcinoma with sebaceous differentiation: A case report and review of literature. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2020; 8(1):32-4.
34. Reiter O, Mimouni I, Dusza S, Halpern A, Leshem Y, Marghoob A, *et al.* Dermoscopic features of basal cell carcinoma and its subtypes: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2019;85:653-64.
35. Ungureanu L, Vasilovici AF, Halmágyi S, Trufin I, Apostu A, Prisecaru M *et al.* Immunotherapy in Basal Cell Carcinoma. *J Clin Med* 2024;13(1):1-5.
36. Zhang N, Jingyao T, Xue W, Qian C. Programmed cell death-1/programmed cell death ligand-1 checkpoint inhibitors: differences in mechanism of action. *Immunotherapy* 2019; 11(5):429-41.
37. Li X, Shao C, Shi Y. Lessons learned from the blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):31-8.
38. Tan K, Chacko A, Chew V. PD-1 expression and its significance in tumour microenvironment of hepatocellular carcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019;4(1):51-5.
39. Zhang L, Mingjuan Z, Jinxiu X, Shan L, Yu C, Wenjing W, *et al.* The role of the programmed cell death protein-1/programmed death-ligand 1 pathway, regulatory T cells and T helper 17 cells in tumor immunity: a narrative review. *Ann Transl Med* 2020;8(22):15-26.
40. Yanyan H, Dandan L, Lianhong L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res* 2020;10(3):727-42.
41. Luoyan A, Antao X, Jie X. Roles of PD-1/PD-L1 Pathway: Signaling, Cancer, and Beyond. *Adv Exp Med Biol* 2020;1248(1):33-59.
42. Arash S, Saeed F, Arezoo G. Saeed A, Malihe A, Alireza P *et al.* PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol* 2019;234(10):1-4.

43. Jiang T, Shi T, Zhang H, Hu J, Song Y, Wei J, *et al.* Tumor neoantigens: from basic research to clinical applications. *J Hematol Oncol* 2019; 12(1):93-107.
44. Akhtar M, Sameera R, Issam A. PD-L1 immunostaining: what pathologists need to know. *Diagn Pathol* 2021;16(1): 94-6.
45. He X, Xu C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. China. *Cell Res* 2020; 30(8):660–9.
46. Akinleye A, Rasool Z. Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):92-9.
47. Picardo S, Doi J, Hansen A. Structure and optimization of checkpoint inhibitors. *Cancers (Basel)* 2019; 12(1):38-44.
48. Sun L, Zhang L, Yu J, Zhang Y, Pang X, Ma C, *et al.* Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 inhibitors for the treatment of advanced or metastatic cancer: a systematic review and metaanalysis. *Sci Rep* 2020; 10(1):20-83.
49. Lou S, Ko H, Kinoshita T, MacDonald S, Weiss J, Czarnecka-Kujawa K, *et al.* Implementation of PD-L1 22C3 IHC pharmDx™ in cell block preparations of lung cancer: concordance with surgical resections and technical validation of CytoLyt® Prefixation. *Acta Cytol* 2020; 64(6):577–87.
50. Lipson E, Mohammed T, Aleksandra O, Jessica E, Haiying X, Patricia B, *et al.* Basal cell carcinoma: PD-L1/PD-1 checkpoint expression and tumor regression after PD-1 blockade. *J Immunother Cancer* 2017; (5):23-6.
51. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Nevroid basal cell carcinoma syndrome. Elsevier. Philadelphia. 10th Ed 2021;13(4):620-2
52. Gangan R. Basal cell carcinoma: Epidemiology. Primary Health Care Corporation, Doha, Qatar. *J Skin Sex Transm Dis* 2022;4(1):157-63.
53. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, Alniemi DT, Zubair AS, Lourido JM, *et al.* Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: A population-based study in Olmstead County, Minnesota, 2000-2010. *Mayo Clin Proc* 2017;92:890-8.
54. Golden R, Gandy J, Vollmer G. A Review of the Endocrine Activity of Parabens and Implications for Potential Risks to Human Health. *Critical Reviews in Toxicology*. 2005;35(5):435–58.
55. Henn SA, Bell JL, Sussell AL, Konda S. Occupational carbon monoxide fatalities in the US from unintentional non-fire related exposures, 1992-2008. *Ame J Ind Med* 2013;56(11):1180-5.
56. Castanheira A, Boaventura V, Clemente MP, Soares P, Mota A, Lopes JM. Head and neck cutaneous basal cell carcinoma: what should the otorhinolaryngology head and neck surgeon care about?. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2020;40(1):5-18.

57. Sahl WJ, Glore S, Montebello J. Basal Cell Carcinoma: Risk Factors and Management. Brasil. *JAAD* 2019;25(1):1-7
58. In GK, Nallagangula A, Choi JS, Tachiki L, Blackburn MJ, Capone S *et al.* Clinical activity of PD-1 inhibition in the treatment of locally advanced or metastatic basal cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2022;10(1):1-9
59. Nagarajan P, El-Hadad C, Gruschkus SK, Ning J, Hudgens CW, Sagiv O, *et al.* PD-L1/PD1 Expression, Composition of Tumor-Associated Immune Infiltrate, and HPV Status in Conjunctival Squamous Cell Carcinoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60:2388–98.
60. Jiang C, Cao SR, Li N, Jiang L, Sun T. PD-1 and PD-L1 correlated gene expression profiles and their association with clinical outcomes of breast cancer. *Cancer Cell Int* 2019;19:233-42.
61. Chang J, Zhu GA, Cheung C, Li S.. Prognostic Significance of PD-L1 Expression in Basal Cell Carcinoma: Association with Histopathologic Subtypes. *J Cutan Pathol.* 2017;46(11):836–44.
62. Sunshine J, Taube JM. PD-1/PD-L1 inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 2015;23:32-8.
63. Gompertz-Mattar M, Perales J, Sahu A, Mondaca S, Gonzales S, Uribe P, *et al.* Differential expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and inflammatory cells in basal cell carcinoma subtypes. *Arch Dermatol Res* 2022;314(1):777–86.
64. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E. (2012). Morphologic grading and treatment of facial basal cell carcinoma. *Dermatologic Clinics.* 30(3):529-540.
65. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020;10(3):727-42.
66. Parvez A, Choudhary F, Mudgal P, Khan R, Qureshi KA, Farooqi H, *et al.* PD-1 and PD-L1: architects of immune symphony and immunotherapy breakthroughs in cancer treatment. University of Guadalajara, Mexico. *Front Immunol* 2023;1(14):1-6.
67. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2012;12(4):252-64.
68. Yost KE, Satpathy AT, Wells DK, Qi Y, Wang C, Kageyama R, *et al.* Clonal replacement of tumor-specific T cells following PD-1 blockade. *Nat Med* 2019;25(2):1251–9.
69. Yülek Ö, Batur Ş, Özcan K, Yol C, Ülgen ÖA. Relationship between PD-L1 expression and prognostic factors in high-risk cutaneous squamous and basal cell carcinoma. *Bosn J Basic Med Sci* 2022;22(6):894-900.
70. **Goswami S, Aparicio A, Subudhi SK, Allison JP.** Anti-PD-1 Therapy in Patients with Cancer and Aging. *Nat Rev Clin Onc* 2018;15(9):535–47.
71. **Salgado R, Denkert C, Demaria S.** The Evaluation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology* 2019;26(4):259-71.

72. Gu Y, Tang YY, Wan JX, Zou JY, Lu CG, Zhu HS, *et al.* Sex difference in the expression of PD-1 of non-small cell lung cancer. Huazhong University of Science and Technology, China. *Front Immunol* 2022;13(1):1-4.
73. **Mahmoud F, Haffar T.** The Impact of Gender on Cancer Immunotherapy Efficacy in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Journal of Thoracic Oncology* 2017;12(4): 559–65.
74. Goto H, Sugita K, Yamamoto O. Expression of Programmed Death-Ligand 1 in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Arising in Sun-Exposed and Nonsun-Exposed Skin. *Indian J Dermatol* 2020;65(6):506-9.
75. Zhao Y, Shi Z, Xie Y, Li N, Chen H, Jin M. The association between PD-1/PD-L1 expression and clinicopathological features in sarcomatoid renal cell carcinoma. *Asian J Surg* 2024;47(1):163-8.
76. Kciuk M, Kołat D, Kałuzińska-Kołat Ż, Gawrysiak M, Drozda R, Celik I, *et al.* PD-1/PD-L1 and DNA Damage Response in Cancer. *Cells* 2023;12(4):530-60.
77. Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, Piening B, Bifulco C, Lowy I *et al.* Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. *J Immunotherapy Cancer* 2016;4(4):70-4.
78. Alkassis S, Shatta M, Wong DJ. Therapeutic Advances in Advanced Basal Cell Carcinoma. *Cancers* 2024;16(5):1-5.
79. Bayramoglu Z, Unlu Y. Early-onset basal cell carcinoma. Wide case series at a single tertiary center in middle Anatolia. *North Clin Istanbul. Ugur Kilinc AN* 2022;9(3):261–5.
80. Wehner M, Mary M, Danielle N, Aditi C, Matthew G, Kevin T *et al.* International prevalence of indoor tanning: a systematical review and meta-analysis. Department of dermatology, university of california. *JAMA Dermatol* 2014;150(4):390–400.
81. Fonny J, Asrol M, Tommy H. Evaluasi kasus karsinoma sel basal di makassar periode januari 2017 sampai desember 2019. Plastic Surgery Division, Department of Surgery, RSUP Wahidin Sudirohusodo, Makassar. *Jurnal rekonstruksi dan estetika* 2021;06(2):56-64.
82. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Drinking-Water Disinfectants and Contaminants, Including Arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. France. *Lyon* 2004;84(7):269-477.
83. Donald T, Serena Z, Christie M, Bouthaina, Zoukaa S, Elizabeth F *et al.* The tumor immune microenvironment architecture correlates with risk of recurrence in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2023;83(23):3886–900.
84. Rovatti P, Gambacorta V, Lorentino F, Ciceri F, Vago L. Mechanisms of leukemia immune evasion and their role in relapse after haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Front Immunol* 2020;11(147):1-7
85. Emami NA, Najafgholian S, Rostami A, Alireza S, Samaneh S, Mojgan E *et al.* The role of hypoxia in the tumor microenvironment and development of cancer stem cell: a novel approach to developing treatment. *Cancer Cell Int* 2021;21(62):1-26.

86. Eichorn M, Kleespies A, Angele M, Jauch K, Bruns C. Angiogenesis in cancer: molecular mechanisms, clinical impact. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392(3):371-9.
87. Wang Y, Chen R, Wa Y, Ding S, Yang Y, Liao J et al. Tumor immune microenvironment and immunotherapy in brain metastasis from non-small cell lung cancer. *Front Immunol* 2022;13(1):1-2.
88. Mark Y, Alexander H, Elizabeth M, Jaffee. Tumor mutational burden and response rate to pd-1 inhibition. *N Engl J Med* 2017;377(25):2500-1.