Majalah Kedokteran Andalas
Vol. 47, No. 4, Oktober 2024, Hal. 457-464
http://jurnalmka.fk.unand.ac.id

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan Ekspresi PD-L1 dengan Kedalaman Invasi dan *Grading* Karsinoma Urotelial Invasif Kandung Kemih

Addina Rina[1], Asri Aswiyanti[1], Mulyani Henny[1], Hilbertina Noza[1], Alvarino[2], Yetti Husna[3]

1.Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia; 2 Bagian Bedah Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia ; 3 Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.
Korespondensi: Asri Aswiyanti; rina.addina@gmail.com

Abstrak

Tujuan: Mengetahui hubungan ekspresi *Programmed Cell Death-Ligand* 1 (PD-L1) dengan kedalaman invasi dan *grading* karsinoma urotelial kandung kemih. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian ini adalah kasus karsinoma urotelial kandung kemih dari laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2022-Desember 2023 sebanyak 40 kasus. Kedalaman invasi karsinoma urotelial kandung kemih dibagi menjadi Karsinoma Urotelial Kandung Kemih Non Invasif Otot (KKKNIO) dan Karsinoma Kandung Kemih Invasif Otot (KKKIO). Ekspresi PD-L1 dinilai melalui pulasan imunohistokimia. Analisis bivariat dilakukan dengan uji *Chi-square* dengan hasil uji statistik dianggap bermakna jika p < 0,05. **Hasil:** Penelitian ini menunjukkan ekspresi PD-L1 positif sebesar 32,5%. Analisis statistik menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan kedalaman invasi karsinoma urotelial kandung kemih (p=0,019). Karsinoma urotelial kandung kemih yang menginvasi otot menunjukkan tingkat ekspresi PD-L1 yang lebih tinggi. Namun, penelitian ini tidak menemukan hubungan antara ekspresi PD-L1 dengan *grading* karsinoma urotelial kandung kemih (p =0,152). **Kesimpulan:** Terdapat hubungan antara ekspresi PD-L1 dengan kedalaman invasi karsinoma urotelial kandung kemih. Ekspresi PD-L1 tidak berhubungan dengan *grading* karsinoma urotelial kandung kemih.

Kata kunci: PD-L1; karsinoma urotelial; kedalaman invasi; *grading*

Abstract

Objective: *To determine the relationship between Programmed Cell Death-Ligand* 1 *(PD-L1) expression with depth of invasion, and grading of urothelial carcinoma.* ***Methods:*** *This study is an observational research with a cross-sectional study. The sample consisted of urothelial carcinoma cases from the Pathological Anatomy Laboratory of Dr. M. Djamil Padang General Hospital, spanning from January 2022 to December 2023, totaling 40 cases. Depth of invasion of urothelial carcinoma divided based on Non Muscle Invasive Urothelial Bladder carcinoma (NMIBC) and Muscle Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (MIBC), and grades were evaluated according to the WHO 2022 classification. PD-L1 expression was assessed through immunohistochemical staining. Bivariate analysis was conducted using the Chi-square test, with statistical significance set at p < 0.05.* ***Results:*** *The study revealed a positive PD-L1 expression rate of 32.5%. Statistical analysis showed a significant association between PD-L1 expression and depth of invasion (p=0.019). Muscle Invasive Urothelial Bladder Carcinoma exhibited higher levels of PD-L1 expression. However, the study did not find a significant relationship between PD-L1 expression and grades (p=0.152).* ***Conclusion:*** *There is an association between PD-L1 expression and depth of invasion of urothelial carcinoma of bladder. PD-L1 expression is not associated with the grades of urothelial carcinoma of bladder.*

Keywords: *PD-L1; urothelial carcinoma; depth of invasion;grading*

.

PENDAHULUAN

Kanker kandung kemih merupakan salah satu penyakit ganas yang banyak menyebabkan kematian di seluruh dunia.[1] Data *Global Cancer Statistics* (GLOBOCAN) tahun 2020 menemukan bahwa kanker kandung kemih merupakan kanker ke-10 yang paling sering didiagnosis di seluruh dunia, dengan sekitar 573.000 kasus baru.[2] Kanker kandung kemih merupakan salah satu kanker primer tersering yang menyerang laki-laki di Indonesia.[3] Kanker kandung kemih empat kali lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan.[4] Karsinoma urotelial merupakan jenis kanker kandung kemih yang tersering, yaitu sebanyak sekitar 90 persen dari kanker kandung kemih.[5]

Karsinoma Urotelial Invasif Kandung Kemih merupakan tumor ganas yang telah invasif ke dalam stroma pada dinding kandung kemih.[6] Karsinoma urotelial invasif adalah penyakit yang sangat agresif yang berhubungan dengan perkembangan dan metastasis yang cepat.[7] Insiden karsinoma urotelial invasif kandung kemih meningkat 15% per tahun di Indonesia. Berdasarkan penelitian Perix et al pada tahun 2010- 2014 di Bandung mencatat bahwa karsinoma urotelial invasif kandung kemih merupakan 71,1% dari karsinoma kandung kemih secara keseluruhan.[8] Berdasarkan penelitian Kadir melaporkan bahwa tingkat kelangsungan hidup pada pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih bervariasi tergantung

stadium patologisnya yaitu pasien dengan penyakit stadium I memiliki tingkat kelangsungan hidup lima tahun tertinggi (67,6%). Kelangsungan hidup memburuk secara nyata untuk stadium II (34,3%), stadium III (25,7%) dan stadium IV (12,2%).[9]

Karsinoma urotelial invasif kandung kemih merupakan masalah kesehatan di Indonesia karena sebagian besar datang dengan stadium klinis yang lanjut. Penelitian Abdih di Surabaya pada tahun 2008-2012 melaporkan sebanyak 28,7% pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih datang dengan stadium klinis T3 dan 35,2% dengan stadium klinis T4.[10] Penelitian Supit *et al.*pada tahun 1995-2010 di Jakarta juga melaporkan bahwa sebagian besar kasus karsinoma urotelial invasif kandung kemih di Indonesia merupakan karsinoma urotelial yang telah menginvasi otot.[3] Karsinoma urotelial invasif kandung kemih juga merupakan masalah kesehatan masyarakat yang menantang karena pilihan terapi yang terbatas.[11]

Kemoterapi kombinasi berbasis cisplatin telah disetujui secara luas sebagai pengobatan awal untuk pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih yang telah bermetastasis yang memenuhi syarat cisplatin, namun separuh dari pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih yang telah bermetastasis tidak memenuhi syarat pengobatan cisplatin karena usianya yang lanjut atau adanya penyakit penyerta. Pilihan kemoterapi lain untuk pasien karsinoma urotelial invasif kandung kemih yang tidak memenuhi syarat cisplatin tidak terlalu menunjukkan manfaat dibandingkan kemoterapi berbasis

cisplatin.[12] Kemunculan imunoterapi telah merevolusi pengobatan penyakit karsinoma urotelial invasif kandung kemih stadium lanjut dan metastasis.[13] Imunoterapi dapat mengaktifkan atau meningkatkan aktivasi sistem imunitas tubuh untuk menyerang sel kanker melalui mekanisme alami, yang sebelumnya banyak dihindari selama perkembangan penyakit. Imunoterapi saat ini menjadi salah satu modalitas terapi kanker selain pembedahan, radiasi, dan kemoterapi.[14] Imunoterapi juga dianggap sebagai teknologi yang memberikan harapan. Karsinoma urotelial memiliki tingkat mutasi somatik yang tinggi, tingkat PD-L1 yang tinggi, dan kepadatan limfosit T sitotoksik yang tinggi yang menunjukkan toleransi tumor terhadap sistem imun.[15] *Programmed Cell Death-Ligand* 1 saat ini dikenal sebagai bagian dari mekanisme *immune escape*, yang mengakibatkan terjadinya pertumbuhan sel tumor, proliferasi, dan metastasis.[16]

Programmed cell death- ligand 1 merupakan molekul pengatur sel T yang dapat diekspresikan pada permukaan tumor dan sel imun yang menginfiltrasi tumor. Jalur PD-L1/*Programmed Cell Death*-1 (PD-1) telah terbukti penting dalam perkembangan kanker. *Programmed cell death-ligand* 1 sering ditemukan diekspresikan secara berlebihan pada sel kanker. *Programmed cell death ligand*-1 yang berikatan dengan PD-1 dapat menghambat aktivasi limfosit T sitotoksik untuk menghindari respon imun inang dan mencegah pemusnahan sel tumor oleh limfosit T sitotoksik.[17]

Ekspresi berlebih PD-L1 dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk pada beberapa jenis kanker. Penelitian Yaoan wen *et al.* menunjukkan bahwa ekspresi positif PD-L1 dikaitkan dengan kelangsungan hidup keseluruhan dan kelangsungan hidup bebas penyakit yang lebih buruk pada pasien karsinoma urotelial. Ekspresi PD-L1 positif juga berkorelasi dengan stadium T patologis yang lebih buruk.[18] Peningkatan ekspresi PD-L1 juga berkaitan dengan parameter klinikopatologis karsinoma urotelial yang lebih agresif.[19] Penelitian lain menemukan bahwa ekspresi PD-L1 tidak memiliki korelasi dengan prognosis pada karsinoma urotelial.[18] Penelitian Syaebani *et al*.(2021) juga melaporkan bahwa ekspresi PD-L1 tidak berhubungan dengan invasi otot dan metastasis ke kelenjar getah bening.[20] Penelitian Nabhani *et al.*(2022) juga melaporkan bahwa ekspresi PD-L1 tidak berhubungan dengan stadium patologis.[21] Berdasarkan latar belakang di atas peneliti tertarik untuk menilai ekspresi PD-L1 sekaligus untuk mengetahui hubungannya dengan kedalaman invasi dan *grading* karsinoma urotelial kandung kemih.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Populasi penelitian adalah semua kasus karsinoma urotelial yang telah didiagnosis di laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr. M Djamil Padang januari

2022- Desember 2023. Sampel penelitian adalah kasus karsinoma urotelial yang mempunyai data lengkap meliputi umur, jenis kelamin. Pada 40 sampel yang diambil secara *simple random sampling* dilakukan reevaluasi slaid HE berupa kedalaman invasi dan *grading* tumor. Blok parafin sampel penelitian dipotong ulang untuk dilakukan pewarnaan imunohistokimia dengan antibodi primer Dako PD-L1 22C3 dengan pengenceran 1:50. Metode pewarnaan imunohistokimia yang digunakan adalah *Avidin Biotin Complex* (ABC), yang dilakukan dengan prosedur manual di laboratorium Patologi Anatomik RSUP dr. M Djamil Padang.

Ekspresi PD-L1 diamati dengan mikroskop Cahaya. Ekspresi PD-L1 pada karsinoma urotelial ditentukan dengan menggunakan *Combined Positive Score* (CPS) yaitu jumlah sel tumor, limfosit dan makrofag yang terwarnai PD-L1 dikalikan 100 lalu dibagi jumlah sel tumor yang *viable*. Hasil pemeriksaan dianggap positif jika penghitungan CPS $\geq$ 10. Pewarnaan membran parsial atau komplit dari sel tumor yang *viable* dianggap sebagai terwarnai oleh PD-L1. Setiap pewarnaan membran dan/atau sitoplasma dari limfosit dan makrofag (sel inflamasi mononuklear) di dalam sarang tumor dan/atau stroma pendukung yang berdekatan dianggap sebagai terpulas PD-L1.[22] Pemeriksaan dilakukan dengan aplikasi *Image J* dengan melihat intensitas dan proporsi sel yang terpulas positif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data hasil penelitian diperoleh dari empat puluh sampel kasus karsinoma urotelial kandung kemih yang memenuhi kriteria inklusi di Laboratorium patologi Anatomik RSUP Dr.M. Djamil Padang. Dilakukan reevaluasi slaid untuk menentukan kedalaman invasi dan *grading* (gambar 1), kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia dengan antibodi Dako PD-L1 22C3 (gambar 2).

Pada tabel 1 terdapat hasil analisis univariat berupa gambaran karakteristik klinikopatologik karsinoma urotelial kandung kemih. Penelitian ini mendapatkan kelompok usia terbanyak yaitu 49-56 tahun. Hal ini sesuai dengan data dari GLOBOCAN tahun 2018 yang melaporkan bahwa 90% kasus karsinoma urotelial kandung kemih di Amerika Serikat didiagnosis pada usia 55 tahun.[23] Penelitian Perix *et al* (2017) juga melaporkan bahwa rata-rata usia pasien karsinoma urotelial kandung kemih di Jawa Barat adalah 58,5 tahun.[8] Pasien karsinoma urotelial kandung kemih terbanyak pada penelitian ini adalah laki-laki yaitu 31 kasus (77,5%). Hal ini sejalan dengan data dari GLOBOCAN tahun 2018 yang melaporkan bahwa karsinoma urotelial kandung kemih 4x lebih sering terjadi pada laki-laki dibanding perempuan.[23] Penelitian ini juga sejalan dengan data dari WHO yang melaporkan bahwa insiden karsinoma urotelial kandung kemih pada laki-laki empat kali lebih banyak dibanding perempuan.[6]

Kedalaman invasi terbanyak pada penelitian ini adalah KKKIO yaitu sebanyak 31 kasus (77,5%). Hal ini sejalan dengan penelitian-penelitian di Indonesia namun berbeda dengan penelitian yang dilakukan di luar negeri. Penelitian Syaebani *et al.* (2021) di Yogyakarta melaporkan bahwa sebanyak 67,1% karsinoma urotelial kandung kemih telah menginvasi otot.[20] Hasil penelitian ini juga sejalan dengaan penelitian yang dilakukan oleh Abdih *et al* (2014) di Surabaya yang melaporkan bahwa terdapat sebanyak 85,7% karsinoma urotelial kandung kemih yang telah menginvasi otot.[10] Namun penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian di negara-negara maju. Penelitian Omorphos *et al* (2021) di Inggris melaporkan bahwa hanya 25% penderita karsinoma urotelial kandung kemih yang telah menginvasi otot.[24] Data dari WHO menyebutkan bahwa 70-75% pasien karsinoma urotelial kandung kemih tidak menginvasi otot.[6] Perbedaan tersebut kemungkinan disebabkan oleh tingginya kesadaran terhadap kesehatan, akses terhadap layanan kesehatan yang lebih baik serta tingkat deteksi dini yang lebih tinggi di negara-negara Eropa dan Amerika dibandingkan dengan negara-negara berkembang seperti Indonesia.[10]

Pada penelitian ini didapatkan *grading* yang terbanyak adalah *high grade* yaitu sebanyak 34 kasus (85%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hening *et al* (2021) di Yogyakarta yang melaporkan karsinoma urotelial kandung kemih yang paling banyak ditemukan adalah *high grade* sebanyak 85,71% kasus.[25] Penelitian ini juga sesuai dengan literatur pada klasifikasi WHO 2022 yang menyebutkan bahwa sebagian besar karsinoma urotelial kandung kemih adalah *high grade.*[6] Hal ini kemungkinan bisa dikaitkan dengan salah satu faktor risiko karsinoma urotelial kandung kemih yang sering terjadi pada usia tua, dimana didapatkan akumulasi material genetik yang mengalami penurunan fungsi seiring dengan pertambahan usia khususnya inaktivasi p53. Mutasi TP53 yang mengkode protein supresor tumor p53 sangat penting dalam perkembangan karsinoma urotelial *low grade* menjadi karsinoma urotelial *high grade*.[26]

Pada tabel 2 analisis bivariat terlihat bahwa pada KKKIO paling banyak dengan ekspresi PD-L1 positif (100%). Secara statistik terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan kedalaman invasi karsinoma urotelial (p= 0019). Huang *et al.* (2015) juga melaporkan bahwa peningkatan ekspresi PD-L1 juga berkaitan dengan parameter klinikopatologis karsinoma urotelial kandung kemih yang lebih agresif.[19]

Hal ini dapat dikaitkan dengan literatur yang menyatakan bahwa karsinoma urotelial invasif kandung kemih yang telah mengivasi otot juga mengalami mutasi EGFR.[26] Jalur pensinyalan EGFR memainkan peran penting dalam migrasi dan proliferasi sel tumor. Sinyal EGFR tidak hanya mengatur pertumbuhan dan invasi sel kanker tetapi juga berperan penting

dalam *immune escape* yang dapat meningkatkan regulasi ekspresi PD-L1.[15]

Pada tabel 3 terlihat bahwa bahwa ekpresi PD-L1 yang positif sebesar 13 (100%) pada kasus karsinoma urotelial kandung kemih *high grade* dan pada karsinoma urotelial kandung kemih *low grade* 0 (0%). Hasil uji *Chi-square* diperoleh nilai p=0,152, maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara ekspresi PD-L1 dengan *grading* karsinoma urotelial kandung kemih. Hal ini sejalan dengan penelitian Hening *et al.* (2021) yang melaporkan tidak terdapatnya hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan *grading* karsinoma urotelial kandung kemih.[25]

Walaupun tidak bermakna namun pola hasil penelitian menunjukkan bahwa dengan meningkatnya ekspresi PD-L1 pada karsinoma urotelial kandung kemih maka meningkat pula *grading* karsinoma urotelial kandung kemih. Kemungkinan hal ini terjadi karena pada karsinoma urotelial kandung kemih *high grade* terjadi mutasi TP53. Mutasi TP53 berperan dalam patogenesis karsinoma urotelial kandung kemih ini dapat mempengaruhi ekspresi PD-L1.[26] Ekspresi PD-L1 pada sel tumor dapat berfungsi sebagai indikator agresivitas tumor dan karenanya dapat memprediksi kegunaan imunoterapi. Dengan mengetahui status PD-L1 dapat membantu mengarahkan penggunaan inhibitor PD-L1 karena tumor dengan ekspresi PD-L1 yang meningkat lebih mungkin merespons terapi anti-PD-L1.[21]

Hubungan antara ekspresi PD-L1 dengan kedalaman invasi karsinoma urotelial kandung kemih memiliki implikasi terapeutik. Karsinoma urotelial kandung kemih dengan ekspresi PD-L1 yang positif lebih berespon terhadap terapi anti PD-L1 atau anti PD-1. Oleh karena itu, karsinoma urotelial kandung kemih yang menginvasi otot dapat dipertimbangkan untuk mendapatkan pengobatan imunoterapi.

SIMPULAN

Penelitian *cross sectional* ini memberikan bukti bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dengan kedalaman invasi. Tidak terdapat hubungan antara ekspresi PD-L1 dengan *grading* karsinoma urotelial kandung kemih

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada dukungan finansial dalam penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH (jika ada)

Terima kasih kepada seluruh pihak yang berkontribusi dalam penelitian ini

KONFLIK KEPENTINGAN (jika ada)

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ghate K, Amir E, Kuksis M, et al. PD- L1 expression and clinical outcomes in patients with advanced urothelial carcinoma treated with checkpointinhibitors: A meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2019;76(January):51-56. doi:10.1016/j.ctrv.2019.05.002
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
3. Supit W, Mochtar CA, Santoso RB, Umbas R. Outcomes of radical cystectomy and bladder preservation treatment for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Asian J Surg*. 2014;37(4):184-189. doi:10.1016/j.asjsur.2014.01.010
4. Kanker di Indonesia Tahun 2014 Data Histopatologik. jakarta: Badan Registrasi kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia; 2018.
5. Miyazaki J, Nishiyama H. Epidemiology of urothelial carcinoma. *Int J Urol*. 2017;24(10):730-734. doi:10.1111/iju.13376
6. Williamson SR, Al-Ahmadie HA, Cheng L. WHO Classification of Tumours of The Urinary System and male Genital Organs. 5th edition. Lyon: International Agency for research On cancer (IARC); 2022.
7. Zhou H, Guo CC, Ro JY. *Urinary Bladder Pathology*.; 2021. doi:10.1007/978-3-030-71509-0
8. Perix VK, Suryanti S, Sihombing AT. Five Years Facts of Bladder Cancer at West Java's Top Referral Hospital, in Indonesia. *Althea Med J*. 2017;4(1):94-99. doi:10.15850/amj.v4n1.1028
9. Kadir MNNA, Hairon SM, Yaacob NM, Manan AA, Ali N. Survival and characteristics of bladder cancer: Analysis of the malaysian national cancer registry. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10). doi:10.3390/ijerph18105237
10. Abdih MA, Djatisoesanto W, Hardjowijoto S. Profile of Bladder Transitional Cell Cancer in Soetomo Hospital Surabaya. *Indones J Urol*. 2014;21(2):1-6. doi:10.32421/juri.v21i2.31
11. McConkey DJ, Choi W. Molecular Subtypes of Bladder Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(10):1-7. doi:10.1007/s11912-018-0727-5
12. Kwon WA, Seo HK. Optimizing frontline therapy in advanced urothelial cancer. *Transl Androl Urol*. 2020;9(3):983-985. doi:10.21037/tau.2020.04.03
13. Audisio M, Buttigliero C, Turco F, et al. Metastatic Urothelial Carcinoma: Have We Take the Road to the Personalized Medicine? *Cells*. 2022;11(10):1-9. doi:10.3390/cells11101614
14. Wang DR, Wu XL, Sun YL. Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: response versus non-response. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1). doi:10.1038/s41392-022-01136-2

15. Jiang X, Wang J, Deng X, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1- mediated tumor immune escape. *Mol Cancer*. Published online 2019:1-17.
16. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: A comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):1-18. doi:10.1186/s40425-018-0316-z
17. Eckstein M, Cimadamore A, Hartmann A, et al. PD-L1 assessment in urothelial carcinoma: a practical approach. *Ann Transl Med*. 2019;7(22):690-690. doi:10.21037/atm.2019.10.24
18. Wen Y, Chen Y, Duan X, et al. The clinicopathological and prognostic value of PD-L1 in urothelial carcinoma: a meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2019;19(4):407-416. doi:10.1007/s10238-019-00572-9
19. Huang Y, Zhang SD, McCrudden C, Chan KW, Lin Y, Kwok HF. The prognostic significance of PD-L1 in bladder cancer. Oncol Rep. 2015;33(6):3075-3084. doi:10.3892/or.2015.3933
20. Syaebani M, Rinonce HT, Ferronika P.Mada UG. Ekspresi PD-L1 Pada Karsinoma Urotelial Kandung Kemih: Kajian Berdasarkan Umur, Jenis Kelamin, Invasi Otot dan Metastasis Limfonodi.Universitas gadjah Mada. Published online 2021:0-1.
21. Al Nabhani S, Al Harthy A, Al Riyami M, 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). doi:10.5001/omj.2022.96
22. Wahid S, Miskad UA. Imunologi lebih mudah dipahami. Diandra Primamitra. 2017
23. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel, Switzerland)*. 2020;8(1):1-12. doi:10.3390/medsci8010015
24. Omorphos NP, Carlo J, Piedad P. Guideline of guidelines : Muscle-invasive bladder cancer. 2021;47:71-78. doi:10.5152/tud.2020.20337
25. Dwi AH, Rinonce HT, Ferronika P. Hubungan Ekspresi PD-L1 D dengan Grading Tumor, Indeks Proliferasi, Dan Tumor- Infiltrating Lymphocytes (TILs) Pada Karsinoma Urotelial Kandung Kemih. Universitas Gadjah Mada. Published online 2021:0-2.
26. Zhao M, He X lei, Teng X dong. Understanding the molecular pathogenesis and prognostics of bladder cancer : an overview. 2016;28(1):92-98. doi:10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.05