

ABSTRACT

Background: Melanoma is a malignant skin tumor predicted to increase in both cases and mortality rates. Limited treatment options and resistance to existing therapies contribute to high mortality rates. Melanoma is an immunogenic tumor, making immunotherapy a promising therapeutic agent for melanoma patients. One widely used form of immunotherapy is anti-PD-L1. However, there is currently no valid data on the relationship between PD-L1 expression in primary skin melanoma patients and melanoma prognostic factors. To obtain valid data, we assessed PD-L1 expression using two methods, real-time PCR and immunohistochemistry.

Objective: To investigate the relationship between PD-L1 expression, assessed using mRNA RT-PCR and immunohistochemistry, with tumor size, tumor depth, and tumor-infiltrating lymphocytes (TILs).

Methods: Sixty-three (63) melanoma samples in formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) were retrospectively collected from the Department of Anatomy Pathology at Dr. Sardjito Hospital, Sleman Yogyakarta and dr. Soeradji Tirtonegoro Hospital, Klaten Central Java from 2011-2020. mRNA RT-PCR and immunohistochemistry were performed to determine PD-L1 expression. The relationship between PD-L1 expression, tumor size, tumor depth, and TIL was statistically analyzed using the Chi-square test (STATA software version 16).

Results: The study revealed that using immunohistochemistry PD-L1 showed that there were 45 (71.4%) samples with positive PD-L1 expression, while 18 (28.6%) other samples exhibited negative PD-L1 expression. On the other hand, using the mRNA RT-PCR method, 27 (42.9%) samples expressed upregulated PD-L1, and 36 (57.1%) expressed normoregulated PD-L1. Significant results were found between mRNA RT-PCR PD-L1 expression and TIL ($p=0.03$), but no significance was observed with tumor size ($p=0.21$) and tumor depth ($p=0.12$). PD-L1 expression using immunohistochemistry did not yield significant results for tumor size ($p=0.33$), tumor depth ($p=0.67$), and TIL ($p=0.64$). A significant relationship was found between PD-L1 expression using PCR and IHC.

Conclusion: In this study, PD-L1 showed a significant correlation with TIL using PCR method. PD-L1 expression using both PCR and IHC methods demonstrated a significant relationship. High PD-L1 expression in melanoma patients suggests the potential use of anti-PD-L1 as a next-generation immunotherapy agent for melanoma.

Keywords: Melanoma, PD-L1, PCR, IHC, tumor depth, tumor size, TILs

INTISARI

Latar belakang: Melanoma adalah tumor ganas kulit yang diprediksi akan meningkat baik dalam jumlah kasus maupun tingkat kematian. Terbatasnya pilihan pengobatan dan resistensi terhadap terapi yang sudah ada, berkontribusi terhadap tingginya angka kematian. Melanoma merupakan tumor imunogenik, sehingga menjadikan imunoterapi sebagai agen terapeutik yang menjanjikan untuk pasien melanoma. Salah satu bentuk imunoterapi yang banyak digunakan adalah anti-PD-L1. Namun hingga saat ini belum ada data yang valid tentang hubungan antara ekspresi PD-L1 pada pasien melanoma kulit primer dan faktor prognosis melanoma. Untuk mendapatkan data yang valid, kami menilai ekspresi PD-L1 menggunakan dua metode, yaitu real-time PCR dan imunohistokimia.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara ekspresi PD-L1, yang dinilai menggunakan mRNA RT-PCR dan imunohistokimia, dengan ukuran tumor, kedalaman tumor, dan *tumor infiltrating lymphocytes* (TIL).

Metode: Enam puluh tiga (63) sampel melanoma dalam bentuk blok parafin (FFPE) dikumpulkan secara retrospektif dari Departemen Patologi Anatomi di Rumah Sakit Dr. Sardjito, Sleman, Yogyakarta, dan Rumah Sakit dr. Soeradji Tirtonegoro, Klaten, Jawa Tengah, dari tahun 2011-2020. Pemeriksaan mRNA RT-PCR dan imunohistokimia dilakukan untuk menentukan ekspresi PD-L1. Hubungan antara ekspresi PD-L1, ukuran tumor, kedalaman tumor, dan TIL dianalisis secara statistik menggunakan uji *Chi-square* menggunakan perangkat lunak STATA versi 16.

Hasil: Penelitian ini menunjukkan hasil bahwa ekspresi PD-L1 dengan metode pemeriksaan imunohistokimia ada 45 (71,4%) sampel dengan ekspresi PD-L1 positif, sedangkan 18 (28,6%) sampel lain menunjukkan ekspresi PD-L1 negatif. Di sisi lain, dengan metode pemeriksaan mRNA RT-PCR ada 27 (42,9%) sampel mengekspresikan PD-L1 yang *upregulated*, dan 36 (57,1%) mengekspresikan PD-L1 *normoregulated*. Hasil yang signifikan ditemukan pada hubungan antara ekspresi mRNA RT-PCR PD-L1 dan TIL ($p=0,03$), namun tidak signifikan terhadap ukuran tumor ($p=0,21$) dan kedalaman tumor ($p=0,12$). Ekspresi PD-L1 menggunakan imunohistokimia tidak memberikan hasil yang signifikan dengan ukuran tumor ($p=0,33$), kedalaman tumor ($p=0,67$), dan TIL ($p=0,64$). Hubungan signifikan didapatkan antara ekspresi PD-L1 menggunakan metode pemeriksaan PCR dan IHC.

Kesimpulan: Dalam penelitian ini, PD-L1 menunjukkan hubungan yang signifikan dengan TIL menggunakan metode PCR. Ekspresi PD-L1 menggunakan kedua metode PCR dan IHC menunjukkan hubungan yang signifikan. Ekspresi PD-L1 yang tinggi pada pasien melanoma menunjukkan potensi penggunaan anti-PD-L1 sebagai agen imunoterapi generasi berikutnya untuk melanoma.

Kata Kunci: Melanoma, PD-L1, PCR, IHC, kedalaman tumor, ukuran tumor, TILs