

Peran *Programmed Death-Ligand 1* (Pd-L1) pada Karsinoma Sel Skuamosa Kulit

Bayu Perkasa Rosari,¹
Riesye Arisanty²

¹Program Pendidikan Dokter
Spesialis

²Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia
Jakarta

Penulis korespondensi:
dr. Bayu Perkasa Rosari
dr. Riesye Arisanty, Sp.PA(K)
Department Patologi Anatomi,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Indonesia
Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo
Jl. Salemba Raya No. 6, Jakarta

ABSTRAK

Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) kulit merupakan kanker kulit kedua tersering yang bersifat ganas. Sel punca epidermis yang mengalami mutasi genetik secara bertahap dapat berkembang menjadi KSS kulit invasif dan bermetastasis. Tubuh memiliki sistem imunitas antitumor dengan sel T CD8⁺ yang dapat mengenali antigen tumor dan teraktivasi untuk mengeliminasi sel tumor. *Immune checkpoints* seperti *programmed cell death protein 1* (PD-1) dan ligandnya PD-L1 berfungsi untuk menghindari aktivasi sel T yang berlebihan. Peneliti menemukan adanya ekspresi PD-L1 dengan pemeriksaan imunohistokimia pada KSS kulit. Hal ini mengindikasikan bahwa jaringan PD-L1:PD-1 dimanfaatkan oleh tumor untuk menghindari imunitas tubuh. Pemahaman akan jaringan PD-L1:PD-1 pada patogenesi KSS kulit akan bermanfaat bagi pengembangan imunoterapi. Walaupun pembedahan merupakan modalitas utama terapi, namun pada kondisi tertentu di mana operasi tidak memungkinkan, diperlukan alternatif terapi sistemik seperti imunoterapi. Inhibitor PD-1 cemiplimab telah menunjukkan hasil yang menjanjikan pada KSS kulit lokal lanjutan dan metastatik. Peneliti juga menemukan bahwa ekspresi PD-L1 pada KSS kulit berkorelasi dengan fitur prognosis seperti kasus risiko tinggi, risiko metastasis, dan rekurensi; sehingga pemahaman perihal ekspresi PD-L1 pada KSS kulit akan bermanfaat untuk memperkirakan prognosis pasien.

Kata kunci: Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) kulit, *immune checkpoint*, PD-L1, PD-1

PENDAHULUAN

Karsinoma sel skuamosa (KSS) kulit adalah keganasan keratinosit dengan berbagai derajat diferensiasi sel skuamosa stratum spinosum epidermis. KSS termasuk kanker kulit non-melanositik, dan merupakan jenis kanker kulit kedua tersering.^{1,2} Berdasarkan data Globocan (*Global Cancer Observatory*) tahun 2018, jumlah kasus baru kanker kulit non-melanositik sebanyak 1.042.056 kasus, berada pada peringkat keempat kasus baru kanker di dunia dengan jumlah kematian sebanyak 65.155 orang.³

Data Globocan tahun 2018 menunjukkan insidensi kanker kulit non-melanositik sebanyak 13,9 kasus laki-laki dan 7 kasus wanita per 100.000 orang.³ Angka insidensi ini terus bertambah, dengan kasus metastasis regional memiliki rekurensi antara 28-51% dan kesintasan keseluruhan hanya sekitar 22-59% di Amerika Serikat.^{2,4} Di Asia Tenggara, insidensi KSS kulit sebanyak 13.353 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 5.427 kasus.³ Di RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, pada bulan Juni 2014 sampai Juni 2017 dari 263 kasus kanker kulit, KSS menempati urutan kedua terbanyak sebesar 27,4%.⁵ Berdasarkan data arsip pada tahun 2019, ditemukan sebanyak 31 kasus di RSUPN Cipto Mangunkusumo.

KSS kulit merupakan tumor dengan beban mutasi yang tinggi, dan radiasi sinar ultraviolet menjadi faktor risiko utama untuk patogenesis KSS kulit.⁶ Selain itu, keadaan imunosupresif kronik atau pasien yang *immunocompromised* juga menjadi faktor predisposisi perkembangan KSS kulit.⁶ Histogenesis KSS kulit berkembang dari lesi *in situ* menjadi tumor progresif dengan invasi lebih dalam. Gambaran histopatologik KSS *in situ* yang klasik menunjukkan atipia keratinositik dengan ketebalan penuh. Selain itu, dapat ditemukan infiltrasi limfosit pada area stroma tumor, yang terasosiasi dengan prognosis yang baik.^{7,8} Pemahaman perihal faktor risiko, histogenesis, dan gambaran histopatologik pasien KSS kulit menunjukkan pentingnya peran sistem imun pada perjalanan tumor ini.⁹

Imunitas adaptif yang diperantarai sel T berperan penting dalam proses eliminasi sel tumor. Sel penyaji antigen awalnya mempresentasikan antigen tumor dengan kompleks histokompatibilitas mayor kepada sel T, sehingga sel T mengalami aktivasi menjadi sel T spesifik-antigen dan kemudian menuju lokasi target. *Immune checkpoints* seperti *programmed cell death protein 1* (PD1) dan ligandnya *programmed death ligand 1* (PD-L1) berfungsi untuk menghindar aktivasi sel T yang berlebihan. Namun, mekanisme *immune checkpoints* ini dimanfaatkan tumor untuk menghindari sistem imun, di mana sel tumor juga mengekspresikan PD-L1.¹⁰ Diez IG *et al* menemukan ekspresi PD-L1 positif pada 26% KSS kulit non-metastasis dan 50% KSS kulit yang bermetastasis ($p=0,02$).⁷

Peran sistem imunitas dalam patogenesis serta ekspresi PD-L1 pada KSS kulit menjadi alasan para ahli percaya bahwa tumor ini merupakan kandidat yang baik untuk imunoterapi. Tumor dengan beban mutasi yang tinggi dikenal lebih responsif pada inhibitor *immune checkpoint*. Selain itu, ditemukannya ekspresi PD-L1 yang tinggi menjadi landasan bahwa inhibitor *immune checkpoint* mungkin bermanfaat dalam pengobatan KSS kulit. Pemberian inhibitor PD-1 cemiplimab telah menunjukkan hasil yang baik pada KSS kulit *locally-advanced* dan metastatik.^{2,11} Antibodi monoklonal dengan target protein *immune checkpoint* telah memberikan manfaat klinis pada beberapa tipe kanker lain, seperti melanoma.⁹

Berdasarkan WHO (*World Health Organization*), faktor prediktif prognosis risiko

tinggi yang telah terkonfirmasi untuk untuk karsinoma sel skuamosa kulit adalah ketebalan tumor >2 mm, invasi Clark level IV atau V, invasi perineural, lokasi primer pada telinga atau bibir, dan diferensiasi buruk.¹ PD-L1 ditemukan berkorelasi dengan peningkatan risiko metastasis, rekurensi, diferensiasi buruk, dan invasi perineural.⁷ Penelitian oleh Slater *et al* menemukan ekspresi PD-L1 pada 4 dari 20 KSS kulit berisiko rendah (20%), 14 dari 20 kasus berisiko tinggi (70%), dan pada 5 dari 5 kasus KSS kulit yang bermetastasis (100%).¹² Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi PD-L1 berkorelasi dengan prognosis pasien KSS kulit.

Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk memahami histogenesis KSS kulit secara umum beserta gambaran histopatologi varian KSS kulit, peran jaras PD-L1:PD-1 pada patogenesis KSS kulit, serta untuk pengembangan imunoterapi dan pemahaman prognosis pasien KSS kulit.

KARSINOMA SEL SKUAMOSA KULIT

Karsinoma sel skuamosa (KSS) kulit adalah keganasan keratinosit dengan berbagai derajat diferensiasi sel skuamosa stratum spinosum epidermis. Patogenesis KSS kulit bersifat multifaktorial, namun penelitian menemukan paparan kumulatif radiasi ultraviolet adalah faktor risiko utama. Selain sinar ultraviolet, faktor-faktor lain yang diimplikasikan sebagai etiologi KSS adalah imunosupresi kronis, bentuk-bentuk radiasi lain, karsinogen topikal (seperti arsenik dan tar batu bara), skar luka bakar, inflamasi kronis, traktus sinus, dan infeksi HPV.¹

1. Gambaran Klinis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit

Kebanyakan KSS timbul pada daerah yang terpapar langsung pada sinar matahari, seperti dahi, wajah, leher, dan punggung tangan. Selain itu, dapat juga timbul pada telinga, kulit kepala, dan bibir bawah, terutama pada laki-laki. KSS kulit lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan wanita, serta pada usia lanjut. KSS kulit jarang ditemukan pada anak-anak dan remaja.^{13,14} Penelitian oleh Findik *et al* pada tahun 2019 menemukan KSS kulit paling banyak ditemukan pada usia 60-90 tahun.¹⁵

Lokasi lesi mempengaruhi risiko rekurensi dan metastasis, di mana lesi dengan saluran limfatis menuju kelenjar parotis, yaitu telinga, dahi, dan kulit kepala memiliki angka

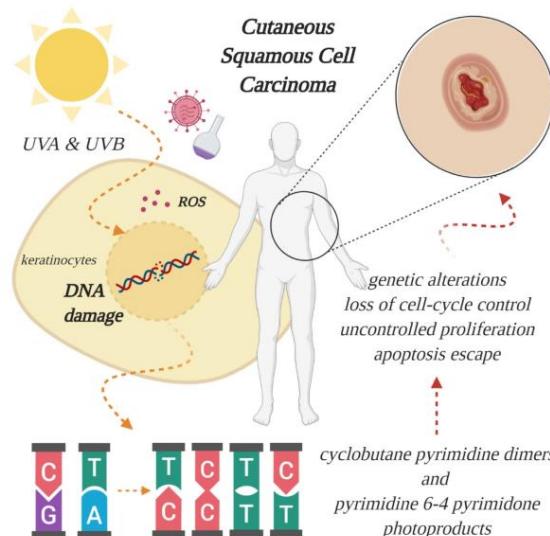
rekurensi dan metastasis antara 10-25%, 2 sampai 3 kali lipat lebih tinggi dari lesi risiko-rendah. KSS kulit yang mengalami rekurensi merupakan indikator prognosis buruk, di mana memiliki angka metastasis mencapai 30-45%. Lesi di kepala dan leher bermetastasis ke parotis dan kelenjar getah bening servikal atas pada 85% kasus. Pada 15% kasus mengalami metastasis jauh ke paru-paru, otak, kulit, dan tulang.¹⁶

KSS *in situ* dapat nampak sebagai lesi hiperkeratotik kasar menyerupai keratosis jinak, dermatosis (seperti psoriasis) atau liken simpleks kronik. Dengan invasi dan pertumbuhan progresif, nodul hiperkeratotik dapat mengalami ulserasi. Varian keratoakantoma dari KSS yang berdiferensiasi baik membentuk lesi berkawah dengan *keratin plugs* sentral. Tumor yang diferensiasinya kurang baik membentuk nodul dan plak bersisik yang irregular dan eritem.¹

2. Patogenesis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit

Mutasi genetik merupakan awal patogenesis KSS kulit. Sinar UV-B secara langsung menginduksi lesi DNA (gangguan ikatan dari dua pirimidin, baik timin atau sitosin, pada untai DNA yang sama). Foton UV-B diabsorpsi dan berujung pada formasi dimer pirimidin siklobutan dan pirimidin 6-4 pimridon, yang jika tidak diperbaiki akan menjadi mutagenik (Gambar 1). Selain radiasi UV, kondisi genetik bawaan (xeroderma pigmentosum, albinisme, epidermolisis bullosa), infeksi *human papillomavirus*, paparan arsenik berat, keadaan imunosupresif kronik (transplantasi organ) atau lesi prekanker (seperti keratosis aktinik) juga dapat menjadi faktor predisposisi perkembangan KSS kulit.⁶

Radiasi UV menyebabkan mutasi genetik, yang umumnya melibatkan gen supresor tumor seperti *TP53*, *NOTCH1*, dan *NOTCH2*. Kebanyakan mutasi *TP53* pada KSS kulit merupakan mutasi transisi basa tunggal sitosin menjadi timin. Mutasi *TP53* menyebabkan sel tumor mampu menghindari apoptosis dan berekspansi secara klonal. Sedangkan *NOTCH* merupakan gen supresor tumor yang berperan sebagai *gatekeeper* dalam karsinogenesis KSS kulit.^{1,17}

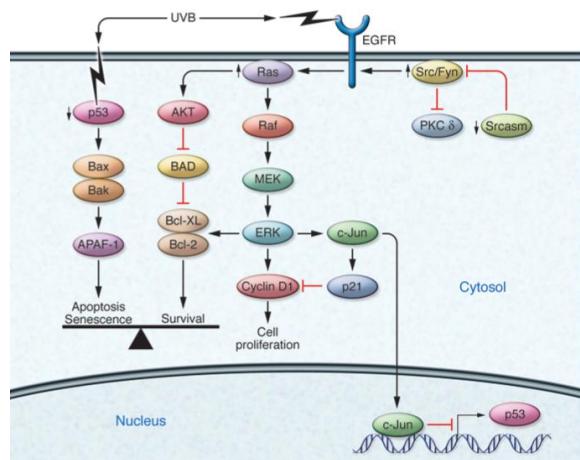


Gambar 1. Efek radiasi ultraviolet pada materi genetik keratinosit epidermal, yang menjadi asal KSS kulit. Absorpsi UV berlebihan menghasilkan stres oksidatif, melalui pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), dan memutus untai ganda, berujung pada ikatan pirimidin dengan kelainan serta alterasi genetik, menghasilkan pembentukan tumor.⁶

Mutasi lainnya yang sering terlibat adalah mutasi *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A* (*CDKN2A*), yang berperan dalam pengaturan siklus sel; *HRAS* dan *KRAS*, di mana ras terlibat dalam transduksi sinyal selular. Usia tua, imunosupresi, dan defek pada epigenom nampaknya berperan pula pada gangguan eliminasi dari prekursor transformasi maligna.^{1,17}

Hasil *genome-wide association study* menemukan sejumlah besar KSS memiliki 11 lokus kerentanan. Dari 11 lokus tersebut, 7 terkait pigmentasi: *MC1R*, *ASIP*, *TYR*, *SLC45A2*, *OCA2*, *IRF4*, dan *BNC2*. Sedangkan 4 lokus lainnya terlibat dalam penghindaran imun tumor, inhibisi apoptosis, dan jaras onkogenik: 11q23.3 (*CADM1*), 2p22.3, 7p21.1 (*AHR*), dan 9q34.3 (*SEC16A*).¹

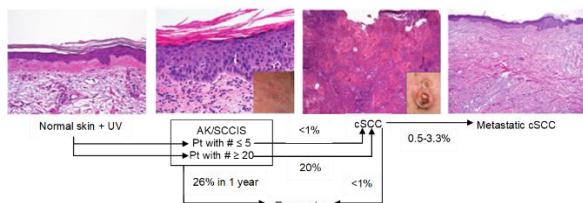
Berbagai mutasi genetik tersebut yang terjadi menyebabkan gangguan persinyalan seluler yang berujung pada karsinogenesis KSS kulit (Gambar 2). Aktivasi aberan dari EGFR dan Fyn (tirosin kinase dari keluarga Src) akan menurunkan level mRNA dan protein p53, yang merupakan gen supresor tumor.¹⁸



Gambar 2. Jaringan persinyalan pembentukan KSS kulit. Mutasi yang disebabkan paparan UV-B menyebabkan gangguan berbagai jaringan seluler.¹⁸

3. Histogenesis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit

KSS kulit kemungkinan berasal dari sel punca epidermal atau folikular. Proses histogenesis terjadi secara bertahap melalui keratosis aktinik atau displasia skuamosa. Lesi kemudian berkembang menjadi KSS *in situ*, dengan gambaran klasik atipia keratinositik pada ketebalan penuh. KSS *in situ* kemudian menjadi tumor progresif dengan invasi lebih dalam dan dapat bermetastasis (Gambar 3 dan 4). Diferensiasi tumor bervariasi, mulai dari baik hingga buruk. Derajat KSS dilakukan berdasarkan diameter lesi, kedalaman invasi, diferensiasi, dan invasi perineural.^{1,18}



Gambar 3. Probabilitas perkembangan lesi neoplastik KSS kulit.¹⁸

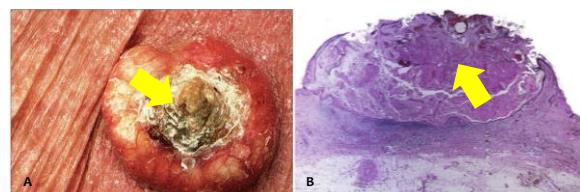


Gambar 4. Gambaran klinis dan histopatologi perkembangan KSS kulit.¹⁸

4. Gambaran Histopatologi Varian KSS Kulit

a. Keratoakantoma

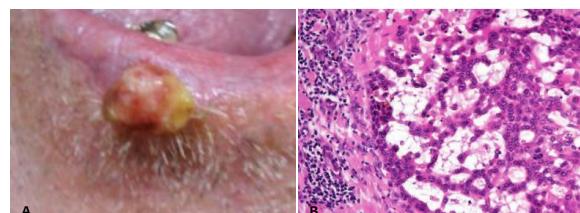
Merupakan tumor skuamoproliferatif dengan pertumbuhan cepat, dan dapat mengalami regresi spontan.¹ Secara klinis, keratoakantoma timbul sebagai papul halus, hemisferik dan membesar cepat dalam hitungan minggu menjadi nodul dengan diameter 1 hingga 2 cm, diskret, bulat atau oval, dengan kawah keratin di tengahnya (*central keratin-filled crater*).¹⁴ Secara mikroskopik, keratoakantoma merupakan lesi eksosendofitik dengan massa invaginasi dari epitel skuamosa berdiferensiasi baik dan berkeratin. Terdapat kawah berisi keratin di sentral yang membesar dengan maturasi dan evolusi lesi. Ciri khas lain adalah pinggir lesi yang masuk ke kawah sentral, seperti gambaran bibir (*lipping*). Pada kebanyakan lesi regresim terdapat kawah berisi keratin yang terbentuk dengan baik.¹³



Gambar 5. Keratoakantoma. A. Gambaran makroskopik: lesi dengan plug keratotik (tanda panah=plug keratotik).¹⁴ B. Gambaran mikroskopik: lesi regresi dengan plug keratin besar (tanda panah=plug keratin).¹³

b. Karsinoma Sel Skuamosa Akantolitik

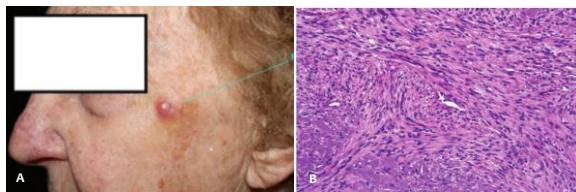
Secara klinis, karsinoma sel skuamosa akantolitik seringkali ulseratif, berbentuk nodular serta muncul sebagian besar pada kepala dan leher.¹⁴ Gambaran mikroskopik varian ini dicirikan dengan gangguan adhesi interselular yang dapat menyebabkan pembentukan ruang pseudoglandular.¹ Pemeriksaan secara seksama dari ‘fokus glandular’ akan menunjukkan bahwa gambaran ini terbentuk karena akantolisik yang nyata.¹⁴



Gambar 6. Karsinoma sel skuamosa akantolitik. A. Gambaran makroskopik.¹⁹ B. Terdapat akantolisik yang terlihat pada sisi kiri tumor yang bercampur dengan diferensiasi skuamosa di sebelah kanan.¹⁴

c. Karsinoma Sel Skuamosa Sel Spindel

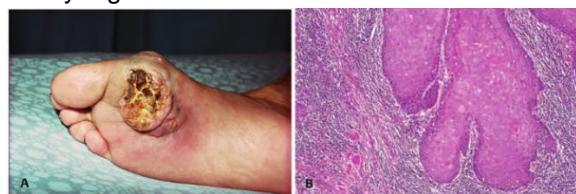
Varian KSS yang berdiferensiasi buruk, tersusun oleh sel tumor spindel dengan kehilangan diferensiasi skuamosa parsial atau komplit.¹ Biasanya muncul sebagai lesi berukuran 1 hingga 2 cm yang diskret dan nodul yang sering kali berulserasi. Secara histologis, varian ini tampak sebagai area sel spindel di dalam daerah tumor skuamosa. Lebih sering, tumor terdiri atas populasi sel spindel pleomorfik yang tidak menunjukkan derivasi epidermal atau diferensiasi skuamosa.¹⁴



Gambar 7. Karsinoma sel skuamosa sel spindel. A. Gambaran makroskopik.²⁰ B. Gambaran mikroskopik: Sel-sel spindel memiliki inti fusiform yang pleomorfik dan hiperkromatik.¹⁴

d. Karsinoma Sel Skuamosa Verukosa

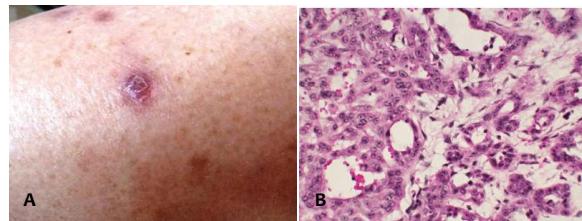
Varian diferensiasi baik dari KSS kulit, dengan karakteristik gambaran arsitektur undulasi.¹ Secara klinis paling sering timbul pada telapak kaki, namun dapat juga timbul pada berbagai tempat lainnya. Tumor timbul sebagai pertumbuhan kutil hiperkeratotik, dapat terbentuk sinus berisi keratin. Gambaran ini sering disebut sebagai *epithelioma cuniculatum* karena kemiripan pertumbuhan tumor dengan sarang kelinci. Secara histologis, varian ini dicirikan dengan komponen eksositik maupun endofitik. Komponen eksositik terdiri atas proses papiler akantotik yang sering kali menunjukkan hiperkeratosis masif dan sering kali parakeratosis, sedangkan komponen endofitik tersusun atas epitel skuamosa berdiferensiasi baik yang tumbuh menembus ke dalam.¹⁴



Gambar 8. Karsinoma Sel Skuamosa Verukosa. A. Gambaran makroskopik: lesi plantar yang tipikal, disebut *carcinoma cuniculatum*, berkutil, berkrusta, dan memiliki saluran sinus. B. Gambaran mikroskopik: Komponen invasif tumor terdiri atas proses bulbo-papillar yang tersusun atas epitel skuamosa dengan diferensiasi baik berkeratin.¹⁴

e. Karsinoma Adenoskuamosa

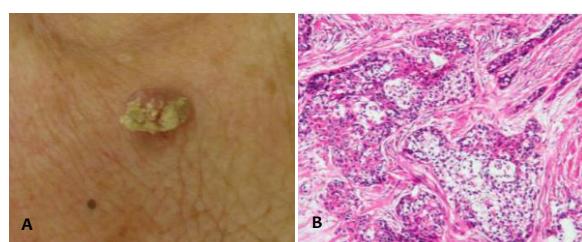
Varian KSS dengan diferensiasi campuran skuamosa dan glandular, serta sifat klinis yang agresif.¹ Secara klinis, timbul sebagai plak yang menimbul berukuran antara 0,5 hingga 6,0 cm pada orang tua tanpa predileksi gender.¹⁴ Secara histologis, tampak sebagai tumor invasif dalam yang terdiri atas pulau-pulau dan untaian karsinoma sel skuamosa dengan struktur glandular mengandung musin.¹³



Gambar 9. Karsinoma adenoskuamosa. A. Gambaran makroskopik.²¹ B. Gambaran mikroskopik: Terdapat rongga-rongga glandular mengandung sedikit musin. Tidak terdapat sel-sel akantotik, yang membedakan lesi ini dari KSS tipe akantotik.¹³

f. Karsinoma Sel Skuamosa Sel Jernih

KSS sel jernih merupakan varian KSS dengan sitoplasma jernih yang berlimpah.¹ Secara klinis timbul kebanyakan pada kepala dan leher. Seringkali ditemukan pada orang tua, terutama laki-laki, dan terasosiasi paparan sinar matahari. Secara histologis tampak sebagai fokus-fokus sel jernih di dalam tumor skuamosa tipikal, namun kadang-kadang sel-sel jernih memenuhi sebagian besar lesi.¹⁴



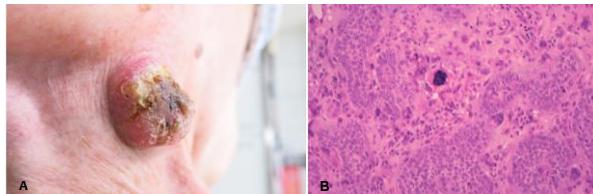
Gambar 10. Karsinoma sel skuamosa sel jernih. A. Gambaran makroskopik.²² B. Gambaran mikroskopik: tumor tersusun atas sel-sel bersakuolasi karena akumulasi glikogen intens.¹⁴

g. Varian Lainnya

Terdiri atas KSS dengan diferensiasi sarkomatoid (karsinosarkoma), karsinoma *lymphoepithelioma-like*, KSS pseudovaskular, KSS dengan sel raksasa *osteoclast-like*.¹

i. Karsinosarkoma

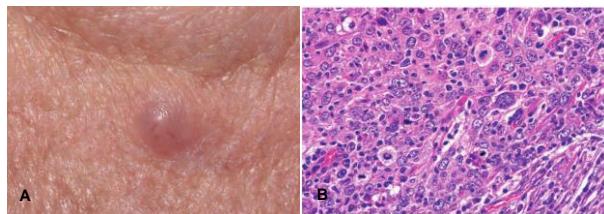
Varian ini berlokasi di kepala pada sekitar 50% kasus, dengan variasi yang signifikan pada ukurannya. Secara histologis, tumor mengandung campuran dari elemen epitelial dan mesenkimal, keduanya bersifat ganas.¹³



Gambar 11. Karsinosarkoma. A. Gambaran makroskopik.²³ B. Gambaran mikroskopik: Tampak pulau-pulau tumor basoskuamosa dan komponen stromal sarkomatosa yang pleomorfik.¹³

ii. Karsinoma kulit *lymphoepithelioma-like*

Secara klinis, tumor ini timbul sebagai nodul soliter pada orang tua, terbanyak pada kepala dan leher. Secara hisiologis, terdiri atas sel epiteloid besar yang kohesif dengan sitoplasma eosinofilik berbatas tidak tegas, mengandung inti vesikular dan nukleolus yang nyata tersusun dalam lobulus, sarang-sarang, pita, dan untaian. Mitosis banyak ditemukan. Terdapat infiltrat limfoplasmositik intens yang terasosiasi dengan sel tumor, terdiri atas campuran populasi sel B dan sel T.¹⁴

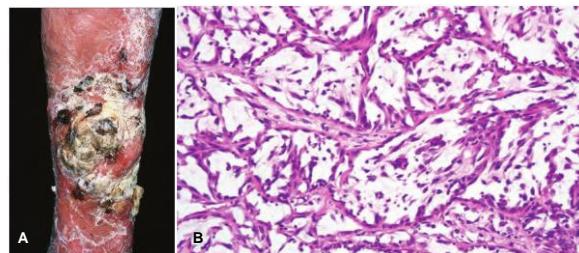


Gambar 12. Karsinoma kulit *lymphoepithelioma-like*. A. Gambaran makroskopik.²⁴ B. Gambaran mikroskopik. Sel tumor memiliki nukleus besar dengan nukleolus yang jelas. Aktivitas mitotik terlihat jelas. Terdapat campuran limfosit dan sel plasma.¹⁴

iii. Karsinoma sel skuamosa pseudovaskular.

Varian ini timbul pada area yang terpapar sinar matahari pada kepala dan leher sebagai nodul diskret, soliter, warna merah muda atau lesi ulseratif.¹⁴ Secara histologis, terdapat akantolisis berat yang disertai pembentukan saluran pseudovaskular dan rongga-rongga kistik dilapisi sel epitel atipik mengandung inti

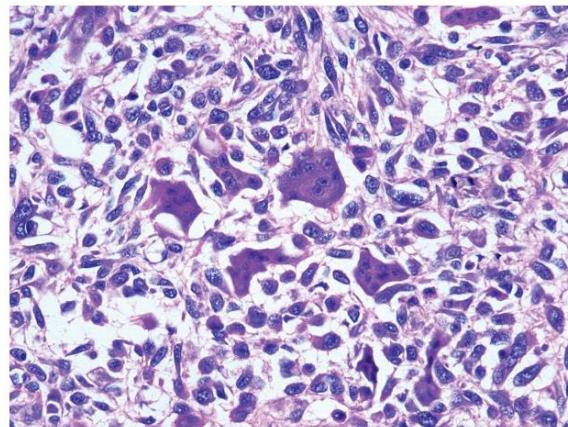
vesikular atau hiperkromatik dan terkadang menunjukkan gambaran *hobnail* (paku sepatu).¹⁴



Gambar 13. Karsinoma sel skuamosa pseudovaskular. A. Gambaran makroskopik. Pasien ini mengidap bulosa epidermolysis distrofik resesif. Tumor timbul pada dasar jaringan parut kulit. B. Gambaran mikroskopik. Rongga-rongga yang dilapisi sel spindel dengan inti vesikular mengandung nukleolus yang jelas.¹⁴

iv. KSS dengan sel raksasa *osteoclast-like*

Pada varian ini, terdapat infiltrasi dermis oleh elemen skuamosa maligna bercampur dengan sel raksasa menyerupai osteoklas.¹



Gambar 14. KSS dengan sel raksasa *osteoclast-like*. Gambaran mikroskopik. Karsinoma sel skuamosa berdiferensiasi buruk yang menunjukkan banyak sel raksasa *osteoclast-like*.²⁵

5. Tata laksana Karsinoma Sel Skuamosa Kulit

a. Operasi

Mayoritas KSS kulit berhasil ditangani dengan pembedahan eksisi. Namun, terdapat kasus-kasus yang sulit ditangani dengan pembedahan saja yaitu pada tumor yang mengalami rekurensi lokal, penyebaran perineural, serta metastasis kelenjar atau metastasis jauh.²⁶

b. Radioterapi

Terapi radiasi dapat dilakukan pada kondisi tertentu di mana operasi tidak memungkinkan, menjadi kontraindikasi, atau tidak disetujui oleh pasien. Beberapa tipe radioterapi dapat digunakan untuk penanganan KSS kulit, termasuk terapi radiasi superfisial, brakiterapi berbasis-isotop, atau radiasi sinar elektron eksternal. Terapi radiasi primer atau adjuvan merupakan pilihan terapi efektif untuk pasien-pasien tertentu dengan KSS kulit, dengan pengendalian tumor dan kosmetik yang baik.²⁶

c. Imunoterapi

Pembedahan merupakan tatalaksana yang menjadi pilihan utama pada KSS kulit, dengan implementasi radioterapi pada keadaan tertentu. Namun, sebagian pasien dengan KSS kulit *locally-advanced* dan telah bermetastasis dapat memperoleh manfaat dari pengobatan sistemik. Jarak persinyalan yang terkait patogenesis KSS kulit menjadi molekul target untuk pengembangan obat penyakit ini. Selain itu peningkatan risiko pada pasien imunosupresi menjadi alasan untuk mengembangkan imunoterapi bagi KSS kulit.⁹

Salah satu jarak persinyalan patogenesis KSS kulit yang menjadi target adalah aksis *programmed death ligand 1* (PD-L1) / *programmed cell death protein 1* (PD1). Aksis ini merupakan salah satu jarak yang dimanfaatkan sel tumor untuk menghindari sistem imun antitumor, dan penelitian telah menemukan ekspresi PD-L1 pada KSS kulit. Hal ini menjadi alasan pengembangan obat baru dengan target jarak tersebut untuk imunoterapi. Obat yang telah dikembangkan antara lain cemiplimab (antibodi monoklonal terhadap PD-1), pembrolizumab (antibodi penghambat PD-1), dan nivolumab (inhibitor PD-1).⁹

3. Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)

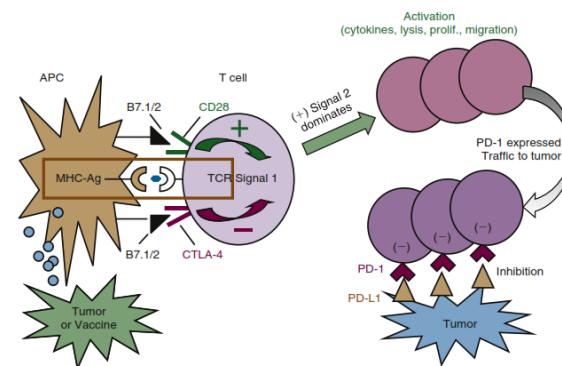
a. Immune Checkpoint pada Kanker

Sel T antigen-spesifik berperan penting dalam proses eliminasi sel tumor. Aktivasi sel T diinisiasi oleh interaksi antara reseptor sel T/*T-cell receptor* (TCR) dengan antigen yang dipresentasikan oleh sel penyaji antigen melalui kompleks histokompatibilitas mayor. Aktivasi sel T naif membutuhkan kostimulasi yang dimediasi oleh ikatan antara CD28 pada permukaan sel T dengan CD80 (B7.1) atau CD86 (B7.2). Kedua sinyal ini akan memicu sel-T untuk berproliferasi, memperoleh

sifat anti-tumor dan pada akhirnya bermigrasi ke jaringan untuk membunuh sel-sel tumor.^{10,27}

Aktivasi sistem imun yang berlebihan dapat mengakibatkan reaksi autoimun, di mana respon imun berkepanjangan dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan normal. Keseimbangan reaksi imun tubuh diregulasi oleh molekul kostimulator dan koinhibitorik, yang disebut *immune checkpoint*. Reseptor *immune checkpoint* yang diekspresikan sel limfosit T antara lain *Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* (CTLA-4) dan *programmed death ligand 1* (PD-L1).^{10,27,28}

CTLA-4 diekspresikan oleh sel T sebagai regulator amplitudo aktivasi awal sel T. CTLA-4 melawan aktivitas reseptor CD28 yang merupakan kostimulator sel-T. Sedangkan peran PD-1 adalah untuk membatasi aktivitas sel T di jaringan perifer dan menghindari reaksi autoimun. Terdapat dua jenis ligan reseptor PD-1, yaitu PD-L1 dan PD-L2. PD-L1 diekspresikan oleh sel pada berbagai jaringan, termasuk oleh sel tumor solid, sedangkan PD-L2 diekspresikan oleh sel dendritik dan makrofag.^{27,29} Jarak PD-L1:PD-1 terlibat dalam regulasi negatif respon imun melalui inhibisi sel T yang telah teraktivasi.¹⁰ (Gambar 15)



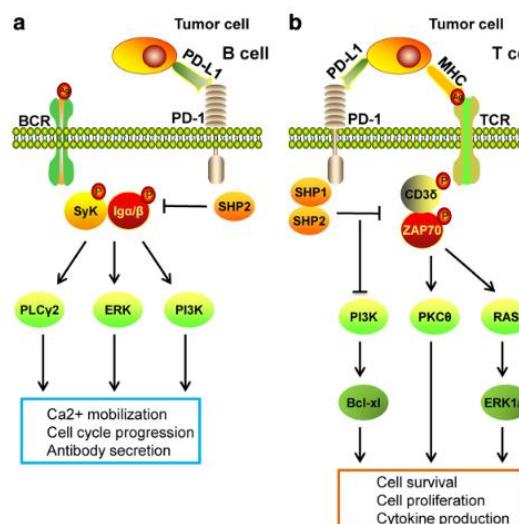
Gambar 15. Checkpoints CTLA-4 dan PD-1 meregulasi elemen berbeda pada respon sel T pada tumor.²⁷

b. Jarak Persinyalan PD-L1:PD-1 sebagai Immune Checkpoint

Jarak PD-L1/PD-1 termasuk komponen *immune checkpoint* tubuh (Gambar 16). Ketika terikat dengan ligan-nya (PD-L1), PD-1 pada sel limfosit T akan terfosforilasi dan merekrut *Src homology region 2 domain-containing phosphatase-1* (SHP-1) dan *Src homology region 2 domain-containing phosphatase-2* (SHP-2). SHP-1 dan SHP-2 akan menurunkan persinyalan PI3K/AKT. Inaktivasi PI3K/AKT akan menurunkan ekspresi

gen Bcl-xL pada sel limfosit T dan mempromosikan apoptosis sel limfosit T, serta menginhibisi sekresi sitokin oleh sel limfosit T. SHP-1 dan SHP-2 juga akan mendefosforilasi molekul persinyalan CD-3δ dan ZAP70. Defosforilasi molekul-molekul ini akan mengakibatkan inhibisi PKCδ yang berujung pada reduksi sekresi sitokin seperti IL-2 oleh sel limfosit T, serta inhibisi jaras persinyalan RAS-ERK1/2 yang berujung pada inhibisi proliferasi limfosit T.³⁰ Kondisi di mana sel limfosit T mengalami inaktivasi dan penurunan fungsi disebut sebagai kondisi anergi.

PD-1 juga dapat menginhibisi aktivasi sel B. Ketika PD-1 terikat PD-L1, SHP-2 akan direkrut dan mendefosforilasi molekul persinyalan SyK dan Igα/β, yang berakibat pada inhibisi molekul PLCγ2, ERK, dan PI3K. Hal ini mengakibatkan gangguan mobilisasi Ca²⁺, stagnasi pertumbuhan sel B, dan inhibisi sekresi antibodi oleh sel B.³⁰



Gambar 16. Persinyalan PD-1 pada sel B dan sel T. a. Pada sel B, ketika PD-1 berikatan dengan PD-L1, SHP-2 direkrut dan mendefosforilasi jaras reseptor sel B (SyK, Igα/β), sehingga mengganggu respon normal reseptor sel B dan menginhibisi persinyalan PLCγ2, ERK, dan PI3K. Hal ini menurunkan stabilitas imunologi dan penghentian siklus sel B dan menyebabkan gangguan mobilisasi Ca²⁺. b. Pada sel T, ketika PD-1 berikatan dengan PD-L1, SHP-1/2 direkrut dan mendefosforilasi transduser sinyal, seperti jaras ZAP70, CD3δ, dan PI3K, mengakibatkan supresi proliferasi sel T dan produksi sitokin.³⁰

Immune checkpoints seperti jaras PD-L1:PD-1 berfungsi untuk menghindari aktivasi imunitas antitumor yang berlebihan. Namun, mekanisme *immune checkpoints* ini

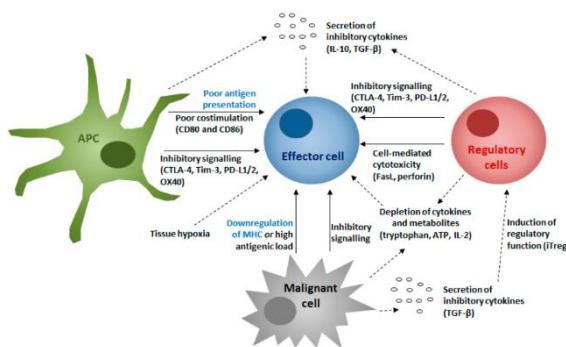
dimanfaatkan oleh sel tumor untuk menghindari sistem imun.¹⁰

c. Peran Sistem Imun pada Karsinoma Sel Skuamosa Kulit

Populasi leukosit bersifat protektif pada perkembangan kanker. Pada pasien imunosupresi, KSS kulit memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi karena terjadi peningkatan potensi rekurensi dan metastasis. Hal ini menunjukkan adanya kaitan antara sistem imun dengan perkembangan penyakit KSS kulit.³¹

Proses deteksi dan eliminasi sel premaligna oleh leukosit disebut *immunosurveillance*. Namun konsep ini telah digantikan oleh konsep yang lebih kompleks yaitu *immunoediting*, yang terdiri dari tahap eliminasi, ekuilibrium, dan escape. Tahap eliminasi merupakan tahap yang ekuivalen dengan konsep *immunosurveillance*. Sedangkan pada tahap ekuilibrium, sistem imun tubuh berupaya mengontrol sel maligna sporadik yang lolos dari penghancuran saat tahap sebelumnya. Namun, tahap ini gagal untuk secara penuh mengeliminasi sel maligna. Pada tahap terakhir yaitu escape, sel-sel maligna terpilih mampu tumbuh di dalam tubuh penjamu, melalui mekanisme penghindaran dan supresi imun atau resistensi pada apoptosis.³¹

Sel T berperan dalam eliminasi sel tumor melalui pengenalan antigen tumor. Aktivasi sel T dipicu oleh penyajian antigen oleh sel penyaji antigen, yang mencetuskan respon sel T. Secara spesifik untuk KSS kulit, respons sel T spesifik-tumor penting untuk pencegahan perkembangan keganasan dan metastasis. Hal ini dimediasi respon sitotoksik via jaras Th1. Berlawanan dengan respon sel T "efektor" adalah populasi sel T regulatorik (Treg). Treg ditemukan pada berbagai tumor, termasuk KSS kulit dan seringkali berkorelasi dengan prognosis yang lebih buruk. Treg yang teraktivasi akan menginhibisi respon efektor/sel T sitotoksik melalui sejumlah mekanisme. Treg mencegah sekresi sitokin dan proliferasi sel efektor, dan pada sel penyaji antigen, Treg menurunkan kualitas presentasi antigen atau mengubah keseimbangan sinyal kostimulator ke arah inhibisi aktivasi efektor.³¹



Gambar 17. Mekanisme yang berkontribusi pada pembersihan tumor oleh sel efektor. APC, *antigen presenting cell* (sel penyaji antigen). *Regulatory cells* merepresentasikan berbagai populasi termasuk Treg. *Effector cell* berasosiasi terutama pada sel T CD8⁺.³¹

d. Peran PD-L1 pada Tumorigenesis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit

Sel punca epidermis yang mengalami mutasi genetik berkembang menjadi KSS kulit melalui proses tumorigenesis yang telah dibahas pada bab sebelumnya. Tubuh memiliki *immunosurveillance* di mana sel T CD8⁺ memegang peranan untuk mengeliminasi sel tumor. Sel T termasuk dalam komponen *tumor microenvironment*, yang berperan dalam respon imunologis antitumor.^{31,32}

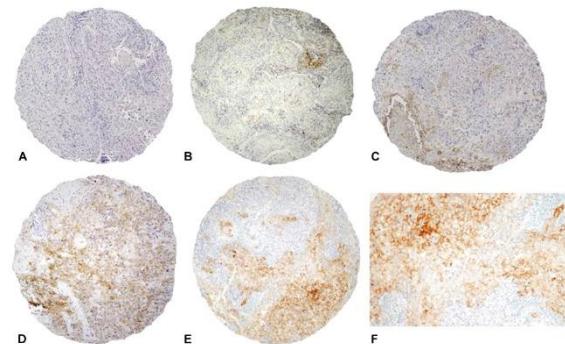
Jaras PD-1/PD-L1 berperan sebagai *immune checkpoint* untuk menjaga toleransi perifer dan mencegah autoimunitas. PD-L1 merupakan protein transmembran, yang diekspresikan pada berbagai sel tumor, termasuk KSS kulit. Interaksi PD-L1 dengan PD-1 pada sel limfosit CD8⁺ sitotoksik mencetuskan sinyal inhibitorik, yang akan mengganggu efek imunitas antitumor dan menyebabkan sel tumor dapat menghindari surveilans imun.⁷ Hal ini disebabkan aktivasi jaras PD-L1:PD-1 mengakibatkan supresi sel T efektor dengan inhibisi proliferasi dan sekresi sitokin oleh sel T, serta mencetuskan apoptosis sel T. Selain itu akan terjadi perekutan sel T regulatorik yang bersifat imunosupresif. Keberadaan PD-L1 pada KSS kulit terasosiasi dengan luaran yang lebih buruk, dan ekspresi PD-1 pada *tumor-infiltrating lymphocytes* (TIL) dapat meningkatkan kejadian metastasis limfatik.^{4,31,32}

e. Kaitan Ekspresi PD-L1 dengan Prognosis Karsinoma Sel Skuamosa Kulit

Berdasarkan WHO, faktor prediktif prognosis risiko tinggi yang telah terkonfirmasi untuk karsinoma sel skuamosa kulit adalah ketebalan tumor >2 mm, invasi Clark level IV

atau V, invasi perineural, lokasi primer pada telinga atau bibir, dan diferensiasi buruk.¹ Level invasi tumor menurut klasifikasi Clark¹⁴ terbagi menjadi level I: lesi *in situ*, terbatas pada epidermis; level II: invasi papila dermis; level III: lesi mengisi papila dermis, namun tidak mencapai lapisan retikular dermis; level IV: invasi retikular dermis; dan level V: invasi jaringan subkutan. Ekspresi positif PD-L1 pada sel tumor terasosiasi signifikan dengan fitur klinikopatologik seperti diferensiasi tumor yang buruk, pertumbuhan desmoplastik, inflamasi berat, dan level tinggi dari *tumor budding*.³³

García-Pedrero *et al*³³ mengevaluasi pulasan PD-L1 pada pasien KSS kulit yang berlokasi di kepala dan leher, dengan menilai ekspresinya pada membran sel tumor (Gambar 18). Penelitian ini menetapkan skor *cut-off* untuk ekspresi PD-L1 $\geq 25\%$ dari sel tumor yang diwarnai secara positif. Temuan ini menunjukkan bahwa ekspresi tumor PD-L1 dapat memprediksi peningkatan risiko metastasis pada pasien dengan KSS kulit. Selain itu juga terdapat perbedaan yang mencolok antara metastasis *kelenjar-free survival rates* pada pasien yang positif PD-L1 dibandingkan pasien yang negatif PD-L1, yaitu 15,4% berbanding 58,6%. Sedangkan untuk *overall survival* adalah sebesar 74,5% pada kelompok PD-L1—negatif dan 52,7% pada kelompok PD-L1—positif.



Gambar 18. Analisis imunohistokimia dari ekspresi PD-L1 tumor pada spesimen KSS kulit. Level ekspresi PD-L1: negatif (<1% sel terpulas) (A), sangat rendah ($\geq 1\%$ hingga <10% sel terpulas) (B), rendah ($\geq 10\%$ hingga <25% sel terpulas) (C), sedang ($\geq 25\%$ hingga <50% sel terpulas) (D), dan tinggi ($\geq 50\%$ sel terpulas) (E dan F). (Pewarnaan hematoksilin-eosin dan PD-L1; magnifikasi: A-E, x20; F, x40).³³

Amoils *et al*⁴ meneliti ekspresi PD-L1 pada sel tumor KSS kulit yang berlokasi di kepala dan leher. Penelitian ini menilai pulasan derajat 2 ($\geq 10\%$ hingga 25% terpulas) dan 3

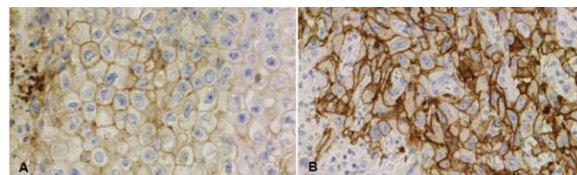
(>25% terpulas) sebagai derajat tinggi. PD-L1 terpulas derajat tinggi pada 15 dari 19 tumor dengan rekurensi regional ($p = 0,02$), yang menandakan bahwa ekspresi PD-L1 derajat tinggi terasosiasi dengan rekurensi regional.

Diez IG *et al*⁷ menginterpretasikan hasil pulasan PD-L1 sebagai positif jika sel tumor terpulas $\geq 1\%$. Ekspresi PD-L1 didapatkan positif pada 26% KSS kulit non-metastasis dan 50% pada KSS kulit yang bermetastasis ($p = 0,02$). PD-L1 terasosiasi dengan peningkatan risiko metastasis, serta dengan rekurensi, diferensiasi buruk, dan invasi perineural.

Varki *et al*³⁴ membandingkan ekspresi PD-L1 pada pasien KSS kulit yang imunokompeten dan mengalami imunosupresi. Pasien dengan imunosupresi yang diteliti berjumlah 24 orang terdiri atas 8 orang HIV positif, dan 16 orang karena sebab lainnya (pasien transplantasi organ, leukemia limfositik kronis, dan *inflammatory bowel disease* dalam pengobatan imunosupresan). Peneliti mendefinisikan ekspresi PD-L1 sebagai positif jika sel tumor terpulas >5%. Ekspresi PD-L1 positif pada 26% pasien imunokompeten dan 21% pasien imunosupresi. Pada pasien imunosupresi karena HIV-positif didapatkan 0% positif ekspresi PD-L1, sedangkan pada pasien imunosupresi karena sebab lainnya didapatkan 31% positif ekspresi PD-L1. Peneliti membuat hipotesis hal ini terjadi karena sel T CD8⁺ tidak mampu memproduksi interferon-γ (IFN-γ), yang berakibat tidak diekspresikannya PD-L1 pada tumor. Penelitian menunjukkan bahwa *upregulation* PD-L1 bergantung pada limfosit CD8⁺ yang mensekresikan IFN-γ. IFN-γ berikatan dengan reseptor dan mengaktifkan jalur persinyalan JAK/STAT, yang berakibat pada ekspresi serta aktivasi IRF-1 dan CD274, lalu menginduksi ekspresi PD-L1 pada sel tumor. Penelitian ini menunjukkan bahwa status imunitas pasien berpengaruh pada ekspresi PD-L1 oleh sel tumor KSS kulit.³⁵

Slater *et al*¹² menilai ekspresi PD-L1 pada membran di mana pulasan <1% dianggap negatif, 1-49% dianggap ekspresi rendah, dan $\geq 50\%$ dianggap ekspresi tinggi (Gambar 19). Ekspresi PD-L1 ditemukan pada 4 dari 20 tumor berisiko rendah (20%), semua dengan ekspresi rendah. Sedangkan pada tumor berisiko tinggi, ekspresi PD-L1 ditemukan pada 14 dari 20 kasus (70%), di mana 12 menunjukkan ekspresi rendah dan 2 ekspresi tinggi. Sedangkan 5 dari 5 kasus KSS kulit yang bermetastasis (100%) semua menunjukkan ekspresi PD-L1, di mana 3

menunjukkan ekspresi rendah dan 2 menunjukkan ekspresi tinggi. Temuan ini menunjukkan adanya korelasi ekspresi PD-L1 dengan risiko metastasis KSS kulit, dan terasosiasi dengan prognosis yang buruk.



Gambar 19. Gambar pulasan PD-L1 pada membran sel tumor. A. Ekspresi rendah. B. Ekspresi tinggi.¹²

Variasi antar penelitian dalam penilaian tingkat ekspresi dan nilai *cut-off* PD-L1 menunjukkan belum adanya konsensus untuk nilai optimal penilaian ekspresi PD-L1.

f. Peran PD-L1 pada Tatalaksana Karsinoma Sel Skuamosa Kulit

Ekspresi PD-L1 oleh sel tumor pada berbagai macam kanker berhubungan dengan prognosis yang buruk, namun memberikan respon klinik yang lebih baik bila diberi terapi anti-PD-1/PD-L1.⁷ Pemberian antibodi monoklonal terhadap PD-1 dapat menghambat jalur *immune checkpoint* PD-1 dan meningkatkan respon antitumor sel T.³²

Menarget protein *immune checkpoint* dengan antibodi monoklonal telah memberikan manfaat klinis pada beberapa tipe kanker, seperti melanoma. Tumor yang telah berkembang memiliki komponen sel neoplastik dan *tumor microenvironment*. Komponen *tumor microenvironment* dapat dimodulasi untuk menghancurkan sel neoplastik. Kebanyakan inhibitor *immune checkpoint* ditujukan pada limfosit (termasuk komponen *tumor microenvironment*), untuk meningkatkan respon imun.⁹

KSS kulit memiliki beban mutasi yang tinggi, dan tumor dengan beban mutasi tinggi dikenal lebih responsif pada imunoterapi, termasuk pengobatan dengan inhibitor *immune checkpoint*. Selain itu, risiko tinggi pasien *immunocompromised* untuk mengalami KSS kulit mengindikasikan pentingnya sistem imun pada perjalanan tumor ini.⁹

Pengobatan imunoterapi pertama untuk KSS kulit yang telah disetujui FDA (*Food and Drug Administration*) adalah cemiplimab (inhibitor PD-1), yang diberikan untuk pasien yang tidak dapat menjalani pembedahan atau radioterapi karena kasus sudah lanjut (*locally-*

advanced) atau bermetastasis. Hasil yang baik ditunjukan oleh pasien KSS kulit pada obat ini di mana sebanyak 50% memberi respon secara keseluruhan dan 57% memberi respon yang bertahan lebih dari 6 bulan. Efek samping yang dialami antara lain diare (27%), lelah (24%), mual (17%), konstipasi (15%), dan ruam kulit (15%). Hipotiroidisme, peningkatan enzim ALT, dan pneumonitis didapatkan pada 8% pasien. Efek samping terkait-imun yang berat secara umum ditatalaksana dengan pemberian kortikosteroid sistemik.²

Inhibitor PD-1 lainnya, pembrolizumab dan nivolumab, sedang diteliti untuk pengobatan KSS kulit. Pembrolizumab dan nivolumab telah disetujui oleh FDA untuk pengobatan melanoma yang tidak dapat dioperasi atau bermetastasis, namun masih menunggu persetujuan untuk pengobatan KSS kulit. Mengingat kemiripan antar inhibitor PD-1, besar kemungkinan obat ini juga akan efektif terhadap KSS kulit.

RINGKASAN

KSS kulit merupakan suatu keganasan kulit dengan angka insidensi yang semakin meningkat, dengan angka rekurensi yang cukup tinggi pada kasus metastatik. Etiologi KSS kulit adalah mutasi genetik pada sel punca epidermal, yang akan berkembang melalui proses bertahap menjadi KSS kulit. Salah satu mekanisme pertahanan tubuh pada tumor adalah dengan *immunosurveillance*, di mana sel T CD8⁺ mengenali antigen tumor dan teraktivasi untuk mengeliminasi tumor. *Immune checkpoints* seperti *programmed cell death protein 1* (PD1) dan ligandnya PD-L1 berfungsi untuk menghindari aktivasi sel T yang berlebihan. Namun, mekanisme *immune checkpoints* ini dimanfaatkan tumor untuk menghindari imunitas antitumor, termasuk oleh KSS kulit. Melalui *immune evasion*, sel prekursor tumor dapat lolos dari imunitas tubuh dan berkembang menjadi KSS kulit dengan berbagai varian histopatologik.

Pembedahan merupakan tatalaksana utama pada KSS kulit, dengan implementasi radioterapi pada keadaan tertentu. Namun pada kondisi tertentu operasi tidak memungkinkan untuk dilakukan, yaitu saat terdapat kontraindikasi, tidak disetujui oleh pasien, serta pada kasus KSS kulit *locally-advanced* atau telah bermetastasis. Hal ini berimplikasi perlunya dikembangkan alternatif pengobatan sistemik.

Perlunya alternatif pengobatan serta ditemukannya peran jaras PD-L1:PD-1 dalam patogenesis KSS kulit, menjadi landasan dikembangkannya imunoterapi. Selain itu, penemuan peneliti mengenai korelasi ekspresi PD-L1 dengan KSS kulit risiko tinggi, peningkatan risiko metastasis dan rekurensi mengindikasikan bahwa ekspresi PD-L1 memiliki implikasi pada prognosis pasien KSS kulit.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih saya haturkan kepada kedua pembimbing saya, dr. Riesye Arisanty, Sp.PA(K) dan Dr. Dra. Puspita Eka Wuyung, MS yang telah meluangkan waktunya dan membimbing saya hingga tinjauan pustaka ini selesai. Terima kasih juga saya ucapan kepada teman sejawat Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomik FKUI atas segala bentuk dukungan dan masukan selama proses pembuatan tinjauan pustaka ini. Semoga tinjauan pustaka ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

DAFTAR PUSTAKA

1. Murphy, G.F.; Beer, T.W.; Cerio, R.; Kao, G.F.; Nagore, E.; Pulitzer MP. Squamous cell carcinoma. In: E. Elder, David; Massi, Daniela; A. Scolyer, Richard; Willemze R, editor. WHO Classification of Skin Tumours. Lyon Cedex: IARC; 2018. p. 35–45.
2. Patel R, Chang ALS. Immune checkpoint inhibitors for treating advanced cutaneous squamous cell carcinoma. Am J Clin Dermatol. 2019;20(4):477–82.
3. Organization WH. Non-melanoma skin cancer [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 11]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/17-Non-melanoma-skin-cancer-factsheet.pdf>
4. Amoils M, Kim J, Lee C, Sunwoo JB, Colevas AD, Aasi SZ, et al. PD-L1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in high-risk and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. Otolaryngol - Head Neck Surg (United States). 2019;160(1):93–9.
5. Wibawa LP, Andardewi MF, Ade Krisanti I, Arisanty R. The epidemiology of skin cancer at Dr. Cipto Mangunkusumo National Central General Hospital from 2014 to 2017. J Gen Dermatology Venereol Indones.

- 2019;4(1):11–6.
6. Lazar AD, Dinescu S, Costache M. Deciphering the molecular landscape of cutaneous squamous cell carcinoma for better diagnosis and treatment. *J Clin Med.* 2020;9(7):2228.
 7. García-Díez I, Hernández-Ruiz E, Andrades E, Gimeno J, Ferrández-Pulido C, Yébenes M, et al. PD-L1 expression is increased in metastasizing squamous cell carcinomas and their metastases. *Am J Dermatopathol.* 2018;40(9):647–54.
 8. Xu Q, Wang C, Yuan X, Feng Z, Han Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Transl Oncol [Internet].* 2017;10(1):10–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2016.10.005>
 9. Corchado-Cobos R, García-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada J, Cañuelo J. Cutaneous squamous cell carcinoma: From biology to therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8).
 10. Lei Q, Wang D, Sun K, Wang L, Zhang Y. Resistance mechanisms of anti-PD1/PDL1 therapy in solid tumors. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8(July).
 11. Gellrich FF, Beissert S, Eigenthaler T, Stock E, Gutzmer R, Meier F. Medical treatment of advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. 2019;33:38–43.
 12. Slater NA, Googe PB. PD-L1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma correlates with risk of metastasis. *J Cutan Pathol.* 2016;43(8):663–70.
 13. Patterson JW. *Weedon's skin pathology.* 4th ed. China: Churchill Livingstone; 2016. 1217 p.
 14. Eduardo C, Brenn T, Lazar A, Billings S. *McKee's pathology of the skin with clinical correlations.* 5th ed. China: Elsevier; 2020.
 15. Findik S, Uyanık O, Altuntaş M, Altuntaş Z. Epidemiological and localization characteristics of non-melanoma skin cancers: retrospective analysis of 400 cases. *Turk Plast Rekonstruktif ve Estet Cerrahi Derg.* 2019;27(1):19–22.
 16. Major A, Anderson M. Not just skin deep: distant metastases from cutaneous squamous cell carcinoma. *Am J Med.* 2017;130(8):e327–8.
 17. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2018;78(2):237–47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.059>
 18. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. 2012;
 19. Sabater Marco V, Garcia Rabasco A, Martorell Cebollada M, Botella Estrada R. Acantholytic squamous cell carcinoma arising in actinic keratoacanthoma: two cases with e-cadherin expression supporting a potentially different prognosis [Internet]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699885515000914>
 20. Inskip M, Pinczewski J. Cutaneous spindle cell squamous cell carcinoma of the lateral cheek in an 87 year old woman – a case report with histopathology and dermatoscopy. 2016;4:1–3.
 21. Caputo V, Rongioletti F. Adenosquamous carcinoma [Internet]. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-2023-5_4
 22. Perlis C. Squamous cell carcinoma of the skin [Internet]. Available from: <https://www.dermatologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/dermatology/squamous-cell-carcinoma-of-the-skin-2/>
 23. Wollina U, Koch A, Schönlebe J, Tchernev G. Carcinosarcoma of skin (sarcomatoid carcinoma) - a rare non-melanoma skin cancer (case review). *Georgian Med News.* 2017;(263):7–10.
 24. Oliveira CC, Nóbrega VC, Marques MEA. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin [Internet]. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962018000200256&script=sci_arttext
 25. Beer TW. Squamous cell carcinoma with osteoclast-like giant cells: 2 cases misdiagnosed as atypical fibroxanthoma. *Am J Dermatopathol.* 2010;32(4):408–9.
 26. Alam M, Armstrong A, Baum C, Bordeaux S, Brown M, Busam KJ, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. 2019;78(3):560–78.
 27. Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Gray JW, Thompson CB. *The molecular basis of cancer.* 4th ed. *The Molecular Basis of Cancer.* Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2015.

28. Huang C, Zhu HX, Yao Y, Bian ZH, Zheng YJ, Li L, et al. Immune checkpoint molecules. Possible future therapeutic implications in autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2019;104(August):102333.
29. Jiao Q, Liu C, Li W, Li W, Fang F, Qian Q, et al. Programmed death-1 ligands 1 and 2 expression in cutaneous squamous cell carcinoma and their relationship with tumour-infiltrating dendritic cells. *Clin Exp Immunol.* 2017;188(3):420–9.
30. Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Ge J, Xiang B, et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Mol Cancer.* 2019;18(1):1–17.
31. Bottomley MJ, Thomson J, Harwood C, Leigh I. The role of the immune system in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8).
32. Gambichler T, Gnielka M, Rüddel I, Stockfleth E. Expression of PD-L1 in keratoacanthoma and different stages of progression in cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(9):1199–204.
33. García-Pedrero JM, Martínez-Camblor P, Diaz-Coto S, Munguia-Calzada P, Vallina-Alvarez A, Vazquez-Lopez F, et al. Tumor programmed cell death ligand 1 expression correlates with nodal metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(3):527–33.
34. Varki V, Ioffe OB, Bentzen SM, Heath J, Cellini A, Feliciano J, et al. PD-L1, B7-H3, and PD-1 expression in immunocompetent vs. immunosuppressed patients with cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother [Internet].* 2018;67(5):805–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-018-2138-8>
35. Qian J, Wang C, Wang B, Yang J, Wang Y, Luo F, et al. The IFN-γ/PD-L1 axis between t cells and tumor microenvironment: hints for glioma anti-PD-1/PD-L1 therapy. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):1–13.