



Artikel Penelitian

HUBUNGAN EKSPRESI PD-L1 DAN DENSITAS TILS PADA SUBTIPE KARSINOMA OVARIUM

CORRELATION OF PD-L1 EXPRESSION AND TILS DENSITY IN OVARIAN CARCINOMA SUBTYPES

Sayed Muhammad Kadri,^{a*} Causa Trisna Mariedina,^a Betty,^a Lidya Imelda Laksmi,^a Nadjib Dahlan Lubis^a

^a Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Jl. Universitas No.1, Medan, 20155, Indonesia

Histori Artikel

Diterima:
18 Mei 2025

Revisi:
23 Mei 2025

Terbit:
01 Juli 2025

Kata Kunci

PD-L1, TILs,
karsinoma ovarium,
imunohistokimia

Keywords

PD-L1, TILs, ovarium
carcinoma,
immunohistochemistry

*Korespondensi

Email:
patologianatomik@usu
.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: PD-L1 dan TILs merupakan komponen utama dalam mikrolingkungan tumor yang berperan penting dalam regulasi respons imun terhadap karsinoma ovarium. Hubungan antara keduanya masih jarang dikaji, khususnya pada berbagai sub tipe histopatologi. Tujuan: Menilai hubungan antara ekspresi PD-L1 dan densitas TILs pada beberapa sub tipe karsinoma ovarium. Metode: Penelitian cross-sectional analitik pada 40 kasus karsinoma ovarium menggunakan pewarnaan imunohistokimia. Ekspresi PD-L1 dan densitas TILs dianalisis pada area intratumoral dan stromal. Uji korelasi Somers' D digunakan untuk menilai hubungan antar variabel. Hasil: Mayoritas pasien berusia 40–50 tahun dan berada pada stadium klinis I, dengan sub tipe terbanyak adalah serous carcinoma. Densitas TILs intratumoral dan stromal sebagian besar tergolong rendah (77,5% dan 72,5%). Ekspresi PD-L1 intratumoral positif ditemukan pada 5% kasus, sedangkan ekspresi PD-L1 stromal tidak ditemukan. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi PD-L1 dan densitas TILs, baik secara keseluruhan maupun berdasarkan sub tipe. Kesimpulan: Tidak ditemukan korelasi signifikan antara ekspresi PD-L1 dan densitas TILs pada sub tipe karsinoma ovarium. Variasi pola ekspresi antar sub tipe mencerminkan heterogenitas imun tumor, sehingga diperlukan evaluasi terpisah PD-L1 dan TILs sebagai biomarker serta pendekatan individualisasi dalam terapi imun.

ABSTRACT

Background: PD-L1 and TILs are key components of the tumor microenvironment that play important roles in modulating immune responses against ovarian carcinoma. The relationship between the two remains understudied, especially across different histopathological subtypes. Objective: To analyze the correlation between PD-L1 expression and TILs density in various subtypes of ovarian carcinoma. Methods: A cross-sectional analytical study was conducted on 40 ovarian carcinoma cases using immunohistochemical staining. PD-L1 expression and TILs density were evaluated in both intratumoral and stromal compartments. The Somers' D correlation test was used to assess the relationship between variables. Results: Most patients were aged 40–50 years and presented with clinical stage I disease. The most common histopathological subtype was serous carcinoma. Intratumoral and stromal TILs densities were predominantly low (77.5% and 72.5%, respectively). Positive intratumoral PD-L1 expression was found in 5% of cases, while no stromal PD-L1 expression was observed. No statistically significant correlation was found between PD-L1 expression and TILs density, either overall or by histopathological subtype. Conclusion: There was no significant correlation between PD-L1 expression and TILs density in the subtypes of ovarian carcinoma analyzed. The variability in expression patterns may reflect immune microenvironment heterogeneity, highlighting the need for independent evaluation of PD-L1 and TILs as immune biomarkers and for individualized approaches in immunotherapy development.

DOI: <https://doi.org/10.30743/stm.v8i2.926>



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PENDAHULUAN

Kanker ovarium merupakan salah satu neoplasma ginekologik ganas yang paling mematikan, dengan tingkat kematian yang tinggi dibandingkan kanker ginekologi lainnya. Meskipun insidennya lebih rendah dibandingkan kanker payudara, kanker ovarium memiliki prognosis yang jauh lebih buruk dan menyebabkan kematian tiga kali lebih banyak. Secara global, beban kanker ovarium diprediksi akan meningkat secara signifikan, dengan estimasi peningkatan angka kematian sebesar 47% pada tahun 2040.^{1,2,3} Hal ini terutama disebabkan oleh tidak spesifiknya gejala awal, ketiadaan program skrining yang efektif, serta belum adanya penanda diagnostik dini yang akurat.

Dalam dekade terakhir, pendekatan imunologis terhadap kanker, termasuk imunoterapi berbasis *immune checkpoint inhibitors*, telah menjadi perhatian utama dalam pengobatan kanker. Salah satu target utama dalam terapi ini adalah jalur PD-1/PD-L1.⁴ *Programmed death-ligand 1* (PD-L1) adalah molekul yang diekspresikan oleh sel tumor maupun sel imun di lingkungan mikro tumor, yang berfungsi menekan aktivasi limfosit T dan memungkinkan tumor menghindari respons imun adaptif.

Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) adalah sel imun, terutama limfosit T, yang bermigrasi ke dalam jaringan tumor. Kehadiran TILs, terutama subset CD8+, diketahui berkorelasi dengan respon imun antitumor yang efektif. Kombinasi antara ekspresi PD-L1 dan infiltrasi TILs saat ini dianggap sebagai indikator penting dalam memprediksi respon

terhadap terapi imun dan status imunologis tumor.⁵

Namun, studi mengenai hubungan antara ekspresi PD-L1 dan densitas TILs pada karsinoma ovarium masih terbatas, dan hasil yang diperoleh bersifat heterogen. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hubungan tersebut dapat bervariasi bergantung pada sub tipe histopatologi karsinoma ovarium, status mutasi genetik, serta heterogenitas dari mikro lingkungan imun tumor.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan pendekatan *cross-sectional*, menggunakan blok parafin dari kasus karsinoma ovarium yang telah didiagnosis secara histopatologis selama 3 tahun terakhir (2022-2024). Jumlah sampel dalam penelitian ini sebanyak 40 kasus, yang memenuhi kriteria inklusi berupa jaringan tumor ovarium dengan diagnosis pasti karsinoma epitelial dan kondisi jaringan yang masih layak untuk evaluasi imunohistokimia.

Variabel yang dinilai dalam penelitian ini meliputi usia, stadium klinis, dan sub tipe karsinoma ovarium (*serous*, *endometrioid*, *mucinous*, dan *clear cell carcinoma*), densitas *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) pada kompartemen *intratumoral* dan *stromal*, serta ekspresi PD-L1 pada kedua kompartemen tersebut. Sub tipe histologis ditentukan berdasarkan kriteria WHO *Classification of Female Genital Tumours* edisi ke-5 tahun 2020.

Pewarnaan imunohistokimia dilakukan menggunakan protein PD-L1 secara imunohistokimia menggunakan *Elabscience*[®] E-AB-92367 *Polyclonal Antibody* dengan

pengenceran 1:100. Ekspresi PD-L1 dievaluasi berdasarkan pewarnaan membran pada sel tumor dan sel imun (limfosit, makrofag) baik di *intratumoral* maupun *stromal*, serta diklasifikasikan ke dalam kategori positif *low* (CPS = 1-9) & positif *high* (CPS $\geq$ 10) dan negatif (CPS <1) berdasarkan proporsi sel yang menunjukkan ekspresi membran berwarna coklat. Area nekrosis dan artefak tidak termasuk dalam penilaian ini. Jaringan tonsil digunakan sebagai kontrol positif. Penilaian menggunakan metode *Combined positive Score* (CPS).

$$\text{CPS} = \frac{\text{Jumlah sel positif PD-L1}}{(\text{Total number of PD-L1-positive}) + (\text{PD-L1 negative cell (tumor cells)})} \times 100$$

Densitas TILs dinilai secara morfologis pada hematoxilin eosin (HE) dan dikategorikan menjadi *high* ($\geq$ 50%) dan *low* (<50%) , baik untuk TILs *intratumoral* maupun *stromal*, berdasarkan pedoman internasional (*International TILs Working Group*) yang disesuaikan untuk ovarium.

Data dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik. Uji Somers' D digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara ekspresi PD-L1 dan densitas TILs karena kedua variabel bersifat ordinal. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik, dan hasil disajikan dalam bentuk tabel.

HASIL

Dalam penelitian ini, sebanyak 40 sampel karsinoma ovarium diperoleh dari Laboratorium Patologi Anatomi, RS. Prof. dr. Chairuddin Panusunan Lubis Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan.

Karakteristik subjek penelitian

Sebanyak 40 kasus karsinoma ovarium dianalisis dalam penelitian ini. Mayoritas pasien berada pada kelompok usia 40–50 tahun dan pada stadium klinis I. Subtipe histopatologi yang paling banyak ditemukan adalah *serous carcinoma*, diikuti oleh *endometrioid carcinoma*, *mucinous carcinoma*, dan *clear cell carcinoma*.

Tabel 1 Distribusi frekuensi karakteristik penderita karsinoma ovarium berdasarkan kelompok usia, stadium klinis, subtipe histopatologi karsinoma ovarium, densitas TILs dan ekspresi PD-L1

Variabel (n=40)	Frekuensi (f)	Persen (%)
Umur		
<20 tahun	1	2,5
>20-30 tahun	4	10,0
>30-40 tahun	3	7,5
>40-50 tahun	15	37,5
>50-60 tahun	13	32,5
$\geq$ 60 tahun	4	10,0
Subtipe		
Serous Carcinoma Ovarium	14	35,0
Mucinous Carcinoma Ovarium	8	20,0
Endometrioid Carcinoma Ovarium	13	32,5
Clear Cell Carcinoma Ovarium	5	12,5
Brenner Tumor	0	0,0
Stadium		
Stadium I	23	57,5
Stadium II	6	15,0
Stadium III	10	25,0
Stadium IV	1	2,5
Densitas TILs Stromal		
Low TILs	29	72,5
High TILs	11	27,5
Densitas TILs Intratumoral		
Low TILs	31	77,5
High TILs	9	22,5
Ekspresi PD-L1 Stromal		
Ekspresi PD-L1 Negatif	40	100,0
Ekspresi PD-L1 Positif Low	0	0,0
Ekspresi PD-L1 Positif High	0	0,0
Ekspresi PD-L1 Intratumoral		
Ekspresi PD-L1 Negatif	38	95,0
Ekspresi PD-L1 Positif Low	2	5,0
Ekspresi PD-L1 Positif High	0	0,0

Densitas *tumor infiltrating lymphocytes* (TILs)

Berdasarkan hasil penelitian yang disajikan (**Tabel 2**), densitas *tumor infiltrating lymphocytes* (TILs) pada 40 pasien karsinoma ovarium, diperoleh hasil TILs *intratumoral* menunjukkan mayoritas kasus dengan kategori *low* (77,5%; 31 kasus), dengan kasus terbanyak ditemukan pada *serous carcinoma* (11 kasus) dan diikuti *mucinous carcinoma* serta *endometrioid carcinoma* masing-masing 8 kasus. Kategori *high* ditemukan pada 22,5% kasus (9 kasus), terbanyak pada *endometrioid carcinoma* (5 kasus).

Tabel 2 Densitas TILs pada beberapa sub tipe karsinoma ovarium

	SC (n)	MC (n)	EC (n)	CCC (n)	Total	
					n	%
TILs Intratumoral						
Low	11	8	8	4	31	77,5
High	3	0	5	1	9	22,5
Stromal						
Low	10	7	8	4	29	72,5
High	4	1	5	1	11	27,5

Keterangan: SC = Serous Carcinoma
MC = Mucinous Carcinoma
EC = Endometrioid Carcinoma
CCC = Clear Cell Carcinoma

Pada TILs *stromal*, sebagian besar kasus juga menunjukkan kategori *low* (72,5%; 29 kasus), didominasi oleh *serous carcinoma* (10 kasus) dan *endometrioid carcinoma* (8 kasus). Sedangkan kategori *high* dijumpai sebanyak 27,5% kasus (11 kasus), terutama ditemukan

pada *endometrioid carcinoma* (5 kasus) dan *serous carcinoma* (4 kasus). Secara umum, hasil ini menunjukkan bahwa mayoritas karsinoma ovarium memiliki densitas TILs yang rendah, baik pada area *intratumoral* maupun *stromal*. Pola ini konsisten di hampir semua sub tipe karsinoma ovarium yang diamati.

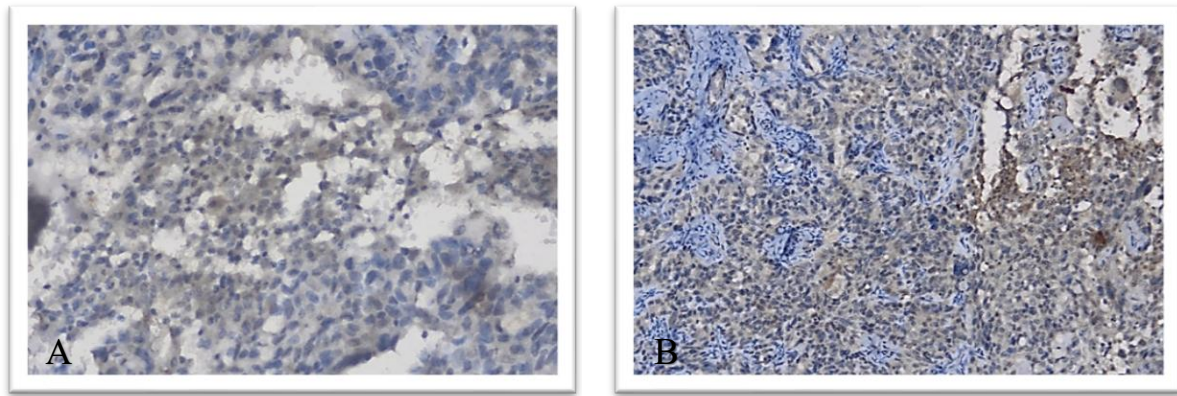
Ekspresi PD-L1 pada beberapa sub tipe karsinoma ovarium

Berdasarkan hasil penelitian ekspresi PD-L1 *intratumoral* pada 40 pasien karsinoma ovarium (**Tabel 3**) menunjukkan bahwa sebagian besar kasus menunjukkan ekspresi negatif (95%; 38 pasien), terutama pada sub tipe *serous carcinoma* dan *endometrioid carcinoma*. Ekspresi PD-L1 *intratumoral* positif *low* ditemukan pada sedikit kasus pada *serous carcinoma* (5%; 2 pasien). Tidak ditemukan kasus dengan ekspresi positif *high* pada semua sub tipe yang dianalisis.

Tabel 3 Ekspresi PD-L1 intratumoral pada beberapa sub tipe karsinoma ovarium

	SC (n)	MC (n)	EC (n)	CCC (n)	Total	
					n	%
PD-L1 intratumoral						
Negatif	12	8	13	5	38	95
Positif low	2	0	0	0	2	5
Positif high	0	0	0	0	0	0

Keterangan: SC = Serous Carcinoma
MC = Mucinous Carcinoma
EC = Endometrioid Carcinoma
CCC = Clear Cell Carcinoma



Gambar 1 Ekspresi PD-L1 *intratumoral positif-low* pada karsinoma ovarium sub tipe *serous carcinoma ovarium*. Tampak pewarnaan imunohistokimia membran sel tumor berwarna coklat pada pembesaran 40x (A) dan 20x (B) , menunjukkan skor CPS 1-9.

Hasil penelitian ekspresi PD-L1 *stromal* pada 40 pasien karsinoma ovarium (**Tabel 4**) menunjukkan bahwa seluruh kasus (100%) tidak menunjukkan ekspresi PD-L1 pada sel *stromal* (kategori negatif). Tidak ditemukan kasus dengan ekspresi positif *low* maupun positif *high* pada semua sub tipe yang dianalisis.

Tabel 4 Ekspresi PD-L1 *stromal* pada beberapa sub tipe karsinoma ovarium

	SC (n)	MC (n)	EC (n)	CCC (n)	Total n	%
PD-L1 Stromal						
Negatif	14	8	13	5	40	100
Positif low	0	0	0	0	0	0
Positif high	0	0	0	0	0	0

Keterangan: SC = Serous Carcinoma
MC = Mucinous Carcinoma
EC = Endometrioid Carcinoma
CCC = Clear Cell Carcinoma

Analisis korelasi antara ekspresi PD-L1 dengan densitas TILs berdasarkan sub tipe karsinoma ovarium

Hubungan antara ekspresi PD-L1 dan densitas TILs dalam *microenvironment* tumor telah menjadi salah satu aspek penting dalam penelitian imunologi kanker, termasuk pada

karsinoma ovarium. Interaksi antara ekspresi PD-L1 dengan infiltrasi limfosit dapat memberikan gambaran mengenai potensi respons imun terhadap tumor serta implikasinya terhadap perkembangan penyakit dan kemungkinan respons terhadap terapi berbasis imun. Oleh karena itu, dalam penelitian ini dilakukan analisis korelasi untuk mengevaluasi hubungan antara ekspresi PD-L1 dengan densitas TILs pada berbagai sub tipe karsinoma ovarium.

Analisis hubungan antara ekspresi PD-L1 dan densitas TILs berdasarkan sub tipe karsinoma ovarium, sebagian besar tidak memiliki nilai korelasi atau nilai *p*. Hal ini disebabkan oleh keterbatasan variasi data atau tidak ada variabel bebas yang bervariasi (seluruh ekspresi PD-L1 negatif pada kelompok tersebut), sehingga tidak memungkinkan dilakukan uji statistik yang valid. Pada sub tipe *serous carcinoma*, masih terdapat variasi data yang cukup untuk dianalisis, meskipun hasilnya menunjukkan korelasi negatif lemah dan tidak signifikan secara statistik (Somers' D = -0,333;

$p = 0,142$ dan $-0,250$; $p = 0,177$). Sementara itu, pada subtype *mucinous*, *endometrioid*, dan *clear cell carcinoma*, seluruh kasus menunjukkan ekspresi PD-L1 yang negatif, baik pada kompartemen stromal maupun intratumoral. Akibatnya, tidak terdapat variabilitas data yang memadai untuk dilakukan analisis korelasi pada kelompok tersebut.

Tabel 5 Analisis korelasi antara ekspresi PD-L1 dengan densitas TILs berdasarkan Subtipe

Subtipe	Variabel	Value	p
Serous Carcinoma Ovarium	Ekspresi PD-L1 <i>Stromal</i>	-	-
	Densitas TILs <i>Stromal</i>	-	-
	Ekspresi PD-L1 <i>Stromal</i>	-	-
	Densitas TILs <i>Intratumoral</i>	-	-
	Ekspresi PD-L1 <i>Intratumoral</i>	- 0,333	0,142
	Densitas TILs <i>Stromal</i>	- 0,250	0,177
Mucinous Carcinoma Ovarium	Ekspresi PD-L1 <i>Stromal</i>	-	-
	Densitas TILs <i>Stromal</i>	-	-
	Ekspresi PD-L1 <i>Stromal</i>	-	-
	Densitas TILs <i>Intratumoral</i>	-	-
	Ekspresi PD-L1 <i>Intratumoral</i>	-	-
	Densitas TILs <i>Intratumoral</i>	-	-
Endometrioid Carcinoma Ovarium	Ekspresi PD-L1 <i>Stromal</i>	-	-
	Densitas TILs <i>Stromal</i>	-	-
	Ekspresi PD-L1 <i>Stromal</i>	-	-
	Densitas TILs <i>Intratumoral</i>	-	-
	Ekspresi PD-L1 <i>Intratumoral</i>	-	-
	Densitas TILs <i>Intratumoral</i>	-	-
Clear cell Carcinoma Ovarium	Ekspresi PD-L1 <i>Stromal</i>	-	-
	Densitas TILs <i>Stromal</i>	-	-
	Ekspresi PD-L1 <i>Stromal</i>	-	-
	Densitas TILs <i>Intratumoral</i>	-	-
	Ekspresi PD-L1 <i>Intratumoral</i>	-	-
	Densitas TILs <i>Intratumoral</i>	-	-

*) Uji korelasi Somers' D digunakan karena data ordinal-ordinal. Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara Ekspresi PD-L1 dengan Densitas TILs baik *stromal* maupun *intratumoral*

DISKUSI

Penelitian ini menganalisis hubungan antara ekspresi PD-L1 dan densitas *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) pada beberapa

subtype karsinoma ovarium. Mayoritas kasus menunjukkan ekspresi PD-L1 *intratumoral* yang rendah (positif hanya 5%) dan tidak ditemukan ekspresi PD-L1 *stromal* pada seluruh sampel. Densitas TILs, baik *intratumoral* maupun *stromal*, sebagian besar tergolong rendah, terutama pada subtype *serous carcinoma*. Tidak ditemukan hubungan bermakna secara statistik antara ekspresi PD-L1 dan densitas TILs, baik secara keseluruhan maupun berdasarkan subtype.

Hasil ini konsisten dengan laporan WHO 2020 dan studi oleh Webb et al. yang menyatakan bahwa ekspresi PD-L1 pada kanker ovarium, terutama pada subtype *high-grade serous carcinoma (HGSC)*, cenderung bervariasi dan tidak selalu tinggi.^{3,4} Studi tersebut menemukan ekspresi PD-L1 pada 14–25% kasus HGSC, lebih tinggi dari temuan 5% dalam penelitian ini. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh variasi teknik imunohistokimia, jenis antibodi, *cutoff point*, serta karakteristik populasi lokal.¹⁵

Dalam hal TILs, penelitian ini menemukan mayoritas densitas rendah, baik *intratumoral* (77,5%) maupun *stromal* (72,5%), serupa dengan laporan sebelumnya yang menyatakan bahwa TILs *stromal* yang tinggi dapat mencerminkan respons imun antitumor aktif dan berhubungan dengan prognosis yang lebih baik.^{9,11} Meskipun penelitian ini tidak menunjukkan ekspresi PD-L1 yang tinggi jalur PD-1/PD-L1 tetap memiliki signifikansi biologis yang penting dan dapat dipertimbangkan sebagai target terapi imun.¹⁶ Namun demikian, kuantitas TILs tidak selalu mencerminkan efektivitas respons imun, dan berbeda antar subtype karena sel-sel imun yang terinfiltrasi dapat bersifat

imunosupresif, seperti *regulatory T cells* (Tregs) atau makrofag tipe M2, yang justru berperan dalam menekan aktivitas imun antitumor.^{9,17,18}

Konsep *immune contexture*, yang mencakup jenis, densitas, dan lokasi sel-sel imun dalam berbagai area tumor, telah terbukti memiliki dampak besar terhadap luaran klinis pasien kanker.¹⁹ Dalam konteks ini, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa densitas TILs pada karsinoma ovarium, baik *intratumoral* maupun *stromal*, sebagian besar tergolong rendah, dengan distribusi yang bervariasi antar sub tipe histopatologi. Meskipun densitas TILs *intratumoral* lebih sering digunakan sebagai indikator respons imun antitumor, lokasi TILs dalam kompartemen stromal juga berperan penting dalam dinamika mikrolingkungan tumor. Ketidakseimbangan antara keberadaan TILs di area *intratumoral* dan *stromal*, sebagaimana ditemukan dalam studi ini, mendukung gagasan bahwa distribusi spasial sel imun turut memengaruhi potensi efektivitas respons imun dan hasil klinis pada pasien karsinoma ovarium.

Ketidakhadiran korelasi antara PD-L1 dan TILs pada penelitian ini mungkin disebabkan oleh beberapa mekanisme. Salah satunya adalah ekspresi PD-L1 yang tidak selalu diinduksi oleh infiltrasi limfosit T efektor (*adaptive immune resistance*), tetapi dapat terjadi melalui aktivasi jalur intrinsik tumor seperti PI3K-AKT atau mutasi PTEN (*primary immune evasion*). Mekanisme ini memungkinkan tumor mengekspresikan PD-L1 secara konstitutif meskipun tanpa kehadiran limfosit aktif, terutama pada lingkungan tumor yang miskin limfosit (*cold tumor*).²⁰

Sebaliknya, TILs yang tinggi tidak selalu memicu ekspresi PD-L1, terutama jika limfosit yang masuk bersifat regulatorik atau anergik. Fenomena ini menjelaskan mengapa TILs dan PD-L1 tidak selalu berkorelasi secara linier dalam konteks kanker ovarium.^{5,8} Hasil ini memperkuat pemahaman bahwa penilaian PD-L1 dan TILs harus dipertimbangkan sebagai parameter imunologis yang terpisah namun saling melengkapi dalam menilai potensi respons terhadap imunoterapi.²⁰

Mengingat keragaman ekspresi PD-L1 dan infiltrasi TILs antar sub tipe karsinoma ovarium, penelitian lanjutan disarankan menggunakan teknik imunofenotipik yang lebih canggih, seperti *multiplex immunofluorescence*, *flow cytometry*, atau *transcriptomic profiling*, untuk mengidentifikasi subpopulasi TILs dan jalur aktivasi PD-L1 yang dominan. Selain itu, penambahan parameter imun lain, seperti ekspresi MHC *class I/II*, IFN- γ , dan *mutational burden tumor*, dapat memberikan gambaran yang lebih utuh terhadap mikro lingkungan imun tumor.¹⁹

Penelitian juga dapat diarahkan pada respons klinis terhadap terapi *checkpoint inhibitor* berbasis profil PD-L1 dan TILs, terutama pada sub tipe HGSC yang secara teori memiliki potensi imunogenik lebih tinggi. Pengembangan strategi kombinasi, seperti agen epigenetik atau kemoterapi imunogenik sebelum pemberian imunoterapi, juga menjadi alternatif menjanjikan dalam meningkatkan efektivitas terapi pada tumor dengan aktivitas imun rendah.^{6,7}

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi yang signifikan antara ekspresi PD-L1 dan densitas *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) pada beberapa sub tipe karsinoma ovarium, baik pada kompartemen *intratumoral* maupun *stromal*. Sebagian besar kasus menunjukkan ekspresi PD-L1 yang rendah atau tidak terekspresi, serta densitas TILs yang rendah, terutama pada sub tipe *serous carcinoma*.

Meskipun tidak signifikan secara statistik, variasi ekspresi PD-L1 dan distribusi TILs antar sub tipe mencerminkan heterogenitas mikrolingkungan imun tumor. Temuan ini menegaskan bahwa PD-L1 dan TILs perlu dievaluasi secara terpisah sebagai biomarker imunologis, serta pentingnya pendekatan individualisasi dalam pengembangan strategi imunoterapi untuk karsinoma ovarium. Penelitian lanjutan dengan pendekatan molekuler dan imunofenotipik yang lebih mendalam sangat diperlukan untuk mengidentifikasi subkelompok pasien yang paling potensial mendapatkan manfaat dari terapi imun, serta untuk menyusun panduan seleksi kandidat imunoterapi berbasis biomarker dalam praktik klinis.

DAFTAR REFERENSI

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. DOI: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492)
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, 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):209–49. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Female Genital Tumours*. 5th ed. Lyon: IARC; 2020.
4. Webb JR, Milne K, Kroeger DR, Nelson BH. PD-L1 expression is associated with tumor-infiltrating T cells and favorable prognosis in high-grade serous ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;141(2):293–302. DOI: [10.1016/j.ygyno.2016.03.008](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.03.008)
5. Gooden MJM, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2011;105(1):93–103. DOI: [10.1038/bjc.2011.189](https://doi.org/10.1038/bjc.2011.189)
6. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, et al. Safety and antitumor activity of anti-PD-1 antibody, nivolumab, in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4015–22. DOI: [10.1200/JCO.2015.62.3397](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3397)
7. Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, Lisyanskaya A, Pignata S, Vergote I, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: Results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1080–7. DOI: [10.1093/annonc/mdz135](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz135)
8. Valencia, Asri A, Nizar RZ. Hubungan Ekspresi PD-L1 dengan Derajat Diferensiasi dan Densitas Til di Stroma pada Karsinoma Ovarium Serosum. Patologi Anatomi Universitas Andalas.Padang,Indonesia.2023.<https://jurnal.unbrah.ac.id/index.php/heme/issue/view/48>
9. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(3):203–13. DOI: [10.1056/NEJMoa020177](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020177)
10. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609–15. DOI: [10.1038/nature10166](https://doi.org/10.1038/nature10166)
11. Kim, K.H., Choi, K.U., Kim, A. et al. PD-L1 expression on stromal tumor-infiltrating lymphocytes is a favorable prognostic

- factor in ovarian serous carcinoma. *J Ovarian Res* 12, 56 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0526-0>.
12. Li Y, Wang J, Li X, et al. Prognostic significance of PD-1 and PD-L1 expression in colorectal cancer: A meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(3):375–86. DOI: [10.1007/s00384-020-03734-4](https://doi.org/10.1007/s00384-020-03734-4)
 13. Yano M, Katoh T, Ogasawara A, et al. (2023). 66P PD-L1 expression following neoadjuvant chemotherapy is upregulated and serves as a prognostic factor in patients with advanced high-grade serous ovarian carcinoma. *ESMO open*, 8(1):100846-100846. DOI: [10.1016/j.esmoop.2023.100846](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100846)
 14. Chang CH, Chang AC, Shih CC, et al. The prognostic significance of PD1 and PDL1 gene expression in lung cancer: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2021; 11:759497. DOI:10.3389/fonc.2021.
 15. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(4):847–56. DOI: [10.1158/1535-7163.MCT-14-0983](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0983)
 16. Allison JP, Honjo T. Nobel Lecture: Discovery of immune checkpoint therapy for cancer. *NobelPrize.org.* 2018. DOI: [10.1016/j.gendis.2018.10.003](https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.10.003)
 17. Hwang, W.T., Adams, S.F., Coukos, G, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2012, 124, 192–198. DOI: [10.1016/j.ygyno.2011.09.039](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.09.039).
 18. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(3):203-13. DOI: [10.1056/NEJMoa020177](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020177).
 19. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):298–306. DOI: [10.1038/nrc3245](https://doi.org/10.1038/nrc3245)
 20. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014;515(7528):568–71. DOI: [10.1038/nature13954](https://doi.org/10.1038/nature13954)