



Artikel Penelitian

HUBUNGAN DERAJAT TILS INTRATUMORAL DAN STROMAL TERHADAP SUBTIPE TUMOR MUCINOUS OVARIUM DI RSUP H. ADAM MALIK MEDAN

ASSOCIATION BETWEEN INTRATUMORAL AND STROMAL TILS DEGREES AND MUCINOUS OVARIAN TUMOR SUBTYPES AT H. ADAM MALIK GENERAL HOSPITAL MEDAN

Sayed Muhammad Kadri,^{a*} Delyuzar,^a T. Kemala Intan,^a Soekimin,^a Joko S. Lukito,^a Jessy Chrestella ^a

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

Histori Artikel

Diterima:
14 Juli 2025

Revisi:
16 Desember 2025

Terbit:
01 Januari 2026

Kata Kunci

Tumor-Infiltrating Lymphocyte, Tumor Mucinous Ovarium, TILs Intramural, TILs Stromal, Kanker Ovarium

Keywords

Tumor-Infiltrating Lymphocyte, Mucinous Ovarian Tumor, Intramural TILs, Stromal TILs, Ovarian Cancer

*Korespondensi

Email:
patologianatomik@usu.ac.id

ABSTRAK

Tumor ovarium mucinous merupakan salah satu sub tipe neoplasma epitel ovarium dengan perilaku biologis dan karakter histopatologi yang bervariasi. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), baik intratumoral maupun stromal, telah diidentifikasi sebagai biomarker prognostik pada berbagai jenis keganasan, termasuk kanker ovarium. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara derajat TILs intratumoral dan stromal dengan sub tipe histopatologi tumor mucinous ovarium di RSUP H. Adam Malik Medan. Penelitian analitik potong lintang dilakukan terhadap 42 sampel jaringan tumor mucinous ovarium yang telah difiksasi formalin dan diblok parafin. Penilaian TILs dilakukan pada preparat hematoxylin-eosin (HE) berdasarkan pedoman dari International TILs Working Group. Analisis statistik menggunakan uji Chi-square. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa derajat TILs intratumoral tinggi paling banyak ditemukan pada tumor mucinous jinak, sedangkan TILs rendah dominan pada tumor mucinous ganas ($p = 0,002$). Hal serupa ditemukan pada TILs stromal, di mana TILs tinggi lebih sering pada tumor jinak, dan TILs rendah lebih sering pada sub tipe ganas ($p = 0,000$). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat hubungan bermakna antara derajat TILs intratumoral dan stromal dengan sub tipe histopatologi tumor mucinous ovarium. Derajat TILs yang lebih tinggi berhubungan dengan sub tipe yang lebih jinak, sehingga berpotensi sebagai indikator prognosis.

ABSTRACT

Mucinous ovarian tumors represent a distinct subtype of epithelial ovarian neoplasms with varying biological behaviors and histopathological features. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), both intratumoral and stromal, have emerged as prognostic biomarkers in various malignancies, including ovarian cancer. Objective of this study is to analyze the association between intratumoral and stromal TILs degrees with mucinous ovarian tumor subtypes at H. Adam Malik General Hospital, Medan. A cross-sectional analytic study was conducted on 42 formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples diagnosed as mucinous ovarian tumors. TILs were assessed on H&E-stained slides using criteria from the International TILs Working Group. Statistical analysis employed Chi-square tests. Results of this study show that high intratumoral TILs were predominantly found in benign mucinous tumors, while low intratumoral TILs were common in malignant cases ($p = 0.002$). Similarly, high stromal TILs were more frequent in benign subtypes, and low stromal TILs were significantly associated with malignant subtypes ($p = 0.000$). Conclusion of this study is that there is a significant association between intratumoral and stromal TILs degrees and the histological subtypes of mucinous ovarian tumors. Higher TILs levels are more frequently found in benign tumors, suggesting a potential role as a prognostic indicator.

DOI: <https://doi.org/10.30743/stm.v9i1.987>



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 penyebab utama kematian akibat keganasan ginekologi di seluruh dunia. Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) tahun 2020, kanker ovarium menempati urutan ke-19 dari seluruh jenis kanker dengan jumlah kasus baru sebanyak 313.959 (1,6%) dan menempati peringkat ke-14 sebagai penyebab kematian akibat kanker secara global dengan angka kematian mencapai 207.252 (2,1%) kasus. Di Indonesia, kanker ovarium menempati peringkat ke-10 dari seluruh jenis kanker dengan jumlah kasus baru sebanyak 14.896 (3,8%) dan tingkat kematian sebesar 9.581 kasus (4,1%).¹

Di Indonesia, kanker ovarium menempati peringkat ke-10 dari seluruh jenis kanker dengan jumlah kasus baru sebanyak 14.896 (3,8%) dan tingkat kematian sebesar 9.581 kasus (4,1%).² Secara histopatologis, kanker ovarium dibagi menjadi tiga kelompok besar yaitu tumor epitelial, tumor *germ cell*, dan tumor *sex cord-stromal*. Dari ketiganya, tumor epitelial merupakan jenis yang paling sering ditemukan, dengan sub tipe utama meliputi karsinoma serosa, endometrioid, *clear cell*, dan *mucinous*.³ Di antara sub tipe ini, *mucinous ovarian tumor* memiliki karakteristik yang cukup khas karena menunjukkan spektrum perubahan neoplastik mulai dari lesi jinak hingga ganas, serta memiliki tantangan diagnostik tersendiri dalam praktik patologi anatomi.⁴

Tumor *mucinous ovarium* secara histologis terbagi menjadi tiga sub tipe utama, yaitu *benign mucinous tumor*, *borderline mucinous tumor*, dan *mucinous carcinoma*. Perbedaan sub tipe ini memiliki implikasi

langsung terhadap prognosis dan tatalaksana. Karsinoma *mucinous ovarium* memiliki frekuensi lebih rendah dibandingkan sub tipe epitelial lainnya, dengan insidensi sekitar 3–4% dari seluruh karsinoma ovarium.⁵ Namun demikian, tumor ini cenderung bersifat unilateral, berukuran besar, dan sering kali stadium I saat diagnosis.⁶ Perkembangan teknologi diagnostik dan molekuler telah membantu membedakan karsinoma *mucinous* primer dari tumor metastatik yang menyerupai, terutama yang berasal dari saluran cerna. Penilaian morfologi yang akurat, dibantu oleh pemeriksaan imunohistokimia, menjadi langkah penting dalam klasifikasi dan stratifikasi risiko tumor ini.⁷

Dalam konteks imunologi tumor, *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs) telah mendapatkan perhatian luas sebagai penanda prognostik dan prediktif. TILs merepresentasikan respons imun seluler terhadap keberadaan sel tumor dan ditemukan dalam berbagai neoplasma ganas, termasuk melanoma, kanker paru, dan kanker ovarium.^{8,9} Keberadaan TILs, khususnya limfosit T CD3+, CD4+, dan CD8+, dapat memberikan gambaran mengenai aktivitas imunitas antitumor yang dimediasi oleh sel T.^{9,10}

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa keberadaan TILs, baik pada lokasi *intratumoral* maupun *stromal*, berkorelasi positif dengan kelangsungan hidup pasien kanker ovarium, terutama sub tipe *serous* dan *clear cell*.^{11,12} Namun demikian, penelitian yang mengeksplorasi derajat TILs pada sub tipe *mucinous ovarian tumor* masih sangat terbatas, baik secara klinis maupun morfologis. Hal ini

disebabkan rendahnya prevalensi sub tipe ini serta keterbatasan data histopatologi yang terdokumentasi secara sistematis.⁶

Selain itu, perbedaan karakter molekuler dan imunologis antara tumor *mucinous* dan *non-mucinous* memberikan indikasi bahwa TILs pada *mucinous tumor* mungkin memiliki pola infiltrasi dan signifikansi biologis yang berbeda. Dengan memahami derajat TILs pada setiap sub tipe *mucinous tumor*, terutama *intratumoral* dan *stromal*, kita dapat memperoleh wawasan baru mengenai interaksi *tumor-host* dan potensi penggunaan TILs sebagai indikator prognosis atau bahkan target terapi di masa depan.¹³

Pada karsinoma ovarium sub tipe *serous*, korelasi antara tingginya densitas TILs dengan peningkatan angka kelangsungan hidup telah dikonfirmasi dalam sejumlah studi besar. Sebaliknya, data mengenai keberadaan dan peran TILs dalam *mucinous ovarian carcinoma* (MOC) masih sangat terbatas. Hal ini disebabkan oleh rendahnya prevalensi MOC, serta karakteristik biologisnya yang cenderung lebih “*immunologically cold*,” yaitu kurang responsif terhadap infiltrasi imun dibandingkan sub tipe lainnya seperti *serous high-grade carcinoma*.^{14,15} Studi oleh Santoiemma dan Powell menunjukkan bahwa infiltrasi TILs pada MOC umumnya lebih rendah dibandingkan sub tipe lainnya, yang dapat berkontribusi terhadap respon terapi yang buruk, termasuk terhadap terapi imun berbasis *checkpoint inhibitors* seperti anti-PD-L1. Selain itu, variasi ekspresi PD-L1 dan mutasi molekuler seperti KRAS juga turut memengaruhi kepadatan TILs dan sifat imunologis *tumor mucinous*.⁸

Penilaian terhadap TILs *intratumoral* cenderung lebih sulit karena infiltrasi sel imun dalam massa tumor yang padat sering kali terbatas. Sebaliknya, TILs *stromal* lebih mudah dinilai dan beberapa studi menunjukkan bahwa TILs *stromal* bisa menjadi indikator independen untuk prediksi prognosis. Namun demikian, pada MOC, kedua jenis infiltrasi ini seringkali minimal dan cenderung tidak signifikan secara prognostik jika dibandingkan dengan karsinoma *serous ovarium*.^{16,17,18}

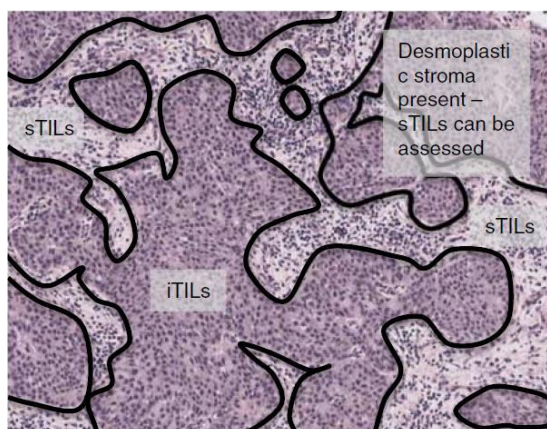
Meskipun demikian, keberadaan TILs dalam jumlah tinggi, baik pada kompartemen *stromal* maupun *intratumoral*, bila ditemukan pada kasus MOC, dapat merepresentasikan subkelompok tumor dengan potensi respon imun yang lebih baik dan kemungkinan kandidat untuk pendekatan imunoterapi. Hal ini menjadi dasar pentingnya stratifikasi kasus berdasarkan densitas TILs dalam tatalaksana kanker ovarium sub tipe *mucinous*.^{19,20}

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, maka permasalahan yang diangkat dalam penelitian ini ingin melihat Apakah terdapat hubungan antara derajat TILs *intratumoral* dan *stromal* dengan sub tipe histopatologi *tumor mucinous ovarium* di RSUP H. Adam Malik Medan.

METODE

Penelitian ini merupakan studi deskriptif analitik dengan rancangan *cross-sectional* yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara derajat *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs) *intratumoral* dan *stromal* terhadap sub tipe histopatologi *tumor mucinous ovarium* yang telah didiagnosis secara histopatologis.

Penelitian ini menggunakan blok parafin dari arsip jaringan histopatologi, dan seluruh prosedur dilakukan sesuai prinsip etik penelitian biomedis, dengan menjaga kerahasiaan identitas pasien. Sampel dalam penelitian ini adalah blok parafin *tumor mucinous ovarium* yang memenuhi kriteria inklusi, dengan jumlah total sebanyak 42 kasus, yang terdiri atas *tumor mucinous benign, borderline, dan carcinoma mucinous ovarium*, yang masih layak untuk dievaluasi.



Gambar 1. Contoh Representatif Penilaian Terpisah Antara Kelompok stromal Tumor Infiltrating Lymphocytes (sTILs) dan intratumoral Tumor Infiltrating Lymphocytes (iTILs)

Variabel yang digunakan pada penelitian ini meliputi usia dan sub tipe histopatologi tumor *mucinous ovarium* diklasifikasikan berdasarkan WHO *Classification of Female Genital Tumors* edisi ke-5 tahun 2020 menjadi tiga kategori: *benign, borderline, dan malignant (carcinoma)*. Data usia diambil dari rekam medis dan dikelompokkan menjadi empat kategori umur. Penilaian TILs dilakukan pada preparat hematoksilin-eosin (HE) dengan mikroskop cahaya (Olympus CX-23), pada pembesaran 200x hingga 400x, sesuai pedoman *International*

Immuno-Oncology Biomarker Working Group 2014 yang telah disesuaikan untuk ovarium.^{3,12}

Penilaian TILs *stromal* adalah proporsi area stroma tumor yang dihuni oleh limfosit mononuklear, tanpa memperhitungkan area tumor atau area lain seperti nekrosis dan artefak.

$$\text{Stromal TILs (\%)} = \frac{\text{luas area stroma yang diinfiltrasi limfosit}}{\text{Total luas area stroma}} \times 100$$

Penilaian TILs *intratumoral* adalah proporsi area sel tumor yang berisi limfosit mononuklear di dalam sarang tumor, bukan di antara sarang. Area dengan nekrosis dan artefak tidak termasuk dalam penilaian.

$$\text{Intratumoral TILs (\%)} = \frac{\text{Luas area sel tumor yang diinfiltrasi limfosit}}{\text{Total area sarang sel tumor}} \times 100$$

Masing-masing dikategorikan menjadi tiga kelompok, yaitu *very low* (< 5 %), *low* (5-9%) dan *high* (≥10%) berdasarkan persentase area yang diinfiltrasi. Seluruh data dianalisis menggunakan program statistik SPSS. Hubungan antara variabel TILs dan sub tipe histopatologi dianalisis. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik.

HASIL

Dalam penelitian ini diperoleh sebanyak 42 kasus penderita *tumor mucinous ovarium* yang telah ditegakkan diagnosisnya secara histopatologis di Departemen Patologi Anatomi RSUP H. Adam Malik Medan. Seluruh kasus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, serta disertai data klinis berupa usia pasien dan sub tipe histopatologi *tumor mucinous ovarium* sesuai klasifikasi WHO edisi ke-5 tahun 2020.

Distribusi dan frekuensi data klinik dan mikroskopik sampel penelitian

Karakteristik data klinis dan mikroskopik sampel pada penelitian ini tersaji dalam tabel berikut (Tabel 1).

Tabel 1. Distribusi Sampel Mucinous Ovarium Tumor Berdasarkan Data Klinik dan Mikroskopik

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jumlah sampel	42	100
Kelompok umur (tahun)		
Rerata $\pm$ SB	44,55 $\pm$ 15,62	–
11–19	5	11,9
20–49	20	47,6
50–69	16	38,1
≥ 70	1	2,4
Subtipe histopatologi		
<i>Benign mucinous tumor</i>	16	38,1
<i>Borderline mucinous tumor</i>	9	21,4
<i>Malignant mucinous tumor</i>	17	40,5
TILs intratumoral		
<i>Very low</i>	12	28,6
<i>Low</i>	14	33,3
<i>High</i>	16	38,1
TILs stromal		
<i>Very low</i>	10	23,8
<i>Low</i>	14	33,3
<i>High</i>	18	42,9

Penelitian ini melibatkan 42 kasus *tumor mucinous ovarium* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan data klinis, rerata usia pasien adalah 44,55 $\pm$ 15,62 tahun, dengan usia termuda 17 tahun dan tertua 80 tahun. Kelompok umur terbanyak berada pada rentang 20–49 tahun sebanyak 20 kasus (47,6%), disusul oleh kelompok umur 50–69 tahun sebanyak 16 kasus (38,1%). Sementara itu, kelompok usia 11–19 tahun mencakup 5 kasus (11,9%), dan kelompok usia >70 tahun hanya 1 kasus (2,4%).

Berdasarkan evaluasi mikroskopik dengan pewarnaan hematoksin-eosin (HE),

subtipe histopatologi terbanyak adalah *malignant tumor mucinous ovarium* sebanyak 17 kasus (40,5%), diikuti *benign* sebanyak 16 kasus (38,1%), dan *borderline* sebanyak 9 kasus (21,4%). Derajat infiltrasi limfosit *intratumoral* menunjukkan distribusi sebagai berikut: TILs *intratumoral high* sebanyak 16 kasus (38,1%), *low* sebanyak 14 kasus (33,3%), dan *very low* sebanyak 12 kasus (28,6%).

Sementara itu, TILs *stromal* yang menggambarkan infiltrasi limfosit pada jaringan stroma di antara sarang tumor, paling banyak berada pada kategori *high* sebanyak 18 kasus (42,9%), diikuti *low* sebanyak 14 kasus (33,3%), dan *very low* sebanyak 10 kasus (23,8%). Temuan ini menunjukkan bahwa sebagian besar *tumor mucinous ovarium* pada penelitian ini memiliki respon imun lokal yang cukup menonjol, baik pada kompartemen *stromal* maupun *intratumoral*.

Distribusi frekuensi umur berdasarkan subtipe histopatologi penderita *tumor mucinous ovarium*

Pada penelitian ini menganalisis distribusi frekuensi umur berdasarkan subtipe histopatologi *mucinous ovarium* tumor. Variabel umur dikategorikan menjadi 4 kelompok, sedangkan subtipe histopatologi menjadi 3 kelompok seperti yang tersaji dalam tabel berikut (tabel 2).

Distribusi frekuensi umur menunjukkan bahwa kelompok umur 20–49 tahun merupakan kelompok terbanyak yang menderita *tumor mucinous ovarium*, yaitu sebanyak 20 kasus (47,6%). Pada kelompok ini, subtipe yang paling dominan adalah *malignant mucinous* tumor sebanyak 9 kasus (47,1%), diikuti oleh *benign*

sebanyak 7 kasus (43,8%) dan *borderline* sebanyak 5 kasus (55,6%). Sementara itu, kelompok umur 50–69 tahun juga memperlihatkan dominasi kasus *malignant tumor mucinous* sebanyak 10 kasus (52,9%), diikuti *benign* dan *borderline* masing-masing 5 dan 3 kasus.

Tabel 2 Distribusi Frekuensi Umur Berdasarkan Subtipe Histopatologi Tumor Mucinous Ovarium

Kelompok Umur	Benign n (%)	Borderline n (%)	Malignant n (%)	Total n (%)
11–19 tahun	4 (25,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	5 (11,9)
20–49 tahun	7 (43,8)	5 (55,6)	9 (47,1)	20 (47,6)
50–69 tahun	5 (31,3)	3 (33,3)	10 (52,9)	16 (38,1)
≥70 tahun	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (2,4)
Total	16 (100)	9 (100)	20 (100)	42 (100)

Pada kelompok usia 11–19 tahun, sebagian besar kasus tergolong *benign tumor mucinous* (4 kasus, 25%) dan hanya 1 kasus (11,1%) termasuk *borderline*; tidak ditemukan kasus dengan subtipe *malignant* dalam kelompok ini. Sedangkan pada kelompok usia ≥70 tahun, hanya ditemukan 1 kasus (2,4%) dan semuanya termasuk subtipe *benign*, tanpa adanya *borderline* maupun *malignant*. Temuan ini menunjukkan bahwa subtipe *benign* lebih sering dijumpai pada usia muda, sedangkan subtipe *malignant* lebih dominan pada usia produktif hingga lansia.

Hubungan TILs intratumoral berdasarkan subtipe histopatologi tumor mucinous ovarium

Pada penelitian ini menganalisis distribusi frekuensi TILs *intratumoral* berdasarkan subtipe histopatologi *tumor mucinous ovarium*. TILs *intratumoral* dikategorikan menjadi 2 kelompok (*low* dan *high*), sedangkan subtipe histopatologi menjadi 3 kelompok (*benign*, *borderline* dan

malignant) seperti yang tersaji dalam tabel berikut (tabel 3).

Tabel 3 Hubungan TILs Intratumoral Berdasarkan Subtipe Histopatologi Tumor Mucinous Ovarium

TILs Intra-tumoral	Benign n (%)	Borderline n (%)	Malignant n (%)	Total n (%)	p
<i>Low</i>	6 (23,1)	4 (15,4)	16 (61,5)	26 (100)	0,002
<i>High</i>	10 (62,5)	5 (31,3)	1 (6,3)	16 (100)	
Total	16 (38,1)	9 (21,4)	17 (40,5)	42 (100)	

Hasil evaluasi hubungan antara derajat *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs) *intratumoral* dengan subtipe histopatologi *tumor mucinous ovarium*. Hasil menunjukkan bahwa sebagian besar kasus dengan *low* TILs *intratumoral* ditemukan pada subtipe *malignant tumor mucinous* (61,5%), sedangkan *high* TILs *intratumoral* paling banyak ditemukan pada subtipe *benign tumor mucinous* (62,5%). Hal ini mengindikasikan bahwa infiltrasi limfosit yang tinggi cenderung berasosiasi dengan tumor jinak, sedangkan infiltrasi rendah lebih sering dijumpai pada tumor yang bersifat ganas.

Hasil uji menunjukkan nilai $p = 0,002$ ($p < 0,05$), yang bermakna secara statistik. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara derajat TILs *intratumoral* dengan subtipe histopatologi pada *tumor mucinous ovarium*.

Hubungan TILs stromal berdasarkan subtipe histopatologi tumor mucinous ovarium

Pada penelitian ini menganalisis hubungan TILs *stromal* berdasarkan subtipe histopatologi *tumor mucinous ovarium*. TILs *stromal* dikategorikan menjadi 2 kelompok (*low* dan *high*), sedangkan subtipe histopatologi menjadi 3 kelompok (*benign*, *borderline* dan

malignant) seperti yang tersaji dalam tabel berikut (tabel 4).

Tabel 4. Distribusi Frekuensi TILs *Stromal* Berdasarkan Subtipe Histopatologi Tumor *Mucinous Ovarium*

TILs Stromal	Benign n (%)	Borderline n (%)	Malignant n (%)
Low	5 (20,8)	3 (12,5)	16 (66,7)
High	11 (61,1)	6 (33,3)	1 (5,6)
Total	16 (38,1)	9 (21,4)	17 (40,5)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar kasus dengan *low* TILs *stromal* ditemukan pada subtipe *malignant tumor mucinous* sebanyak 16 kasus (66,7%), sedangkan *high* TILs *stromal* paling banyak dijumpai pada *benign tumor mucinous* sebanyak 11 kasus (61,1%), diikuti *borderline* sebanyak 6 kasus (33,3%), dan hanya 1 kasus (5,6%) pada subtipe *malignant*. Temuan ini mengindikasikan bahwa infiltrasi limfosit *stromal* yang tinggi cenderung berasosiasi dengan tumor jinak, sedangkan infiltrasi rendah dominan pada tumor yang bersifat ganas.

Analisis statistik menggunakan uji Pearson Chi-Square (karena kriteria uji Chi-Square biasa tidak terpenuhi) menunjukkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Dengan demikian, secara statistik dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara derajat TILs *stromal* dengan subtipe histopatologi pada kasus *tumor mucinous ovarian*.

DISKUSI

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa derajat TILs *intratumoral* yang tinggi lebih sering ditemui pada subtipe *benign tumor mucinous ovarium* (62,5%), sedangkan derajat TILs *intratumoral* yang rendah mendominasi pada *malignant tumor mucinous* (61,5%),

dengan nilai $p = 0,002$, menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik. Fenomena ini sejalan dengan temuan Zhang et al, yang melaporkan bahwa infiltrasi limfosit *intratumoral* berkorelasi dengan prognosis yang lebih baik pada kanker ovarium epitelial, secara signifikan meningkatkan angka kelangsungan hidup (38% vs 4,5%, $p < 0,05$).¹¹

Data dalam penelitian ini juga menunjukkan bahwa TILs *stromal* tinggi paling sering terjadi pada subtipe *tumor benign* (61,1%), sedangkan TILs *stromal* rendah dominan pada subtipe *malignant* (66,7%), dengan nilai $p = 0,000$. Temuan ini sejalan dengan bukti bahwa infiltrasi limfosit *stromal*, meski lebih banyak ditemukan pada subtipe *serous*, juga memiliki nilai prognostik signifikan pada kanker ovarium epitelial.

Secara biologis, tingginya densitas TILs pada tumor jinak menandakan adanya respons imun antitumor yang aktif, yang dapat membatasi proliferasi dan agresivitas sel tumor. Sebaliknya, rendahnya densitas TILs pada subtipe *malignant* bisa mengindikasikan *mechanism of immune escape*, termasuk mekanisme penghambatan seperti melalui ekspresi PD-L1 atau supresi oleh sel regulator. Studi Santoiemma & Powell mendukung hal ini, mencatat bahwa rendahnya infiltrasi TILs pada *tumor mucinous* mungkin menjadi penyebab rendahnya efektivitas imunoterapi pada subtipe ini.⁸

Selain dari faktor infiltrasi TILs, karakteristik imunologis dari *mucinous carcinoma ovarium* (MOC) juga menunjukkan adanya hambatan lain dalam aktivasi respons imun adaptif. Studi terbaru oleh Gerdson et al.

(2024) mengemukakan bahwa mikrolingkungan imun pada MOC memiliki ekspresi antigen HLA yang rendah serta peningkatan infiltrasi sel T regulator (*Tregs*), yang keduanya berperan dalam menghambat presentasi antigen dan respon sitotoksik CD8⁺ T cells. *Imunoevasion* seperti ini dapat menjelaskan mengapa meskipun ada beberapa kasus dengan TILs tinggi, respons klinis terhadap imunoterapi tetap terbatas, terutama jika tidak disertai ekspresi *co-stimulatory molecules* seperti CD28, OX40, dan ICOS.²¹

Studi oleh Jimenez-Sanchez et al. (2020) mendukung hipotesis bahwa terdapat heterogenitas imun yang besar dalam kanker ovarium, termasuk pada subtipe *mucinous*, di mana subset pasien menunjukkan profil imun "inflamed" pasca kemoterapi, dengan peningkatan ekspresi gen imun responsif dan ekspansi klonal sel T efektor. Penemuan ini membuka peluang bahwa terapi berbasis imun tidak sepenuhnya ditutup pada MOC, namun memerlukan pendekatan selektif terhadap pasien dengan biomarker imun yang menguntungkan. Oleh karena itu, penggunaan TILs dalam klasifikasi awal dapat menjadi dasar seleksi pasien untuk uji klinis imunoterapi, seperti *checkpoint inhibitors*.²²

Evaluasi morfologi seperti yang dilakukan dalam studi ini, meskipun berguna sebagai skrining awal, tetap membutuhkan konfirmasi fungsional melalui pewarnaan imunohistokimia. Kombinasi IHK untuk CD8 (sel efektor sitotoksik), FOXP3 (*Tregs*), dan PD-L1 (molekul penghambat) dapat membantu membedakan antara infiltrasi imun yang bersifat pro-tumorigenik dan anti-tumorigenik. Hal ini penting

karena infiltrasi oleh sel imun supresif seperti *Tregs* atau M2 *macrophages* justru berasosiasi dengan prognosis buruk meskipun jumlah TILs terlihat tinggi secara histologis.

Dari perspektif translasi klinis, keberadaan TILs sebagai biomarker memiliki potensi tidak hanya dalam stratifikasi risiko tetapi juga sebagai alat untuk prediksi respons terhadap terapi. Saat ini, studi seperti oleh Zamarin et al. (2020) menunjukkan bahwa kombinasi *checkpoint blockade* (misalnya nivolumab + ipilimumab) memiliki efek terbatas secara keseluruhan dalam kanker ovarium, namun subset pasien dengan TILs dan PD-L1 tinggi menunjukkan respons yang lebih baik. Maka dari itu, penelitian selanjutnya disarankan untuk mengintegrasikan penilaian TILs dengan ekspresi PD-L1 dan status mutasi molekuler seperti KRAS atau TP53 yang umum pada MOC.²⁰

Dinamika TILs dapat berubah sepanjang perjalanan penyakit dan terapi. Oleh karena itu, longitudinal sampling (misalnya pada saat diagnosis, setelah *neoadjuvant therapy*, dan pada saat relaps) dapat memberikan gambaran lebih akurat mengenai perubahan mikroenvironment imun tumor dan membantu dalam penyesuaian strategi terapi. Kombinasi pendekatan morfologi, imunohistokimia, dan molekuler akan semakin memperkuat peran TILs sebagai biomarker dinamis dalam manajemen kanker ovarium *mucinous*.

Keterbatasan utama penelitian ini meliputi sampel yang relatif kecil (n=42) dan sifat retrospektif menggunakan blok jaringan arsip. Oleh karena itu, interpretasi hubungan TILs–subtipe perlu dilakukan dengan kehati-hatian.

Rekomendasi selanjutnya adalah melakukan studi lanjutan dengan sampel lebih besar dan integrasi metode imunohistokimia (seperti PD-L1, CD8, FOXP3) serta analisis digital kuantitatif untuk memperkaya data imunohistopatologis.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara derajat *Tumor-Infiltrating Lymphocytes* (TILs), baik *intratumoral* maupun *stromal*, dengan sub tipe histopatologi *tumor mucinous ovarium*. Derajat TILs yang tinggi, baik pada kompartemen *intratumoral* maupun *stromal*, cenderung lebih sering ditemukan pada tumor dengan sub tipe *benign*, sedangkan TILs rendah lebih dominan pada sub tipe *malignant*. Nilai signifikansi statistik yang diperoleh untuk hubungan TILs *intratumoral* dan sub tipe histopatologi adalah $p = 0,002$, sedangkan untuk TILs *stromal* adalah $p = 0,000$.

Hasil ini mengindikasikan bahwa TILs, sebagai representasi respon imun lokal, berpotensi menjadi indikator prognostik pada tumor ovarium *mucinous*. Evaluasi TILs melalui preparat hematoksilin eosin dapat digunakan sebagai pendekatan awal dalam menilai perilaku biologis tumor dan merancang strategi terapi individual, khususnya dalam konteks imunoterapi.

DAFTAR REFERENSI

1. Sung PL, Chang YH, Chao KC, Chuang CM. Global distribution pattern of histological subtypes of epithelial ovarian cancer: A database analysis and systematic review. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):147-154. doi:10.1016/j.ygyno.2014.02.016
2. Widgery D. *Health Statistics*. Vol 1.; 1988.

- doi:10.1080/09505438809526230
3. BlueBooksOnline. Accessed July 16, 2025. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/34/21>
4. Sahraoui G, Fitouri A, Charfi L, et al. Mucinous borderline ovarian tumors: pathological and prognostic study at Salah Azaiez Institute. *Pan Afr Med J*. 2022;41:349. doi:10.11604/PAMJ.2022.41.349.32332
5. Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: Incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(7):985-993. doi:10.1097/00000478-200307000-00014,
6. Riopel MA, Ronnett BM, Kurman RJ. Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal- type mucinous tumors: Atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive, and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(6):617-635. doi:10.1097/00000478-199906000-00001,
7. Yemelyanova A V., Vang R, Judson K, Wu LSF, Ronnett BM. Distinction of primary and metastatic mucinous tumors involving the ovary: Analysis of size and laterality data by primary site with reevaluation of an algorithm for tumor classification. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(1):128-138. doi:10.1097/PAS.0B013E3180690D2D,
8. Santoiemma PP, Powell DJ. Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *Cancer Biol Ther*. 2015;16(6):807-820. doi:10.1080/15384047.2015.1040960,
9. Davidson B, Tropé CG, Reich R. Epithelial-mesenchymal transition in ovarian carcinoma. *Front Oncol*. 2012;2(APR). doi:10.3389/FONC.2012.00033,
10. James FR, Jiminez-Linan M, Alsop J, et al. Association between tumour infiltrating lymphocytes, histotype and clinical outcome in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1). doi:10.1186/S12885-017-3585-X,
11. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, et al. Intratumoral T Cells, Recurrence, and Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(3):203-213. doi:10.1056/NEJMOA020177,
12. Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes

- in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinom. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(6):311-335. doi:10.1097/PAP.000000000000161,
13. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian Tumorigenesis: A Proposed Model Based on Morphological and Molecular Genetic Analysis. *Am J Pathol*. 2004;164(5):1511-1518. doi:10.1016/S0002-9440(10)63708-X
14. Rambau PF, Vierkant RA, Intermaggio MP, et al. Association of p16 expression with prognosis varies across ovarian carcinoma histotypes: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *J Pathol Clin Res*. 2018;4(4):250-261. doi:10.1002/CJP2.109,
15. Meagher NS, Hamilton PT, Anglesio MS, et al. Multi-modal immune profiling of mucinous ovarian carcinoma: analysis from the Ovarian Tumor Tissue Analysis/Multidisciplinary Ovarian Cancer Outcomes Group consortia. *J Immunol*. 2022;208(1_Supplement):179.04-179.04. doi:10.4049/JIMMUNOL.208.SUPP.179.04
16. Hwang C, Lee SJ, Lee JH, et al. Stromal tumor-infiltrating lymphocytes evaluated on H&E-stained slides are an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer and ovarian serous carcinoma. *Oncol Lett*. 2019;17(5):4557-4565. doi:10.3892/OL.2019.10095/DOWNLOAD
17. Harada H, Hachisuga T, Harada Y, et al. Intra-Tumoral Lymphocytic Infiltration Is Associated with Favorable Prognosis in Suboptimal Surgery in High-Grade Serous Ovarian Carcinoma. Published online December 27, 2024. doi:10.20944/PREPRINTS202412.2363.V1
18. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: A review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology*. 2011;43(5):420-432. doi:10.1097/PAT.0B013E328348A6E7,
19. Wang Y, Peng L, Ye W, Lu Y. Multimodal diagnostic strategies and precision medicine in mucinous ovarian carcinoma: a comprehensive approach. *Front Oncol*. 2024;14:1391910. doi:10.3389/FONC.2024.1391910/BIBTEX
20. Zamarin D, Burger RA, Sill MW, et al. Randomized phase II trial of nivolumab versus nivolumab and ipilimumab for recurrent or persistent ovarian cancer: an NRG oncology study. *J Clin Oncol*. 2020;38(16):1814-1823. doi:10.1200/JCO.19.02059,
21. Gerdtsen A, Mateoiu C, Lokhande L, et al. Spatial tumor immune microenvironment phenotypes in ovarian cancer. Published online January 2, 2024. doi:10.21203/RS.3.RS-3705806/V1
22. Jiménez-Sánchez A, Cybulska P, Mager KLV, et al. Unraveling tumor-immune heterogeneity in advanced ovarian cancer uncovers immunogenic effect of chemotherapy. *Nat Genet*. 2020;52(6):582-593. doi:10.1038/S41588-020-0630-5,