



## **TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES (TILs) PASCA RADIOTERAPI FASE AWAL: PROFIL MODULASI IMUN PADA KANKER PAYUDARA STADIUM LANJUT**

**Meta Zulyati Oktora<sup>1,2</sup>, Wirsma Arif Harahap<sup>3\*</sup>, Noza Hilbertina<sup>4</sup>, Hirowati Ali<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Doktoral Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Jl. Lingkar Universitas Andalas, Limau Manis, Pauh, Padang, Sumatera Barat 25175, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Jl. By Pass, Aie Pacah, Koto Tangah, Padang, Sumatera Barat 25586, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Bedah Onkologi, Fakultas Kedokteran, Jl. Lingkar Universitas Andalas, Limau Manis, Pauh, Padang, Sumatera Barat 25175, Indonesia

<sup>4</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Jl. Lingkar Universitas Andalas, Limau Manis, Pauh, Padang, Sumatera Barat 25175, Indonesia

<sup>5</sup>Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Jl. Lingkar Universitas Andalas, Limau Manis, Pauh, Padang, Sumatera Barat 25175, Indonesia

\*[wirsma@med.unand.ac.id](mailto:wirsma@med.unand.ac.id)

### **ABSTRAK**

Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) telah diakui sebagai penanda biologis yang mencerminkan aktivitas imun antitumor pada kanker payudara. Namun, dinamika perubahan imunologis yang berlangsung pada fase awal radioterapi, terutama di negara-negara dengan pendapatan rendah hingga menengah, belum mendapat perhatian yang memadai. Penelitian ini bertujuan menganalisis perubahan modulasi imun yang terjadi pada tahap awal radioterapi melalui penilaian TILs stroma pada pasien kanker payudara stadium local lanjut. Penelitian ini menggunakan rancangan deskriptif-analitik retrospektif dengan Teknik purposive sampling, melibatkan 30 pasien yang telah menyelesaikan 10 fraksi radioterapi sinar eksternal. Penilaian TILs dilakukan pada sediaan hematoksilin-eosin mengikuti panduan International TILs Working Group dan diklasifikasikan menjadi tiga kategori: ringan (<10%), sedang (10–40%), dan berat (>40%). Hubungan antara kategori TILs dan parameter klinikopatologis dianalisis secara statistik. Kategori TILs sedang merupakan temuan terbanyak (66,7% kasus), diikuti TILs ringan (26,7%) dan tinggi (6,7%). Tidak dijumpai hubungan yang bermakna secara statistik antara kategori TILs dengan usia, jenis histologis tumor, derajat keganasan, maupun stadium klinis (nilai  $p > 0,05$ ). Penelitian ini menyimpulkan bahwa paparan radioterapi pada fase awal mampu menginduksi modulasi imun yang terukur, yang tercermin dari dominasi infiltrasi TILs sedang pada jaringan tumor. Parameter klinikopatologis konvensional tidak terbukti sebagai prediktor respons TILs fase awal, mengindikasikan bahwa aktivasi imun pada tahap ini kemungkinan lebih dipengaruhi oleh faktor molekuler dan mikro lingkungan tumor daripada oleh karakteristik morfologis klasik.

Kata kunci: kanker payudara; modulasi imun; radioterapi; TILs

## ***TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES FOLLOWING EARLY-PHASE RADIOTHERAPY: INSIGHTS INTO IMMUNE MODULATION IN LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER***

### ***ABSTRACT***

*Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) have been recognized as key biological indicators of antitumor immune activity in breast cancer. However, the immunological dynamics occurring during the early phase of radiotherapy, particularly in low- and middle-income country (LMIC) settings, remain inadequately understood. This retrospective descriptive-analytical study enrolled 30 patients with locally advanced breast cancer who had completed 10 fractions of external beam radiotherapy. Stromal TILs were assessed on hematoxylin-eosin-stained sections according to International TILs Working Group guidelines and classified as mild (<10%), moderate (10–40%), or severe (>40%). Associations between TIL categories and clinicopathological parameters were statistically evaluated. Moderate TILs were the most prevalent category, identified in 66.7% of cases. No statistically significant association was identified between TIL category and patient age, tumor histological type, or tumor grade. Early-phase radiotherapy elicits measurable immune modulation manifested by increased stromal TIL infiltration. Conventional*

*clinicopathological parameters do not appear to serve as predictors of early TIL response, suggesting that immune activation during the initial radiotherapy phase is likely governed by microenvironmental and molecular determinants rather than classical morphological features.*

*Keywords: breast cancer; radiotherapy; tumor-infiltrating lymphocytes; immune modulation*

## **PENDAHULUAN**

Kanker payudara merupakan keganasan tersering pada perempuan di seluruh dunia dan menjadi salah satu penyebab utama kematian terkait kanker, dengan insidensi yang terus meningkat terutama di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (Sung dkk., 2020; Bray dkk., 2021). Di Indonesia, sebagian besar kasus kanker payudara baru terdiagnosis pada stadium lanjut (III–IV), kondisi yang berkontribusi terhadap keluaran klinis yang lebih buruk serta tingkat mortalitas yang lebih tinggi (Kemenkes RI, 2022; Early Breast Cancer Trialists, 2011). Radioterapi merupakan salah satu pilar utama tatalaksana kanker payudara stadium lanjut, yang berperan dalam mengendalikan penyakit secara lokoregional, mereduksi stadium tumor, serta memperpanjang harapan hidup pasien (Demaria dan Formenti, 2015).

Di samping efek sitotoksik langsungnya terhadap sel tumor, radioterapi kini semakin dikenal sebagai agen imunomodulator yang aktif. Paparan radiasi pengion terbukti memicu kematian sel yang bersifat imunogenik (immunogenic cell death/ICD), memperkuat presentasi neoantigen tumor, mengaktifasi sel dendritik, dan mendorong perekrutan serta ekspansi limfosit T ke dalam jaringan tumor (Galluzzi dkk., 2017; Brix dkk., 2017; Denkert dkk., 2018). Proses-proses ini secara kolektif mendorong peningkatan infiltrasi TILs pada lingkungan mikro tumor pascairadiasi.

TILs sendiri, yang pada dasarnya terdiri atas sel T sitotoksik CD8+, sel T pembantu CD4+, sel B, dan sel natural killer, telah terbukti berperan sebagai biomarker prognostik maupun prediktif yang penting dalam berbagai jenis keganasan, termasuk kanker payudara (Salgado dkk., 2014; Hendry dkk., 2017). Tingkat infiltrasi TILs yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan respons terhadap kemoterapi, imunoterapi, dan radioterapi pada subtipe kanker payudara tertentu (Higham dan Dang, 2022; Miyashita dkk., 2015). Meski demikian, bukti ilmiah mengenai dinamika perubahan imun pada fase awal radioterapi, khususnya setelah menyelesaikan sebagian dari rangkaian pengobatan (misalnya 10 fraksi), masih sangat terbatas. Sebagian besar penelitian yang ada mengevaluasi TILs sebelum pengobatan dimulai atau setelah radioterapi diselesaikan secara penuh (Loi dkk., 2013). Pemahaman tentang pola modulasi imun pada tahap awal radioterapi memiliki implikasi klinis yang signifikan: penilaian TILs dini berpotensi membantu identifikasi tumor yang bersifat radiosensitif, menginformasikan strategi radioterapi adaptif, dan mengidentifikasi kandidat yang mungkin mendapatkan manfaat dari kombinasi radioterapi dengan imunoterapi (Barker dkk., 2015; Formenti & Demaria, 2013).

Data dari negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, termasuk Indonesia, masih sangat minim dalam literatur global. Padahal terdapat perbedaan yang signifikan dalam hal distribusi stadium klinis, karakteristik biologi tumor, dan kapasitas infrastruktur layanan kesehatan, yang semuanya dapat berdampak pada respons imun terhadap radiasi. Oleh sebab itu, pemahaman tentang pola TILs pascaeksposur radioterapi dini pada pasien kanker payudara di Indonesia berpotensi memberikan kontribusi yang bermakna bagi perkembangan ilmu onkologi global (Formenti dan Demaria, 2013). Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini dirancang untuk mengkaji modulasi imun yang berlangsung selama fase awal radioterapi pada pasien kanker payudara stadium lanjut melalui penilaian TILs. Dengan menitikberatkan pada respons imun pascairadiasi dini dalam konteks negara berpenghasilan rendah dan menengah, penelitian ini berupaya menghadirkan wawasan baru mengenai dinamika temporal dari modulasi imun yang diinduksi oleh radioterapi.

## **METODE**

Penelitian ini menggunakan rancangan deskriptif-analitik retrospektif. Data dikumpulkan dari rekam medis dan arsip histopatologi pasien yang terdiagnosis kanker payudara di Departemen Patologi Anatomi dan Unit Radioterapi RSUP Dr. M. Djamil/Rumah Sakit Universitas Andalas, Padang, Indonesia. Pengumpulan data dilaksanakan selama periode Januari hingga Desember 2023.

### **Populasi Studi**

Subjek penelitian terdiri dari 30 pasien yang telah terdiagnosis karsinoma payudara invasif berdasarkan pemeriksaan histopatologi. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik purposive sampling dalam kerangka desain retrospektif. Diagnosis dan pengelompokan jenis tumor mengacu pada Klasifikasi Tumor Payudara WHO edisi kelima. Kriteria inklusi dari penelitian ini yaitu pasien dengan kanker payudara invasif yang dikonfirmasi melalui pemeriksaan histopatologi, stadium klinis III atau IV berdasarkan sistem penentuan stadium AJCC edisi kedelapan, telah menyelesaikan 10 sesi radioterapi sinar eksternal (EBRT) di institusi penelitian, tersedianya sediaan hematoxilin-eosin (H&E) pascaradioterapi yang memadai untuk penilaian TILs stromal; serta kelengkapan data klinis dan patologis mencakup usia, jenis kelamin, subtipe histologis, derajat keganasan, dan stadium klinis. Kriteria eksklusi mencakup riwayat pemberian kemoterapi neoadjuvan, terapi hormonal, atau imunoterapi sebelum radioterapi, protokol radioterapi yang tidak lengkap atau terhenti, kualitas jaringan yang tidak memadai untuk penilaian TILs yang valid serta rekam medis yang tidak lengkap.

### **Protokol Radioterapi**

Seluruh pasien menjalani radioterapi sinar eksternal dengan teknik radioterapi konformal tiga dimensi (3D-CRT) atau teknik setara sesuai protokol institusional yang mengacu pada rekomendasi ICRU dan ESTRO. Fase awal radioterapi terdiri dari 10 fraksi dengan dosis 200 cGy per fraksi, sehingga dosis kumulatif yang diterima pada saat evaluasi jaringan adalah 20 Gy. Area yang diradiasi meliputi payudara atau dinding dada, disertai atau tanpa iradiasi kelenjar getah bening regional, bergantung pada luas penyakit dan indikasi klinis. Evaluasi histopatologis dilaksanakan setelah 10 fraksi guna menilai modulasi imun dini sebagai respons terhadap paparan radioterapi parsial.

### **Evaluasi Histopatologis**

Sediaan jaringan yang telah difiksasi dalam formalin dan ditanam dalam blok parafin disiapkan sesuai prosedur laboratorium baku, kemudian diwarnai dengan hematoxilin-eosin. Pengelompokan subtipe histologis tumor mengikuti Klasifikasi Tumor Payudara WHO, sementara penentuan derajat keganasan dilakukan dengan menggunakan Skor Histologis Nottingham berdasarkan sistem penilaian Elston-Ellis. Seluruh sediaan histopatologi dikaji secara independen oleh dua ahli patologi anatomi bersertifikat yang tidak mengetahui data klinis maupun riwayat radioterapi pasien. Jika terdapat perbedaan penilaian di antara keduanya, kesepakatan diagnosis diperoleh melalui tinjauan bersama atas sediaan yang bersangkutan.

### **Penilaian Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs)**

Penilaian TILs dilaksanakan mengacu pada rekomendasi International Tumor-Infiltrating Lymphocytes Working Group (ITWG) versi pembaruan tahun 2014 dan 2017 (Salgado dkk., 2015; Hendry dkk., 2017). Evaluasi mencakup TILs yang berada di dalam karsinoma invasif. Area yang mengandung karsinoma duktal in situ, nekrosis, fibrosis yang tidak berkaitan dengan tumor, serta lokasi biopsi sebelumnya dikecualikan dari penilaian. TILs didefinisikan sebagai sel inflamasi mononuklear yang mencakup limfosit dan sel plasma, dengan pengecualian terhadap neutrofil dan granulosit jenis lain. Estimasi proporsi area stroma yang dihuni oleh sel inflamasi mononuklear dilakukan secara visual pada perbesaran 200–400 kali dan dikategorikan sebagai berikut: ringan (<10%), sedang (10–40%), dan tinggi/berat (>40%). Pendekatan kategorisasi ini dipilih karena

sesuai dengan metodologi yang umum digunakan dalam penelitian-penelitian yang mengkaji perubahan imunologis dini setelah radioterapi.

### **Pengumpulan Data**

Variabel klinis dan patologis yang dikumpulkan meliputi usia, jenis kelamin, subtype histologis, derajat tumor, stadium klinis, serta kategori TILs setelah 10 fraksi radioterapi. Ekstraksi data dilakukan oleh tenaga terlatih dengan menggunakan formulir pengumpulan data yang telah distandarisasi guna menjamin konsistensi dan akurasi.

### **Analisis Statistik**

Analisis statistik dikerjakan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 25.0 (IBM Corp., Chicago, IL, USA). Statistik deskriptif digunakan untuk merangkum data demografis pasien dan karakteristik klinikopatologis. Variabel kategorikal disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase. Hubungan antara kategori TILs dan variabel klinikopatologis dianalisis menggunakan uji chi-square atau uji Fisher sesuai kebutuhan, dengan nilai  $p < 0,05$  dianggap bermakna secara statistik. Mengingat sifat penelitian ini yang bersifat eksploratif dan ukuran sampel yang terbatas, analisis ditujukan untuk mengidentifikasi pola imun awal. Data yang tidak tersedia ditangani dengan metode listwise deletion.

### **Etik Penelitian**

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Universitas Baiturrahmah (Nomor Persetujuan 120/ETIK-FK UNBRAH/03/08/2023) dan dilaksanakan sesuai dengan prinsip-prinsip Deklarasi Helsinki. Kerahasiaan data seluruh pasien senantiasa dijaga sepanjang penelitian melalui proses anonimisasi data.

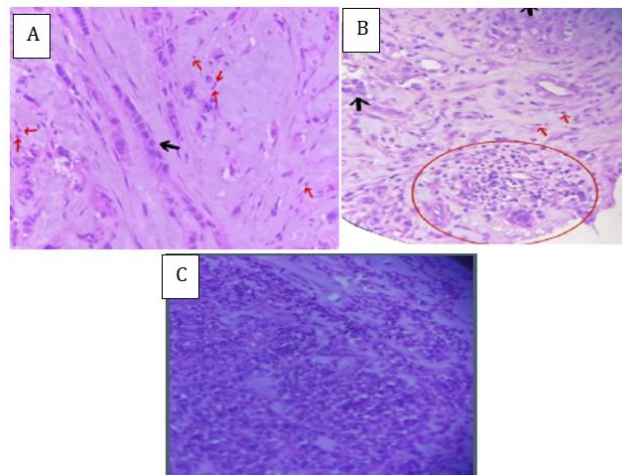
## **HASIL**

### **Karakteristik Klinikopatologis**

Sebanyak 30 pasien kanker payudara stadium lanjut yang telah menyelesaikan 10 sesi radioterapi diikutsertakan dalam analisis ini. Proporsi terbesar pasien berusia  $\geq 40$  tahun (90,0%), dengan mayoritas berjenis kelamin perempuan (96,7%). Hasil evaluasi histopatologis menunjukkan bahwa karsinoma invasif tanpa tipe khusus (NST) merupakan subtype yang paling dominan, mencakup 80,0% dari seluruh kasus, diikuti oleh karsinoma lobular invasif dan subtype lain yang lebih jarang ditemukan. Penilaian derajat tumor berdasarkan Skor Histologis Nottingham memperlihatkan bahwa derajat II paling umum dijumpai (53,3%), dengan kasus lainnya terdistribusi antara derajat I dan derajat III. Sebagian besar pasien masuk dalam klasifikasi stadium klinis III, sementara sebagian kecil berada pada stadium IV.

### **Distribusi Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs)**

Penilaian TILs pada sediaan yang diwarnai hematoxilin-eosin menunjukkan bahwa TILs kategori sedang (10–40%) merupakan yang terbanyak ditemukan, yakni pada 66,7% pasien. TILs ringan ( $< 10\%$ ) dijumpai pada 26,7% kasus, sedangkan TILs tinggi ( $> 40\%$ ) hanya ditemukan pada 6,7% dari keseluruhan populasi penelitian. Gambaran histopatologis representatif dari masing-masing kategori TILs setelah radioterapi fase awal diilustrasikan pada Gambar 1, dan distribusi selengkapnya disajikan dalam Tabel 1.



Gambar 1. Gambaran histopatologis TILs pada kanker payudara setelah radioterapi fase awal. (A) TILs ringan: tampak limfosit tersebar jarang di stroma tumor; (B) TILs sedang: tampak infiltrasi limfosit yang lebih padat membentuk klaster kecil di kompartemen stroma; (C) TILs berat: tampak infiltrasi limfosit yang masif menempati sebagian besar area stroma. Pewarnaan hematoxilin-eosin, perbesaran 400x.

Tabel 1.

Distribusi TILs Setelah 10 Fraksi Radioterapi

Kategori TILs	Kriteria (%)	f	%
Ringan	<10%	8	26,7%
Sedang	10–40%	20	66,7%
Berat/Tinggi	>40%	2	6,7%

### Hubungan TILs dengan Karakteristik Klinikopatologis

Analisis lebih lanjut dilakukan untuk mengeksplorasi keterkaitan antara kategori TILs dan berbagai variabel klinikopatologis. Tidak ditemukan asosiasi yang bermakna secara statistik antara kategori TILs dengan kelompok usia, subtype histologis, derajat keganasan, maupun stadium klinis (semua nilai  $p > 0,05$ ) (Tabel 2).

Tabel 2.

Keterkaitan Antara Kategori TILs dan Karakteristik Klinikopatologis

Variabel	Kategori	Derajat TILs yang paling sering ditemui	Signifikansi (nilai p)
Usia	<40 vs $\geq 40$	Sedang	ns
Tipe Histopatologis	NST vs Lainnya	Sedang	ns
Derajat Tumor	I, II, III	Sedang	ns
Stadium Klinis	III vs IV	Sedang	ns

*ns = tidak signifikan secara statistik*

Meskipun karsinoma invasif tanpa tipe khusus cenderung lebih sering menampilkan TILs kategori sedang dibandingkan subtype histologis lainnya, kecenderungan ini tidak mencapai ambang signifikansi statistik. Serupa halnya, TILs sedang tetap menjadi kategori yang paling banyak ditemukan di semua tingkatan derajat tumor, baik pada stadium klinis III maupun IV. Secara keseluruhan, distribusi TILs setelah 10 fraksi radioterapi tampak relatif merata di seluruh subkelompok klinikopatologis yang diteliti, dengan TILs sedang secara konsisten mendominasi.

### PEMBAHASAN

Dominasi TILs kategori sedang setelah 10 fraksi radioterapi mengindikasikan bahwa paparan radiasi pada fase awal telah mampu memicu aktivasi sistem imun yang terukur. Hal ini selaras dengan sejumlah mekanisme radiobiologis yang dikenal, antara lain kematian sel imunogenik, pelepasan antigen, serta perekrutan sel T ke dalam jaringan tumor. Tidak adanya keterkaitan antara kategori TILs dengan parameter histopatologis maupun derajat keganasan memperkuat dugaan

bahwa respons imun pada tahap awal lebih dipengaruhi oleh faktor mikro lingkungan atau molekuler daripada oleh morfologi tumor secara konvensional. Studi ini memberikan gambaran mengenai modulasi imun dini pada kanker payudara stadium lanjut setelah menjalani fase awal radioterapi. Dominasi TILs sedang setelah 10 fraksi menunjukkan bahwa radiasi pengion mampu merangsang infiltrasi limfositik yang signifikan di dalam lingkungan mikro tumor bahkan sebelum penyelesaian rangkaian radioterapi secara menyeluruh. Temuan ini mendukung bukti yang terus berkembang bahwa radioterapi tidak semata-mata berfungsi sebagai modalitas sitotoksik, melainkan juga berperan sebagai agen imunomodulator yang mampu memperkuat respons imun antitumor (Sung dkk., 2021; Bray dkk., 2021; Kemenkes RI, 2022).

### **Modulasi Imun Dini Setelah Radioterapi**

Radiasi pengion menginduksi berbagai mekanisme biologis yang mendorong aktivasi sistem imun, meliputi kematian sel imunogenik, peningkatan pelepasan antigen, peningkatan ekspresi molekul MHC kelas I, serta stimulasi aktivasi sel dendritik. Serangkaian proses ini selanjutnya mendorong ekspansi dan proliferasi sel T limfosit, khususnya sel T sitotoksik CD8<sup>+</sup> yang merupakan komponen utama TILs. Ditemukannya TILs sedang pada dua pertiga populasi penelitian selaras dengan data praklinis dan klinis yang menunjukkan bahwa aktivasi imun dapat terjadi dengan cepat selama radioterapi, bahkan sejak beberapa fraksi pertama pengobatan (Brix dkk., 2017).

### **Tidak Adanya Keterkaitan antara TILs dan Karakteristik Klinikopatologis**

Dalam penelitian ini, distribusi TILs tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antar derajat keganasan, jenis histologis, maupun kelompok usia. Beberapa faktor dapat menjadi penjelasan atas pengamatan ini. Pertama, berkaitan dengan waktu penilaian pada fase awal (hanya 10 fraksi), respons imun kemungkinan belum bervariasi secara diferensial sesuai biologi intrinsik tumor. Kedua, heterogenitas mikro lingkungan tumor merupakan hal yang lazim dijumpai pada tumor stadium lanjut, yang sering kali menampilkan stroma yang bersifat immunosupresif, kadar sel T regulator yang tinggi, serta antigenisitas yang tereduksi, sehingga akumulasi TILs secara diferensial di berbagai tipe histologis menjadi terhambat (Denkert dkk., 2018). Ketiga, ukuran sampel yang terbatas menyebabkan rendahnya representasi sub tipe non-NST, sehingga mengurangi kekuatan statistik analisis. Keempat, biologi tumor stadium lanjut berperan penting; tumor stadium III–IV kerap menunjukkan kelelahan imun atau gangguan mobilisasi limfosit, yang berdampak pada relatif seragamnya respons imun tanpa memandang sub tipe histologis (Salgado dkk., 2015). Ketiadaan asosiasi tersebut konsisten dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa TILs lebih kuat dipengaruhi oleh sub tipe molekuler, seperti TNBC atau HER2-enriched, dibandingkan dengan sekadar karakteristik histomorfologi (Hendry dkk., 2017; Higham dan Dang, 2022). Mengingat data molekuler tidak tersedia dalam penelitian ini, keseragaman yang teridentifikasi di berbagai tipe histologis merupakan temuan yang dapat dipahami).

### **Implikasi Klinis**

Penilaian TILs pada fase awal radioterapi berpotensi berfungsi sebagai informasi awal untuk memahami immunogenisitas tumor dan sensitivitasnya terhadap radiasi. Tumor yang menunjukkan TILs sedang atau tinggi pada tahap awal radioterapi mungkin memiliki profil immunologis yang lebih responsif, sehingga berpotensi bermanfaat dalam memprediksi respons pengobatan, menginformasikan strategi radioterapi yang adaptif, serta mengidentifikasi pasien yang mungkin diuntungkan dari terapi kombinasi radioterapi–imunoterapi. Meskipun TILs tinggi relatif jarang ditemukan dalam kelompok ini, peningkatan pada kategori sedang sekalipun mengindikasikan bahwa radioterapi mampu mengaktivasi imunitas antitumor pada penyakit stadium lanjut, sejalan dengan fenomena efek abscopal dan aktivasi imun yang telah diulas dalam literatur radiobiologi (Miyashita dkk., 2015; Loi dkk., 2013).

### **Perbandingan dengan Studi yang Sudah Ada**

Sebagian besar penelitian sebelumnya mengevaluasi TILs sebelum pengobatan dimulai atau setelah seluruh rangkaian radioterapi diselesaikan, dan hanya sedikit yang mengkaji dinamika imun pada fase awal. Miyashita dkk., Loi dkk., dan peneliti lainnya telah menunjukkan hubungan antara TILs awal yang lebih tinggi dengan prognosis yang lebih baik, namun TILs pascaradioterapi dini masih belum banyak diteliti (Barker dkk., 2015; Formenti dan Demaria, 2013; Dewan Redaksi Klasifikasi Tumor WHO, 2019). Temuan dalam penelitian ini memberikan kontribusi data baru dengan mengkarakterisasi TILs setelah hanya 10 fraksi, khususnya dalam konteks negara berpenghasilan rendah dan menengah di mana presentasi pada stadium lanjut merupakan hal yang umum dijumpai.

### **Kelebihan dan Keterbatasan**

Kekuatan penelitian ini terletak pada penentuan waktu evaluasi TILs yang dilakukan pada fase awal radioterapi, suatu pendekatan yang masih jarang dijumpai dalam literatur, serta pada sumber data yang bersumber dari populasi negara berpenghasilan rendah dan menengah dalam kondisi nyata. Adapun keterbatasan penelitian ini meliputi: tidak tersedianya data subtype molekuler (ER/PR/HER2), penilaian TILs yang hanya dilakukan setelah radioterapi tanpa perbandingan data pra-pengobatan, serta ukuran sampel yang kecil yang membatasi kekuatan statistik. Penelitian lanjutan yang mengintegrasikan biomarker molekuler seperti Ki-67, HIF-1 $\alpha$ , dan BCL-2 diharapkan dapat mengklasifikasikan pola respons imun dan radiosensitivitas dengan lebih baik.

### **Interpretasi Keseluruhan**

Penelitian ini menunjukkan bahwa radioterapi mampu menginduksi aktivasi imun dini yang dapat diamati berupa infiltrasi TILs kategori sedang. Namun demikian, karakteristik patologis konvensional tidak terbukti mampu memprediksi respons imun tersebut. Modulasi TILs yang diinduksi radioterapi kemungkinan besar diatur oleh faktor-faktor molekuler dan mikro lingkungan yang lebih kompleks dan memerlukan penyelidikan lebih mendalam. Perlu dicatat bahwa subtype molekuler kanker payudara, terutama triple-negative breast cancer (TNBC) dan HER2-positif, dikenal memiliki kadar infiltrasi limfosit yang lebih tinggi serta imunogenisitas yang lebih besar dibandingkan subtype luminal (Kunc dan Senkus, 2024). Bukti terkini menunjukkan bahwa pada TNBC, tingkat TILs yang tinggi berkaitan dengan prognosis yang lebih menguntungkan dan respons yang lebih baik terhadap pengobatan, termasuk imunoterapi (Dieci dkk., 2023). Dengan demikian, ketiadaan data subtype molekuler dalam penelitian ini merupakan keterbatasan yang signifikan, mengingat distribusi TILs yang teramati kemungkinan besar sangat dipengaruhi oleh komposisi subtype molekuler dalam kohort penelitian.

Dalam konteks radioterapi sebagai modalitas imunomodulator, penelitian terkini semakin memperkuat konsep efek abscopal, yaitu kemampuan radiasi lokal untuk memicu respons antitumor yang bersifat sistemik. Hu, McArthur, dan Ho (2017) mengemukakan bahwa radioterapi menginduksi kematian sel imunogenik melalui pelepasan HMGB-1, ATP, dan translokasi kalretikulin ke permukaan sel, yang kemudian mengaktifasi sel dendritik dan memperkuat presentasi silang antigen kepada limfosit T sitotoksik. Mekanisme ini sejalan dengan temuan penelitian ini, di mana infiltrasi TILs sedang pada fase awal radioterapi mencerminkan tahap permulaan kaskade aktivasi imun yang dimediasi oleh radiasi. Temuan dari studi MA.20 yang dipublikasikan di *npj Breast Cancer* (2025) menunjukkan bahwa CD8<sup>+</sup> sTILs memiliki nilai prediktif terhadap manfaat iradiasi nodus regional dalam disease-free survival dan distant disease-free survival, menegaskan relevansi klinis penilaian TILs dalam konteks radioterapi kanker payudara (Loi dkk., 2025). Hal ini memperkuat argumen bahwa penilaian TILs pascaradioterapi dini, sebagaimana yang dilakukan dalam penelitian ini, berpotensi menjadi instrumen prediktif yang berharga untuk memandu strategi pengobatan selanjutnya.

Dari perspektif sistem layanan kesehatan Indonesia sebagai negara berpenghasilan rendah dan menengah, Wulandari dkk. (2023) menyoroti berbagai tantangan dalam pelaksanaan radioterapi

kanker payudara di Indonesia, antara lain interupsi pengobatan, perpanjangan waktu pengobatan keseluruhan, serta keterbatasan infrastruktur yang dapat berdampak pada kualitas respons imun yang ditimbulkan. Temuan tersebut relevan dengan populasi dalam penelitian ini, di mana keterbatasan sumber daya dapat memengaruhi konsistensi paparan radiasi dan, pada akhirnya, pola modulasi imun yang terukur (Wulandari dkk., 2023). Dalam konteks yang lebih luas, Simcock dkk. (2019) dan Zubizarreta dkk. (2021) menegaskan bahwa negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah menghadapi tantangan nyata dalam mengakses layanan radioterapi modern, yang dapat berdampak pada hasil pengobatan secara keseluruhan serta respons imun yang diinduksi.

Bukti praklinis dan klinis terkini semakin memperkuat dasar ilmiah untuk mengombinasikan radioterapi dengan inhibitor pos pemeriksaan imun (immune checkpoint inhibitors/ICI) pada kanker payudara. Zhao dkk. (2023) dalam tinjauan mereka menguraikan bahwa radiasi meningkatkan populasi sel dendritik terkait tumor, memperkuat kapasitas presentasi antigen, dan mendorong pematangan sel dendritik sehingga mengaktifasi limfosit T. Temuan ini selaras dengan dominasi TILs sedang dalam penelitian ini, yang mencerminkan aktivasi awal kaskade imun tersebut setelah 10 fraksi radioterapi. Studi kombinasi radioterapi dan imunoterapi pada kanker payudara yang dilaporkan oleh Voroney dkk. (2022) menunjukkan bahwa sinergi antara kedua modalitas ini bergantung pada konteks imunologis tumor yang sudah ada sebelumnya, termasuk kadar TILs dasar.

Peran kelelahan sel T CD8<sup>+</sup> dalam lingkungan mikro tumor kanker payudara juga perlu dipertimbangkan dalam interpretasi hasil penelitian ini. Xie dkk. (2024) menjelaskan bahwa pada kondisi inflamasi kronis seperti yang terjadi pada kanker payudara stadium lanjut, sel T CD8<sup>+</sup> dapat mengalami kelelahan atau exhaustion, yakni kondisi hiporesponsif yang mengurangi efektivitas antitumor. Hal ini dapat menjelaskan mengapa tumor stadium lanjut dalam penelitian ini menunjukkan distribusi TILs yang relatif homogen di berbagai subkelompok, karena kelelahan imun mungkin telah membatasi diferensiasi respons TILs lebih lanjut. Penilaian penanda kelelahan sel T seperti PD-1, TIM-3, dan LAG-3 dalam penelitian mendatang akan memberikan wawasan yang lebih komprehensif tentang fungsionalitas TILs pascaradioterapi.

Selain itu, penelitian terkini mengungkapkan bahwa sel T CD8<sup>+</sup> yang telah ada sebelumnya di dalam tumor memainkan peran penting dalam memediasi respons imun yang diinduksi radioterapi (Yost dkk., 2025). Keberadaan stem-like CD8<sup>+</sup> T cells sebelum radioterapi tampaknya menjadi penentu utama besarnya infiltrasi TILs pascairadiasi. Temuan ini menegaskan pentingnya evaluasi TILs pra-radioterapi sebagai data pembanding dalam penelitian serupa di masa mendatang, agar dapat dipahami apakah peningkatan TILs yang terukur dalam penelitian ini merupakan hasil modulasi aktif oleh radioterapi ataukah sekadar refleksi dari kondisi imunologis tumor yang sudah ada sebelumnya. Tinjauan sistematis oleh Verbrugge dkk. dan Voroney dkk. (2022) tentang kombinasi radioterapi dan imunoterapi pada kanker payudara metastatik menyimpulkan bahwa meskipun sinyal biologis yang menjanjikan telah teramati, penerapan klinis kombinasi tersebut masih memerlukan optimasi lebih lanjut, termasuk seleksi pasien yang tepat berdasarkan profil TILs dan biomarker imunologis lainnya. Kontribusi penelitian ini dalam mengkarakterisasi pola TILs dini pascaradioterapi pada populasi negara berpenghasilan rendah dan menengah menyediakan data yang dibutuhkan untuk memandu perancangan uji klinis serupa di masa mendatang di negara berkembang, termasuk Indonesia.

## **SIMPULAN**

Radioterapi fase awal mendorong modulasi imun yang dapat diamati dalam bentuk infiltrasi TILs sedang. Karakteristik tumor klasik tidak terbukti mampu memprediksi respons TILs pada tahap awal. Penelitian berskala lebih besar yang mengintegrasikan biomarker molekuler sangat direkomendasikan. Secara keseluruhan, studi ini memperlihatkan bahwa radioterapi fase awal menginduksi aktivasi imun yang terukur pada kanker payudara stadium lanjut, sebagaimana

tercermin dari dominasi TILs sedang setelah 10 fraksi pengobatan. Karakteristik klinikopatologis konvensional seperti tipe histologis, derajat keganasan tumor, dan usia tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan kadar TILs, mengindikasikan bahwa modulasi imun awal setelah paparan radiasi kemungkinan lebih diatur oleh faktor mikro lingkungan dan molekuler daripada oleh parameter morfologis biasa. Temuan ini menegaskan potensi nilai penilaian TILs pascaradioterapi dini sebagai indikator respons imun dan mendukung konsep yang terus berkembang bahwa radioterapi berperan ganda sebagai modalitas sitotoksik sekaligus imunomodulator. Penelitian lanjutan yang mengintegrasikan biomarker molekuler, perbandingan pra dan pascaradioterapi, serta korelasi dengan hasil klinis diperlukan untuk memperkuat kegunaan prediktif TILs dalam penilaian respons radioterapi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Barker, H. E., Paget, J. T., Khan, A. A., & Harrington, K. J. (2015). Lingkungan mikro tumor setelah radioterapi: Mekanisme resistensi dan kekambuhan. *Nature Reviews Cancer*, 15(4), 221–237. <https://doi.org/10.1038/nrc3958>
- Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E., & Soerjomataram, I. (2021). Pentingnya kanker yang terus meningkat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. *International Journal of Cancer*, 149(2), 409–418. <https://doi.org/10.1002/ijc.3377>
- Brix, N., Tiefenthaler, A., Anders, H., Belka, C., & Lauber, K. (2017). Efek abscopal, imunologis, dan biodosimetrik dari radioterapi. *Immunological Reviews*, 280(1), 249–260. <https://doi.org/10.1111/imr.12572>
- Demaria, S., & Formenti, S. C. (2015). Radiasi sebagai adjuvan imunologis: Bukti terkini dan arah masa depan. *Nature Reviews Cancer*, 15(7), 457–465. <https://doi.org/10.1038/nrc3963>
- Denkert, C., von Minckwitz, G., Darb-Esfahani, S., et al. (2018). Limfosit infiltrasi tumor dan prognosis pada kanker payudara. *Journal of Clinical Oncology*, 36(6), 572–580. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.3945>
- Dewan Redaksi Klasifikasi Tumor WHO. (2019). Klasifikasi tumor payudara WHO (Edisi ke-5). International Agency for Research on Cancer.
- Dieci, M. V., Miglietta, F., & Guarneri, V. (2023). Tumor-infiltrating lymphocytes across breast cancer subtypes: Current issues for biomarker assessment. *Cancers*, 15(2), 495. <https://doi.org/10.3390/cancers15020495>
- Formenti, S. C., & Demaria, S. (2013). Menggabungkan radioterapi dan imunoterapi kanker: Pergeseran paradigma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10(9), 516–524. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.120>
- Galluzzi, L., Buqué, A., Kepp, O., Zitvogel, L., & Kroemer, G. (2017). Kematian sel imunogenik pada kanker dan penyakit menular. *Nature Reviews Immunology*, 17(2), 97–111. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.107>
- Hendry, S., Salgado, R., Gevaert, T., et al. (2017). Menilai limfosit infiltrasi tumor pada tumor padat: Tinjauan praktis untuk ahli patologi dan klinisi. *Advances in Anatomic Pathology*, 24(6), 311–325. <https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000162>
- Higham, C. S., & Dang, T. O. (2022). Gambaran limfosit yang menginfiltrasi tumor pada kanker payudara. *Breast Cancer Research*, 24, 51. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01543-1>
- Hu, Z. I., McArthur, H. L., & Ho, A. Y. (2017). Efek abscopal radioterapi: Apa itu dan bagaimana kita dapat menggunakannya pada kanker payudara? *Current Breast Cancer Reports*, 9(1), 45–51. <https://doi.org/10.1007/s12609-017-0234-y>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2022). Profil Kesehatan Indonesia 2021. Kemenkes RI.
- Kelompok Kolaborasi Peneliti Uji Klinis Kanker Payudara Dini. (2011). Pengaruh radioterapi setelah operasi konservasi payudara terhadap kekambuhan 10 tahun dan kematian akibat kanker payudara 15 tahun: Meta-analisis dari 17 uji coba acak. *The Lancet*, 378(9804), 1707–1716. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2)

- Kunc, M., & Senkus, E. (2024). Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Prognostic and predictive significance across molecular subtypes. *Biomedicines*, 12(4), 763. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040763>
- Loi, S., Sirtaine, N., Piette, F., et al. (2013). Nilai prognostik dan prediktif TIL pada kanker payudara triple-negatif yang diobati dengan kemoterapi adjuvan. *Journal of Clinical Oncology*, 31(7), 860–867. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.4028>
- Loi, S., Drubay, D., Adams, S., et al. (2025). Nilai prognostik dan prediktif limfosit infiltrasi tumor pada uji coba radioterapi nodus regional MA.20. *npj Breast Cancer*, 11, 43. <https://doi.org/10.1038/s41523-025-00821-z>
- Miyashita, M., Sasano, H., Tamaki, K., Hirakawa, H., et al. (2015). Signifikansi prognostik limfosit infiltrasi tumor pada kanker payudara. *Modern Pathology*, 28(2), 153–162. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.98>
- Salgado, R., Denkert, C., Demaria, S., et al. (2015). Evaluasi limfosit infiltrasi tumor (TIL) pada kanker payudara: Rekomendasi oleh Kelompok Kerja TIL Internasional 2014. *Annals of Oncology*, 26(2), 259–271. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu450>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., et al. (2021). Statistik kanker global 2020: Estimasi GLOBOCAN tentang insiden dan mortalitas di seluruh dunia untuk 36 jenis kanker di 185 negara. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Voroney, J. P., Metser, U., Husain, Z., et al. (2022). Menggabungkan radioterapi dan imunoterapi pada kanker payudara metastatik: Status saat ini dan arah masa depan. *Cancers*, 14(8), 1901. <https://doi.org/10.3390/cancers14081901>
- Wulandari, F., Andrijono, & Ramli, I., et al. (2023). Menghadapi masalah dalam radioterapi pasien kanker payudara di Yogyakarta, Indonesia: Studi kohort retrospektif. *Cancer Medicine*, 12(7), 8851–8859. <https://doi.org/10.1002/cam4.5634>
- Xie, H., Xi, X., Lei, T., Liu, H., & Xia, Z. (2024). Kelelahan sel T CD8+ dalam mikro lingkungan tumor kanker payudara. *Frontiers in Immunology*, 15, 1507283. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1507283>
- Yost, K. E., Satpathy, A. T., Wells, D. K., et al. (2025). Sel T CD8+ intratumoral yang sudah ada sebelumnya mendorong imunitas tumor yang diinduksi radioterapi. *Cell Reports*, 44, 115566. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115566>
- Zhao, Y., Mo, Y., Neganova, M. E., et al. (2023). Efek ganda radioterapi terhadap lingkungan mikro tumor dan kontribusinya terhadap perkembangan resistensi terhadap imunoterapi pada kanker gastrointestinal dan torak. *Frontiers in Oncology*, 13, 1166911. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1166911>
- Zubizarreta, E. H., Fidarova, E., Healy, B., & Rosenblatt, E. (2022). Teknologi radioterapi modern: Hambatan dan peluang akses di negara berpenghasilan rendah dan menengah. *JCO Global Oncology*, 7, 1086–1095. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00376>