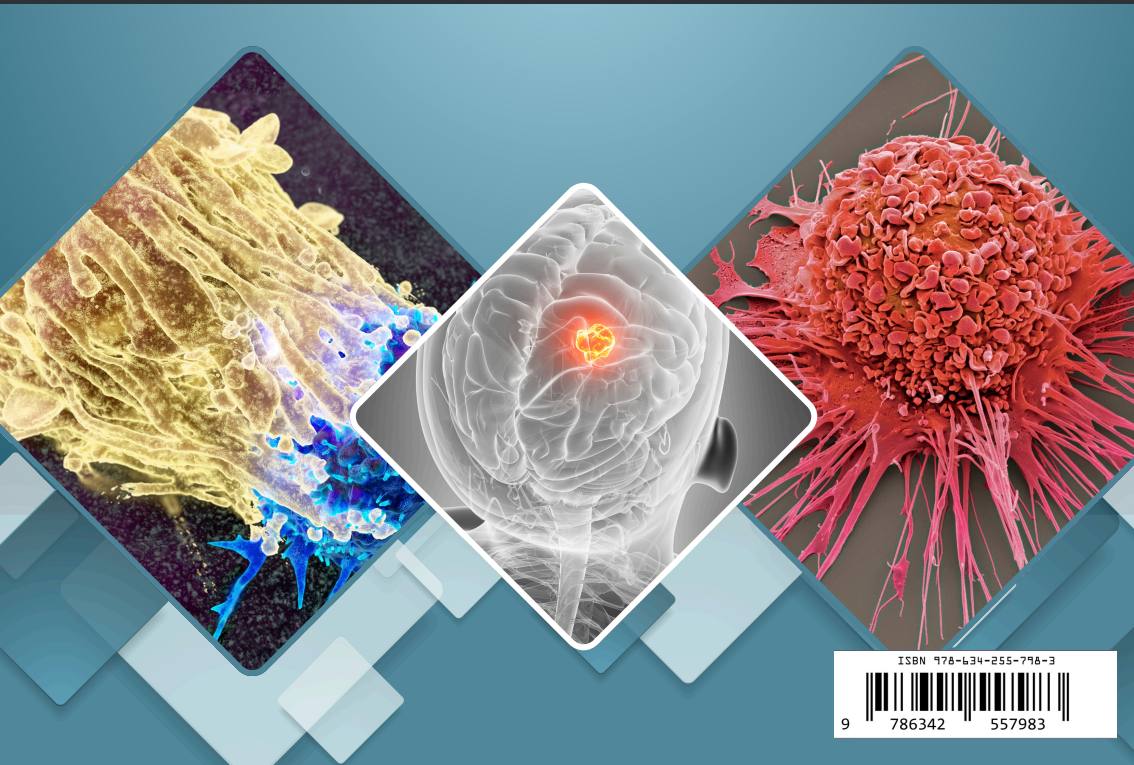
Tim Penulis :
- Arif Rachman
- Arfiyanti
- Alfa Januar Krista

Get Press Indonesia

TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE



ISBN 978-634-255-798-3

TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE

Arif Rachman
Arfiyanti
Alfa Januar Krista

GET PRESS INDONESIA

TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE

Penulis :
Arif Rachman
Arfiyanti
Alfa Januar Krista

ISBN : 978-634-255-798-3

Editor : Dr. Oktavianis, M.Biomed.
Desain Sampul dan Tata Letak : Mila Sari, M. Si.

PENERBIT : GET PRESS INDONESIA
Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022
Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tangah Padang Sumatera Barat
website: www.getpress.co.id
email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Oktober 2026

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga buku berjudul *Tumor-Associated Macrophage* ini dapat diselesaikan. Isi buku ini mencakup pembahasan tentang pengantar tumor-associated macrophage (tam): biologi dasar, asal-usul, polarisasi, dan peran dalam mikrolingkungan tumor, mekanisme molekuler dan jalur pensinyalan tumor-associated macrophage (tam), heterogenitas, klasifikasi subpopulasi, dan metode identifikasi tumor-associated macrophage (tam), peran tumor-associated macrophage (tam) pada berbagai jenis kanker, tumor-associated macrophage (tam) sebagai target terapi kanker, tam sebagai biomarker prognostik, prediktif, dan stratifikasi pasien dalam onkologi presisi, model eksperimental dan metode penelitian tumor-associated macrophage (tam), imuno-metabolisme tumor-associated macrophage (tam): hipoksia, laktat, lipid, arginin, dan target metabolik, tam dalam invasi, angiogenesis, metastasis, pre-metastatic niche, dan resistansi terapi, dan masa depan studi tumor-associated macrophage (tam): translasi klinis, onkologi presisi, terapi kombinasi, dan tantangan implementasi. Akhir kata, semoga buku ini dapat menjadi referensi dan dapat memberikan manfaat serta inspirasi bagi semua pembaca.

Padang, September 2026

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR ..... **i**

DAFTAR ISI ..... **ii**

DAFTAR GAMBAR ..... **x**

BAB 1 PENGANTAR TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM): BIOLOGI DASAR, ASAL-USUL, POLARISASI, DAN PERAN DALAM MIKROLINGKUNGAN TUMOR **1**

1.1 Makrofag Normal sebagai Dasar Memahami TAM 4

1.2 Asal-Usul dan Rekrutmen TAM 6

1.3 Polarisasi TAM: Dari Konsep M1/M2 ke Spektrum Fenotip 9

1.4 TAM dalam Tumor Microenvironment 11

1.5 TAM dan Imunosupresi Antitumor 13

1.6 TAM, Angiogenesis, Invasi, dan Metastasis 16

1.7 TAM dan Metabolisme Tumor 18

1.8 Heterogenitas TAM dan Teknologi *Single-Cell* 20

1.9 TAM sebagai Biomarker Prognostik dan Prediktif 22

1.10 Strategi Terapi yang Menargetkan TAM 25

1.11 Tantangan Penelitian dan Terapi TAM 27

DAFTAR PUSTAKA **31**

BAB 2 MEKANISME MOLEKULER DAN JALUR PENSINYALAN TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM) **33**

2.1 Sumbu CCL2–CCR2 dan Rekrutmen Monosit ke Tumor 35

2.2 CSF1–CSF1R dalam Survival dan Ekspansi TAM 37

2.3 Jalur NF-κB dalam Inflamasi dan Fungsi TAM 39

2.4 Jalur JAK–STAT dalam Polarisasi TAM 40

2.5 PI3Kγ–Akt sebagai Pengatur Imunosupresi TAM 42

2.6 Hipoksia, HIF-1α, dan Adaptasi TAM 44

2.7 Laktat dan Reprogramming Metabolik TAM 46
2.8 Metabolisme Arginin, iNOS, dan ARG1 48
2.9 Checkpoint Fagositosis CD47–SIRPα 50
2.10 PD-1/PD-L1, TAM, dan Hambatan Sel T 52
2.11TLR, STING, dan CD40 dalam Reprogramming TAM 54
2.12 Epigenetik, Exosome, dan Plasticity TAM 56
2.13Integrasi Jalur Molekuler TAM dalam Progresi Kanker 58
DAFTAR PUSTAKA 62
BAB 3 HETEROGENITAS, KLASIFIKASI SUBPOPULASI, DAN METODE IDENTIFIKASI TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM) 65
3.1 Keterbatasan Model M1/M2 dalam Klasifikasi TAM 67
3.2 Asal-Usul TAM: Monocyte-Derived dan Tissue-Resident TAM 69
3.3 Marker Konvensional TAM: CD68, CD163, dan CD206 71
3.4 Subpopulasi SPP1+ TAM 73
3.5 Subpopulasi C1Q+ atau C1QC+ TAM 75
3.6 Subpopulasi TREM2+ TAM 77
3.7 Subpopulasi FCN1+ dan Monocyte-Like Macrophage 79
3.8 FOLR2+, MARCO+, dan SIGLEC1+ TAM 81
3.9 Hypoxic TAM dan Angiogenic TAM 83
3.10Interferon-Responsive TAM dan Inflamasi Antitumor 85
3.11 Metode Identifikasi TAM: Immuno-histochemistry dan Immunofluorescence 87
3.12 Flow Cytometry dan Mass Cytometry dalam Analisis TAM 89
3.13 Single-Cell RNA Sequencing dalam Pemetaan TAM 91
3.14 Spatial Transcriptomics dan Lokasi TAM dalam Tumor 93
3.15Implikasi Klinis Heterogenitas TAM 95
DAFTAR PUSTAKA 99

BAB 4 PERAN TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM) PADA BERBAGAI JENIS KANKER 102

4.1 TAM pada Kanker Payudara 104

4.2 TAM pada Kanker Paru 106

4.3 TAM pada Kanker Kolorektal 107

4.4 TAM pada Kanker Pankreas 109

4.5 TAM pada Hepatocellular Carcinoma 111

4.6 TAM pada Glioma dan Tumor Otak 113

4.7 TAM pada Kanker Ovarium 115

4.8 TAM pada Melanoma 117

4.9 TAM pada Kanker Prostat 119

4.10 TAM pada Kanker Lambung 121

4.11 TAM pada Kanker Kepala dan Leher 123

4.12TAM pada Kanker Ginjal 125

4.13TAM pada Sarkoma dan Tumor Jaringan Lunak 127

4.14 Perbandingan Peran TAM Antar Jenis Kanker 129

4.15 Implikasi Terapeutik Berdasarkan Jenis Kanker 131

DAFTAR PUSTAKA 135

BAB 5 TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM) SEBAGAI TARGET TERAPI KANKER 138

5.1 Penghambatan Rekrutmen TAM: CCL2–CCR2 dan Jalur Kemokin 140

5.2 Penghambatan Survival TAM: CSF1–CSF1R 142

5.3Reprogramming TAM sebagai Strategi Antitumor 144

5.4CD40 Agonist dan Aktivasi Makrofag Antitumor 146

5.5 TLR dan STING Agonist untuk Mengaktifkan Innate Immunity 148

5.6 PI3Kγ Inhibition sebagai Myeloid Immune Checkpoint 150

5.7 Blokade CD47–SIRPα dan Peningkatan Fagositosis Sel Kanker 152

5.8 Kombinasi TAM-Targeted Therapy dengan Immune Checkpoint Blockade 154
5.9 TAM dan Resistansi Kemoterapi, Radioterapi, serta Terapi Target 156
5.10 Nanopartikel dan Sistem Penghantaran Obat untuk Menargetkan TAM 158
5.11 Engineered Macrophage dan CAR-Macrophage 160
5.12 Targeting TAM Metabolism 162
5.13 Biomarker untuk Memilih Pasien dalam Terapi TAM 164
5.14 Tantangan Klinis dan Masa Depan Terapi TAM 166
DAFTAR PUSTAKA 170
BAB 6 TAM SEBAGAI BIOMARKER PROGNOSTIK, PREDIKTIF, DAN STRATIFIKASI PASIEN DALAM ONKOLOGI PRESISI 173
6.1 Biomarker Prognostik dan Biomarker Prediktif pada TAM 175
6.2 Marker Konvensional TAM: CD68, CD163, dan CD206 178
6.3 Marker Molekuler Baru: TREM2, SPP1, C1Q, MARCO, FOLR2, dan SIGLEC1 180
6.4Biomarker Spasial: Lokasi TAM dalam Jaringan Tumor 182
6.5 Biomarker TAM untuk Prediksi Respons Immune Checkpoint Blockade 184
6.6 Biomarker untuk Terapi CSF1R dan CCR2 186
6.7 Biomarker untuk CD47–SIRPα dan Terapi Fagositosis 188
6.8 Liquid Biopsy dan Extracellular Vesicles sebagai Biomarker TAM 190
6.9 Imaging Biomarker dan Radiomics Terkait TAM 192
6.10 Integrasi *Single-Cell, Spatial Omics,* dan *Machine Learning* 194
6.11Standardisasi dan Validasi Klinis Biomarker TAM 196
6.12Stratifikasi Pasien Berdasarkan Profil TAM 197

6.13 Monitoring Respons Terapi Berbasis TAM 199
6.14 Tantangan dan Masa Depan Biomarker TAM 201
DAFTAR PUSTAKA 205
BAB 7 MODEL EKSPERIMENTAL DAN METODE PENELITIAN TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM).... 208
7.1 Sumber Makrofag untuk Model In Vitro TAM 210
7.2 Model Conditioned Medium untuk Induksi TAM-Like Macrophage..... 212
7.3 Model Co-Culture Dua Dimensi antara Sel Kanker dan Makrofag 214
7.4 Model 3D Spheroid dan Matriks Ekstraseluler 216
7.5 Organoid Tumor dan Organoid–Immune Co-Culture 218
7.6 Tumor-on-Chip dan Microfluidic Model untuk TAM 220
7.7 Model Syngeneic Mouse untuk Penelitian TAM 222
7.8 Xenograft, PDX, dan Humanized Mouse Model..... 224
7.9 Genetically Engineered Mouse Models untuk TAM..... 226
7.10 Depletion dan Lineage Tracing untuk Mempelajari Fungsi TAM..... 228
7.11Flow Cytometry dan CyTOF untuk Profiling TAM..... 230
7.12 Single-Cell RNA Sequencing untuk Identifikasi Subpopulasi TAM..... 232
7.13 Spatial Transcriptomics dan Multiplex Imaging..... 234
7.14 Uji Fungsional: Fagositosis, Suppression Assay, Migrasi, dan Invasi 236
7.15 Analisis Sitokin, Kemokin, dan Metabolit TAM 238
7.16 Imaging dan Intravital Microscopy untuk Dinamika TAM..... 240
7.17 Analisis Bioinformatika dan Integrasi Multi-Omics 242
7.18 Prinsip Validasi dan Reprodusibilitas Penelitian TAM 244
DAFTAR PUSTAKA 248

BAB 8 IMUNOMETABOLISME TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM): HIPOKSIA, LAKTAT, LIPID, ARGININ, DAN TARGET METABOLIK 251

8.1 Hipoksia sebagai Pengatur Sentral TAM 253

8.2 Laktat dan Asidosis dalam Reprogramming TAM 255

8.3 Glikolisis, Oksidasi Fosforilatif, dan Plasticity Energi TAM 257

8.4 Metabolisme Arginin: iNOS, ARG1, dan Imunosupresi 259

8.5 Metabolisme Triptofan: IDO, Kynurenine, dan Hambatan Sel T 261

8.6 Metabolisme Lipid dan Lipid-Associated TAM 263

8.7 Prostaglandin, COX-2, dan PGE2 dalam Regulasi TAM 265

8.8 Adenosin dan Jalur CD39/CD73 dalam Imunosupresi TAM 267

8.9Besi, Heme, dan Ferroptosis dalam Fungsi TAM 269

8.10Glutamin dan Metabolisme Karbon dalam TAM 271

8.11Metabolit Tumor, Exosome, dan Epigenetik TAM 273

8.12 Kompetisi Metabolik TAM dengan Sel T dan NK Cell 275

8.13 Target Terapi Imunometabolik pada TAM 277

8.14 Metode Penelitian Imunometabolisme TAM 279

DAFTAR PUSTAKA 283

BAB 9 TAM DALAM INVASI, ANGIOGENESIS, METASTASIS, PRE-METASTATIC NICHE, DAN RESISTANSI TERAPI 286

9.1 TAM dan Remodeling Matriks Ekstraseluler 288

9.2 TAM dan Epithelial–Mesenchymal Transition 290

9.3 TAM, Angiogenesis, dan Vaskularisasi Tumor 292

9.4 TAM dan Intravasasi Sel Kanker 294

9.5 TAM, Pre-Metastatic Niche, dan Organotropisme Metastasis 296

9.6 Metastasis-Associated Macrophage dalam Kolonisasi Organ Jauh 298

9.7 TAM dan Immune Evasion pada Metastasis 300
9.8 TAM dan Resistansi Kemoterapi 302
9.9 TAM dan Resistansi Radioterapi..... 304
9.10TAM dan Resistansi Imunoterapi 306
9.11TAM, Minimal Residual Disease, dan Kekambuhan..... 308
9.12 Biomarker TAM untuk Risiko Metastasis dan Resistansi Terapi 310
9.13 Strategi Terapi untuk Menghambat Peran TAM dalam Metastasis..... 312
DAFTAR PUSTAKA 316
BAB 10 MASA DEPAN STUDI TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM): TRANSLASI KLINIS, ONKOLOGI PRESISI, TERAPI KOMBINASI, DAN TANTANGAN IMPLEMENTASI..... 319
10.1 Dari Konsep M1/M2 Menuju Ekologi TAM Presisi 321
10.2 TAM dalam Onkologi Presisi..... 323
10.3 Terapi Kombinasi sebagai Arah Utama Targeting TAM ... 325
10.4Engineered Macrophage dan CAR-Macrophage 327
10.5Nanoteknologi dan Penghantaran Obat Berbasis TAM..... 329
10.6Imaging TAM dan Monitoring Dinamis 331
10.7 Liquid Biopsy dan Biomarker Dinamis TAM..... 333
10.8 Artificial Intelligence dan Model Prediksi Berbasis TAM 335
10.9Tantangan Uji Klinis TAM-Targeted Therapy..... 337
10.10 Keamanan, Toksisitas, dan Homeostasis Makrofag Normal..... 339
10.11 Etika, Akses, dan Keadilan dalam Terapi TAM Presisi.... 341
10.12 Agenda Riset Masa Depan TAM 343
10.13 Rekomendasi Konseptual untuk Translasi Klinis TAM .. 345
DAFTAR PUSTAKA 349

BIODATA PENULIS 353

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1 Konsep Dasar Tumor-Associated Macrophage (TAM). 3
Gambar 1. 2 Perbandingan Makrofag Fisiologis dan TAM. 6
Gambar 1. 3 Asal-usul TAM dalam Mikrolingkungan Tumor 8
Gambar 1. 4 Evolusi Konsep Polarisasi TAM. 11
Gambar 1. 5 Interaksi TAM dalam tumor Microenvironment 13
Gambar 1. 6 Mekanisme imunosupresi oleh TAM 15
Gambar 1. 7 Peran TAM dalam Angiogenesis, Invasi, dan Metastasis 17
Gambar 1. 8 Faktor Metabolik yang Memengaruhi TAM 19
Gambar 1. 9 Heterogenitas TAM Berdasarkan Single-Cell dan Spatial Omics 22
Gambar 1. 10 TAM Sebagai Biomarker Kanker 24
Gambar 1. 11 Strategi Terapi yang Menargetkan TAM 26
Gambar 1. 12 Tantangan Utama dalam Terapi TAM 29
Gambar 2. 1Jalur Molekuler Utama yang Mengatur TAM. 34
Gambar 2. 2 Sumbu CCL2–CCR2 dalam Rekrutmen TAM 36
Gambar 2. 3 Jalur CSF1–CSF1R dalam Biologi TAM 38
Gambar 2. 4 Peran NF-κB dalam TAM 40
Gambar 2. 5 Jalur JAK–STAT dalam Polarisasi TAM 42
Gambar 2. 6 Jalur PI3Kγ–Akt dalam TAM 44
Gambar 2. 7 Hipoksia dan HIF dalam Regulasi TAM 46
Gambar 2. 8 Laktat Sebagai Sinyal Metabolik Pengatur TAM 48
Gambar 2. 9 Metabolisme Arginin pada TAM 50
Gambar 2. 10 Checkpoint Fagositosis CD47–SIRPα 52
Gambar 2. 11 PD-1/PD-L1 dalam Interaksi TAM dan Sel T 54
Gambar 2. 12 Aktivasi TLR, STING, dan CD40 pada TAM 56
Gambar 2. 13 Regulasi Epigenetik dan Exosome dalam Plasticity TAM 58
Gambar 2. 14 Integrasi Jalur Molekuler TAM dalam Progresi Kanker 60
Gambar 3. 1Dimensi Heterogenitas TAM 67
Gambar 3. 2 Peralihan dari Model M1/M2 ke klasifikasi Spektrum TAM 69
Gambar 3. 3 Asal-usul TAM Berdasarkan Garis Keturunan 71
Gambar 3. 4 Marker Konvensional TAM 73

Gambar 3. 5 Karakteristik SPP1+ TAM 75
Gambar 3. 6 C1Q+ TAM dan Fungsi Imunologisnya 77
Gambar 3. 7 TREM2+ TAM Sebagai Subpopulasi Metabolik-Imunologis 79
Gambar 3. 8 FCN1+ Monocyte-Like Macrophage dalam Diferensiasi TAM 81
Gambar 3. 9 Subpopulasi FOLR2+, MARCO+, dan SIGLEC1+ TAM 83
Gambar 3. 10 Hypoxic dan Angiogenic TAM 85
Gambar 3. 11 Interferon-Responsive TAM 87
Gambar 3. 12 Identifikasi TAM dengan IHC dan Multiplex Immunofluorescence 89
Gambar 3. 13 Flow Cytometry dan CyTOF untuk Analisis TAM 91
Gambar 3. 14 Workflow scRNA-seq untuk Analisis TAM 93
Gambar 3. 15 Spatial Transcriptomics Dalam Pemetaan TAM 95
Gambar 3. 16 Implikasi Klinis Heterogenitas TAM 97
Gambar 4. 1 Peran TAM Lintas Jenis Kanker 103
Gambar 4. 2 Peran TAM pada Kanker Payudara 105
Gambar 4. 3 TAM pada Kanker Paru 107
Gambar 4. 4 TAM pada Kanker Kolorektal 109
Gambar 4. 5 TAM pada Kanker Pankreas 111
Gambar 4. 6 TAM pada Hepatocellular Carcinoma 113
Gambar 4. 7 TAM pada Glioma 115
Gambar 4. 8 TAM pada Kanker Ovarium 117
Gambar 4. 9 TAM pada Melanoma 119
Gambar 4. 10 TAM pada Kanker Prostat 121
Gambar 4. 11 TAM pada Kanker Lambung 123
Gambar 4. 12 TAM pada Kanker Kepala dan Leher 125
Gambar 4. 13 TAM pada Renal Cell Carcinoma 127
Gambar 4. 14 TAM pada Sarkoma 129
Gambar 4. 15 Perbandingan Fungsi TAM Antar Jenis Kanker 131
Gambar 4. 16 Strategi Terapi TAM Berdasarkan Konteks Kanker 133
Gambar 5. 1 Strategi Utama Terapi yang Menargetkan TAM 140
Gambar 5. 2 Penghambatan Rekrutmen TAM melalui CCL2–CCR2 142
Gambar 5. 3 Terapi yang Menargetkan CSF1–CSF1R 144
Gambar 5. 4 Konsep Reprogramming TAM 146
Gambar 5. 5 CD40 Agonist dalam Reprogramming TAM 148
Gambar 5. 6 Aktivasi TLR/STING untuk Reprogramming TAM 150

Gambar 5. 7 PI3Kγ Inhibition untuk Reprogramming TAM 152
Gambar 5. 8 Terapi Blokade CD47–SIRPα 154
Gambar 5. 9 Kombinasi Terapi TAM dengan Immune Checkpoint Blockade 156
Gambar 5. 10 TAM dalam Resistansi Terapi Kanker 158
Gambar 5. 11 Nanopartikel untuk Reprogramming TAM 160
Gambar 5. 12 Konsep CAR-Macrophage dan Engineered Macrophage 162
Gambar 5. 13 Target Metabolik pada TAM 164
Gambar 5. 14 Biomarker untuk terapi TAM Presisi 166
Gambar 5. 15 Masa Depan Terapi TAM 168
Gambar 6. 1 Konsep Biomarker TAM dalam Onkologi Presisi 175
Gambar 6. 2 Perbedaan Biomarker Prognostik dan Prediktif TAM.....177
Gambar 6. 3 Marker Konvensional TAM dan Keterbatasannya ..179
Gambar 6. 4 Marker Molekuler Baru Untuk Subpopulasi TAM ...181
Gambar 6. 5 Biomarker Spasial TAM 183
Gambar 6. 6 Biomarker TAM untuk Prediksi Checkpoint Blockade 185
Gambar 6. 7 Biomarker untuk CSF1R dan CCR2 Blockade 187
Gambar 6. 8 Biomarker Terapi CD47–SIRPα 189
Gambar 6. 9 Liquid Biopsy dan EV Sebagai Biomarker TAM 191
Gambar 6. 10 Imaging Biomarker TAM 193
Gambar 6. 11 Integrasi Multi-Omics dan Machine Learning untuk Biomarker TAM 195
Gambar 6. 12 Tahapan Validasi Biomarker TAM 197
Gambar 6. 13 Stratifikasi Pasien Berdasarkan Profil TAM 199
Gambar 6. 14 Monitoring Respons Terapi Berbasis TAM 201
Gambar 6. 15 Masa Depan Biomarker TAM 203
Gambar 7. 1 Spektrum Model dan Metode Penelitian TAM 210
Gambar 7. 2 Sumber Makrofag untuk Model In Vitro TAM 212
Gambar 7. 3 Model Conditioned Medium untuk Induksi TAM-Like Macrophage 214
Gambar 7. 4 Model Co-Culture 2D TAM–Sel Kanker 216
Gambar 7. 5 Model 3D Spheroid Untuk Studi TAM 218
Gambar 7. 6 Organoid–Macrophage Co-Culture Untuk Penelitian TAM 220
Gambar 7. 7 Tumor-On-Chip untuk Mempelajari Rekrutmen dan Fungsi TAM 222

Gambar 7. 8 Model Syngeneic Mouse Untuk Penelitian TAM 224
Gambar 7. 9 Xenograft, PDX, dan Humanized Mouse Dalam Penelitian TAM 226
Gambar 7. 10 GEMM untuk Studi TAM..... 228
Gambar 7. 11 Depletion dan Lineage Tracing Untuk Studi Fungsi TAM 230
Gambar 7. 12 Flow Cytometry dan CyTOF untuk Profiling TAM 232
Gambar 7. 13 Workflow scRNA-seq untuk Penelitian TAM 234
Gambar 7. 14 Spatial Transcriptomics dan Multiplex Imaging untuk TAM 236
Gambar 7. 15 Uji Fungsional Utama Dalam Penelitian TAM 238
Gambar 7. 16 Analisis Mediator TAM 240
Gambar 7. 17 Imaging dan Intravital Microscopy Untuk Studi TAM 242
Gambar 7. 18 Analisis Bioinformatika Multi-Omics untuk TAM 244
Gambar 7. 19 Prinsip Validasi dan Reprodusibilitas Penelitian TAM 246
Gambar 8. 1 Konsep Imunometabolisme TAM 253
Gambar 8. 2 Hipoksia dan Aktivasi TAM Protumor 255
Gambar 8. 3 Laktat Sebagai Sinyal Metabolik Pengatur TAM 257
Gambar 8. 4 Plasticity Energi TAM 259
Gambar 8. 5 Metabolisme Arginin pada TAM 261
Gambar 8. 6 Jalur Triptofan–IDO–Kynurenine pada TAM..... 263
Gambar 8. 7 Metabolisme Lipid pada TAM 265
Gambar 8. 8 Jalur COX-2–PGE2 dalam Regulasi TAM 267
Gambar 8. 9 Jalur Adenosin Dalam Imunosupresi Tam. 269
Gambar 8. 10 Besi dan Ferroptosis Dalam Interaksi TAM–Tumor 271
Gambar 8. 11 Glutamin dalam Metabolisme TAM 273
Gambar 8. 12 Hubungan Metabolit, Exosome, dan Epigenetik TAM 275
Gambar 8. 13 Kompetisi Metabolik TAM dengan Sel T dan NK Cell 277
Gambar 8. 14 Target Terapi Imunometabolik TAM 279
Gambar 8. 15 Metode Penelitian Imunometabolisme TAM 281
Gambar 9. 1 Peran TAM dalam Invasi, Metastasis, dan Resistansi Terapi 288
Gambar 9. 2 TAM dalam Remodeling Matriks Ekstraseluler 290

Gambar 9. 3 Hubungan TAM dengan EMT 292
Gambar 9. 4 TAM dalam Angiogenesis dan Vaskularisasi Tumor 294
Gambar 9. 5 TAM dalam Intravasasi Sel Kanker 296
Gambar 9. 6 TAM dan Pembentukan Pre-Metastatic Niche 298
Gambar 9. 7 Metastasis-Associated Macrophage dalam Kolonisasi Organ Jauh 300
Gambar 9. 8 TAM dalam Immune Evasion Metastasis 302
Gambar 9. 9 TAM dalam Resistansi Kemoterapi 304
Gambar 9. 10 TAM dalam Resistansi Radioterapi 306
Gambar 9. 11 TAM dalam Resistansi Imunoterapi 308
Gambar 9. 12 TAM dalam Minimal Residual Disease dan Relapse 310
Gambar 9. 13 Biomarker TAM untuk Metastasis dan Resistansi Terapi 312
Gambar 9. 14 Strategi Terapi Anti-Metastasis Berbasis TAM 314
Gambar 10. 1 Masa Depan Studi dan Terapi TAM 321
Gambar 10. 2 Pergeseran Klasifikasi TAM Menuju Ekologi Presisi 323
Gambar 10. 3 Stratifikasi Pasien Berbasis Profil TAM 325
Gambar 10. 4 Rasional Terapi Kombinasi Berbasis TAM 327
Gambar 10. 5 Konsep Engineered Macrophage dan CAR-M 329
Gambar 10. 6 Nanoteknologi untuk Reprogramming TAM 331
Gambar 10. 7 Liquid Biopsy Untuk Monitoring TAM 335
Gambar 10. 8 AI dan Integrated Myeloid Immune Score 337
Gambar 10. 9 Tantangan Uji Klinis Terapi TAM 339
Gambar 10. 10 Keamanan Terapi TAM 341
Gambar 10. 11 Etika dan Akses Terapi TAM Presisi 343
Gambar 10. 12 Agenda Riset Masa Depan TAM 345
Gambar 10. 13 Jalur Translasi Klinis Biomarker dan Terapi TAM 347

BAB 1

PENGANTAR TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM): BIOLOGI DASAR, ASAL-USUL, POLARISASI, DAN PERAN DALAM MIKROLINGKUNGAN TUMOR

Tumor-associated macrophage atau TAM adalah populasi makrofag yang berada di dalam mikrolingkungan tumor dan berinteraksi dengan sel kanker, sel imun, fibroblas, endotel, matriks ekstraseluler, serta mediator metabolik lokal (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). TAM merupakan salah satu komponen utama tumor microenvironment karena jumlah, lokasi, dan fenotipnya dapat memengaruhi inflamasi tumor, angiogenesis, invasi, metastasis, imunosupresi, respons terapi, dan prognosis klinis (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). TAM tidak dapat dipahami sebagai satu populasi tunggal karena makrofag dalam tumor memiliki heterogenitas asal-usul, fenotip, fungsi, metabolisme, dan lokasi spasial yang berbeda-beda (Cassetta & Pollard, 2018; Lavin *et al*., 2017). Heterogenitas TAM dipengaruhi oleh tipe kanker, stadium tumor, organ asal, tekanan hipoksia, metabolit tumor, sinyal sitokin, serta terapi yang diterima pasien (Cassetta & Pollard, 2018; Vitale *et al*., 2019).

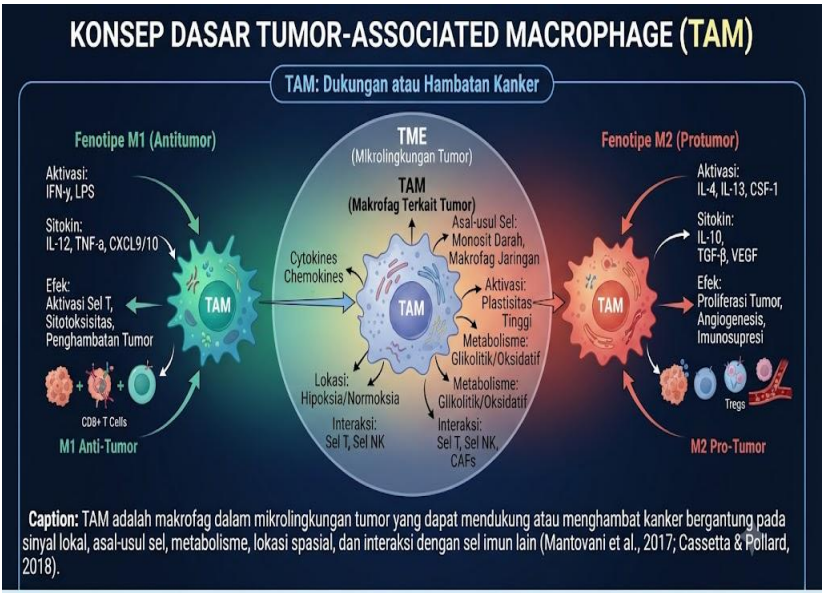
Secara klasik, makrofag sering dibagi menjadi fenotip M1 dan M2 untuk menggambarkan dua pola aktivasi yang berbeda (Murray, 2017). Makrofag M1 umumnya dikaitkan dengan aktivitas inflamasi, produksi sitokin proinflamasi, presentasi antigen, dan potensi efek antitumor dalam konteks

tertentu (Murray, 2017; Mantovani *et al*., 2017). Makrofag M2 umumnya dikaitkan dengan perbaikan jaringan, angiogenesis, remodeling matriks, dan imunosupresi (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Pembagian M1/M2 berguna sebagai kerangka pengantar, tetapi terlalu sederhana untuk menggambarkan kompleksitas TAM pada tumor manusia (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Analisis single-cell menunjukkan bahwa TAM dapat memiliki spektrum fenotip yang mencakup subpopulasi inflamasi, angiogenik, hipoksik, lipid-associated, interferon-responsive, tissue-resident-like, dan immunoregulatory (Lavin *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2021).

TAM menjadi penting dalam biologi kanker karena banyak tumor padat menunjukkan infiltrasi makrofag yang tinggi dan infiltrasi tersebut sering berkaitan dengan progresi penyakit atau prognosis buruk pada berbagai konteks kanker (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). TAM dapat menghasilkan sitokin, kemokin, growth factor, protease, metabolit, dan molekul checkpoint yang membantu tumor menghindari pengawasan imun (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). TAM dapat mendukung angiogenesis melalui produksi VEGF dan mediator proangiogenik lain (Mantovani *et al*., 2017). TAM juga dapat mendukung invasi dan metastasis melalui remodeling matriks ekstraseluler, produksi protease, dan pembentukan niche metastasis (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018).

Dalam dekade terakhir, TAM menjadi target terapi kanker karena sel ini dapat dimodulasi untuk mengurangi imunosupresi dan meningkatkan respons antitumor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Strategi terapi TAM mencakup penghambatan rekrutmen monosit, penurunan survival TAM, reprogramming TAM ke arah antitumor, peningkatan fagositosis, dan kombinasi dengan immune checkpoint blockade (Cassetta & Pollard, 2018;

DeNardo & Ruffell, 2019). Jalur yang sering dikaji sebagai target terapi meliputi CSF1–CSF1R, CCL2–CCR2, CD47–SIRPα, PI3Kγ, TLR, STING, dan CD40 (Chao *et al.*, 2012; Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, pemahaman TAM sangat penting dalam imunologi kanker, patologi molekuler, onkologi translasi, dan pengembangan terapi presisi (Mantovani *et al.*, 2017; Hanahan, 2022).



Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

Gambar 1. 1 Konsep Dasar Tumor-Associated Macrophage (TAM).

TAM adalah makrofag dalam mikrolingkungan tumor yang dapat mendukung atau menghambat kanker bergantung pada sinyal lokal, asal-usul sel, metabolisme, lokasi spasial, dan interaksi dengan sel imun lain (Mantovani *et al.*, 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan

Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

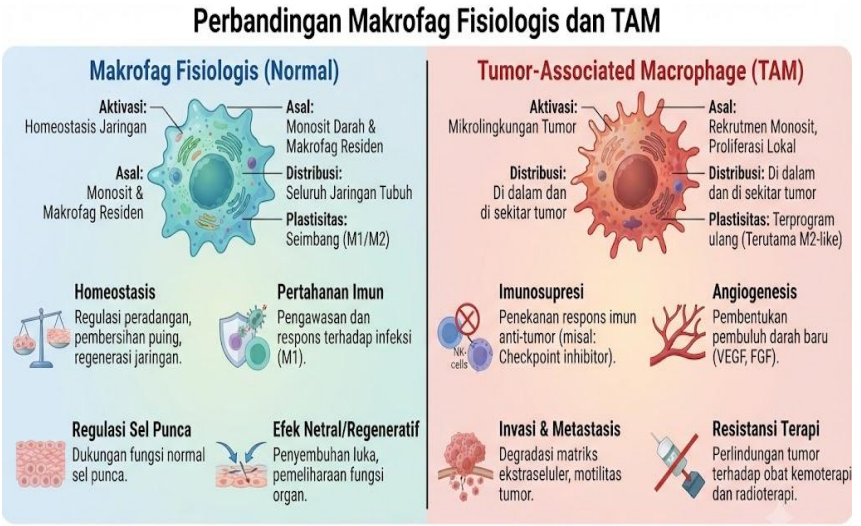
1.1 Makrofag Normal sebagai Dasar Memahami TAM

Makrofag adalah sel imun bawaan yang berperan dalam fagositosis, presentasi antigen, homeostasis jaringan, inflamasi, resolusi inflamasi, dan perbaikan jaringan (Murray & Wynn, 2011; Ginhoux & Guilliams, 2016). Makrofag fisiologis membantu membersihkan sel mati, debris, mikroorganisme, dan partikel asing melalui proses fagositosis (Murray & Wynn, 2011). Makrofag juga menghasilkan sitokin dan kemokin seperti TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-10, TGF-β, CCL2, dan CXCL8 sesuai stimulus yang diterimanya (Murray, 2017; Mantovani *et al*., 2017). Kemampuan makrofag untuk berubah sesuai lingkungan disebut plasticity, dan sifat ini menjelaskan mengapa makrofag dapat beralih fungsi ketika berada di dalam tumor (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018).

Makrofag berasal dari dua sumber utama, yaitu monosit yang berasal dari sumsum tulang dan makrofag residen jaringan yang berkembang sejak fase embrional (Ginhoux & Guilliams, 2016). Makrofag residen jaringan memiliki identitas khusus sesuai organ, seperti Kupffer cell di hati, microglia di otak, alveolar macrophage di paru, dan Langerhans cell di kulit (Ginhoux & Guilliams, 2016). Dalam tumor, TAM dapat berasal dari monosit sirkulasi yang direkrut ke jaringan tumor atau dari makrofag residen jaringan yang diprogram ulang oleh sinyal lokal (Cassetta & Pollard, 2018; Lavin *et al*., 2017). Perbedaan asal-usul TAM dapat memengaruhi fungsi, lokasi, marker, dan responsnya terhadap terapi (Lavin *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018).

Makrofag normal memiliki kemampuan fagositosis yang penting untuk eliminasi sel rusak dan pemeliharaan homeostasis jaringan (Murray & Wynn, 2011). Dalam tumor, fungsi fagositosis makrofag dapat dihambat oleh sinyal anti-fagositosis seperti CD47 yang diekspresikan pada permukaan sel kanker (Chao *et al*., 2012). CD47 pada sel tumor dapat berikatan dengan SIRPα pada makrofag dan mengirim sinyal "don't eat me" yang menurunkan fagositosis sel kanker (Chao *et al*., 2012). Jalur CD47–SIRPα menjadi target terapi karena blokadenya dapat meningkatkan kemampuan makrofag untuk menelan sel tumor (Chao *et al*., 2012; Cassetta & Pollard, 2018).

Makrofag juga berperan sebagai antigen-presenting cell melalui ekspresi MHC dan molekul kostimulator (Murray & Wynn, 2011). TAM dalam tumor sering mengalami gangguan fungsi presentasi antigen atau mengekspresikan mediator imunosupresif seperti IL-10, TGF-β, ARG1, IDO, dan PD-L1 (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Mediator tersebut dapat menekan aktivasi limfosit T sitotoksik dan memperkuat lingkungan imun yang tolerogenik (Mantovani *et al*., 2017). Perbedaan antara makrofag fisiologis dan TAM protumor menjadi dasar penting untuk memahami mekanisme imunologi kanker (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018).



Caption: Makrofag normal menjaga homeostasis dan pertahanan imun, sedangkan TAM dapat diprogram ulang oleh tumor untuk mendukung imunosupresi, angiogenesis, invasi, dan resistansi terapi (Murray & Wynn, 2011; Mantovani et al., 2017).

Sumber: Diadaptasi dari Murray dan Wynn (2011), Ginhoux dan Guilliams (2016), Mantovani et al. (2017), serta Cassetta dan Pollard (2018).

Gambar 1. 2 Perbandingan Makrofag Fisiologis dan TAM.

Makrofag normal menjaga homeostasis dan pertahanan imun, sedangkan TAM dapat diprogram ulang oleh tumor untuk mendukung imunosupresi, angiogenesis, invasi, dan resistansi terapi (Murray & Wynn, 2011; Mantovani *et al*., 2017). Sumber: Diadaptasi dari Murray dan Wynn (2011), Ginhoux dan Guilliams (2016), Mantovani *et al*. (2017), serta Cassetta dan Pollard (2018).

1.2 Asal-Usul dan Rekrutmen TAM

TAM dapat berasal dari monosit sirkulasi yang direkrut ke tumor atau dari makrofag residen jaringan yang mengalami reprogramming oleh sinyal tumor (Lavin *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Monosit direkrut ke tumor melalui sumbu kemokin seperti CCL2–CCR2, CCL5–CCR5, dan CXCL12–CXCR4 (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard,

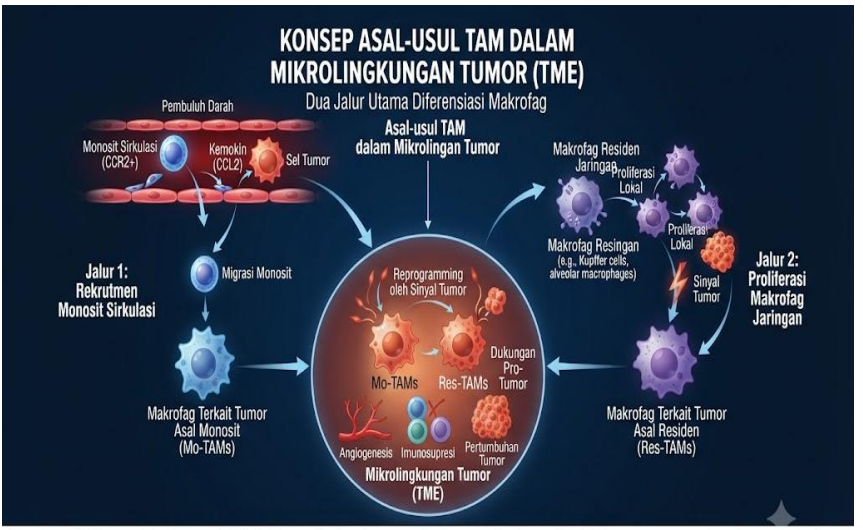
2018). CCL2 yang diproduksi oleh sel kanker dan stroma dapat menarik monosit CCR2+ dari sirkulasi menuju jaringan tumor (Noy & Pollard, 2014). Setelah masuk ke tumor, monosit dapat berdiferensiasi menjadi TAM di bawah pengaruh CSF1, IL-10, TGF-β, prostaglandin, laktat, dan hipoksia (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019).

CSF1 atau macrophage colony-stimulating factor merupakan sinyal penting untuk survival, diferensiasi, dan ekspansi makrofag dalam tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Banyak tumor menghasilkan CSF1 atau menginduksi sel stromal menghasilkan CSF1 untuk mempertahankan populasi TAM protumor (Cassetta & Pollard, 2018). Penghambatan CSF1R dikembangkan untuk menurunkan jumlah TAM atau mengubah komposisi sel mieloid dalam tumor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Efektivitas blokade CSF1R dapat berbeda antar tipe tumor karena adanya heterogenitas TAM dan jalur kompensasi lain (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).

Makrofag residen jaringan juga dapat menjadi sumber TAM pada tumor tertentu (Lavin *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Microglia dapat menjadi komponen mieloid penting pada tumor otak, sedangkan Kupffer cell dapat berperan dalam tumor hati dan metastasis hati (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Makrofag residen memiliki program transkripsi dan identitas jaringan yang berbeda dari monocyte-derived macrophage (Ginhoux & Guilliams, 2016; Lavin *et al*., 2017). Perbedaan asal-usul tersebut dapat menjelaskan mengapa TAM di organ berbeda menunjukkan fungsi dan marker yang berbeda (Lavin *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018).

Rekrutmen TAM merupakan proses dinamis yang berubah selama perkembangan tumor (Noy & Pollard, 2014). Pada fase awal, makrofag dapat memiliki aktivitas inflamasi yang membantu mengenali atau membersihkan sel abnormal

(Murray & Wynn, 2011). Pada fase tumor progresif, sinyal tumor dapat menggeser makrofag menjadi lebih imunosupresif, proangiogenik, dan mendukung invasi (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Dinamika asal-usul dan rekrutmen ini menunjukkan bahwa terapi TAM harus mempertimbangkan waktu, lokasi, dan tipe kanker (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: TAM berasal dari monosit sirkulasi yang direkrut ke tumor dan/atau makrofag residen jaringan yang mengalami reprogramming oleh sinyal tumor (Lavin et al., 2017; Cassetta & Pollard, 2018).
Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Ginhoux dan Guilliams (2016), Lavin et al. (2017), serta Cassetta dan Pollard (2018).

Gambar 1. 3 Asal-usul TAM dalam Mikrolingkungan Tumor

TAM berasal dari monosit sirkulasi yang direkrut ke tumor dan/atau makrofag residen jaringan yang mengalami reprogramming oleh sinyal tumor (Lavin *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Ginhoux dan Guilliams (2016), Lavin *et al*. (2017), serta Cassetta dan Pollard (2018).

1.3 Polarisasi TAM: Dari Konsep M1/M2 ke Spektrum Fenotip

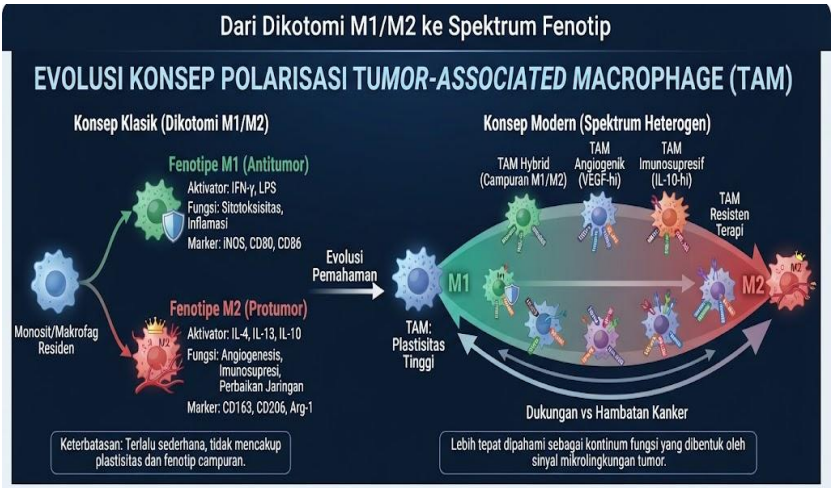
Konsep M1 dan M2 digunakan untuk menjelaskan dua pola aktivasi makrofag yang berbeda (Murray, 2017). Makrofag M1 biasanya dipicu oleh IFN-γ, LPS, atau sinyal inflamasi dan dikaitkan dengan produksi IL-12, TNF-α, ROS, NO, serta aktivitas antimikroba dan antitumor (Murray, 2017). Makrofag M2 biasanya dipicu oleh IL-4, IL-13, IL-10, atau TGF-β dan dikaitkan dengan perbaikan jaringan, angiogenesis, remodeling matriks, dan imunosupresi (Murray, 2017; Mantovani *et al*., 2017). Dalam kanker, TAM sering digambarkan sebagai M2-like karena banyak TAM mendukung progresi tumor dan menekan respons imun antitumor (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018).

Model M1/M2 tidak cukup untuk menjelaskan TAM pada tumor manusia (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018). TAM dapat mengekspresikan marker campuran dan tidak selalu cocok dengan kategori M1 atau M2 yang kaku (Cassetta & Pollard, 2018). Analisis single-cell menunjukkan bahwa TAM dapat memiliki subpopulasi dengan fungsi inflamasi, imunosupresif, angiogenik, hipoksik, lipid-associated, interferon-responsive, dan tissue-resident-like (Lavin *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2021). Oleh karena itu, TAM lebih tepat dipahami sebagai spektrum fenotip yang dinamis daripada dua kelompok yang terpisah (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018).

Marker TAM juga bervariasi antar jenis kanker dan antar lokasi tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Marker yang sering digunakan meliputi CD68, CD163, CD204, CD206, MARCO, TREM2, MRC1, ARG1, SPP1, APOE, C1QA/B/C, dan PD-L1 (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021). CD68 sering digunakan sebagai marker makrofag total, sedangkan CD163 dan CD206 sering digunakan sebagai marker TAM M2-like dalam banyak studi (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta &

Pollard, 2018). Tidak ada satu marker tunggal yang mampu mendefinisikan seluruh TAM karena identitas TAM ditentukan oleh kombinasi marker, fungsi, lokasi, dan konteks tumor (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021).

Konsep polarisasi TAM penting secara terapeutik karena banyak strategi terapi bertujuan mengubah TAM protumor menjadi makrofag antitumor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Reprogramming TAM dapat dilakukan melalui aktivasi TLR, STING, CD40, inhibisi PI3Kγ, modulasi metabolisme, atau kombinasi dengan checkpoint inhibitor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Tujuan reprogramming bukan selalu menghilangkan makrofag, tetapi mengubah fungsi TAM agar mendukung fagositosis, presentasi antigen, produksi sitokin antitumor, dan aktivasi sel T (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Pendekatan ini menjadi salah satu arah penting dalam imunoterapi kanker modern (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: Konsep M1/M2 berguna sebagai kerangka awal, tetapi TAM modern lebih tepat dipahami sebagai spektrum fenotip heterogen dan dinamis (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018).

Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta Cheng et al. (2021).

Gambar 1. 4 Evolusi Konsep Polarisasi TAM.

Konsep M1/M2 berguna sebagai kerangka awal, tetapi TAM modern lebih tepat dipahami sebagai spektrum fenotip heterogen dan dinamis (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta Cheng *et al*. (2021).

1.4 TAM dalam Tumor Microenvironment

Tumor microenvironment adalah ekosistem kompleks yang terdiri atas sel kanker, sel imun, fibroblas, endotel, perisit, matriks ekstraseluler, sitokin, kemokin, metabolit, dan sinyal mekanik (Hanahan, 2022). TAM menempati posisi sentral dalam ekosistem ini karena dapat berkomunikasi dengan hampir semua komponen TME (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). TAM dapat menerima sinyal

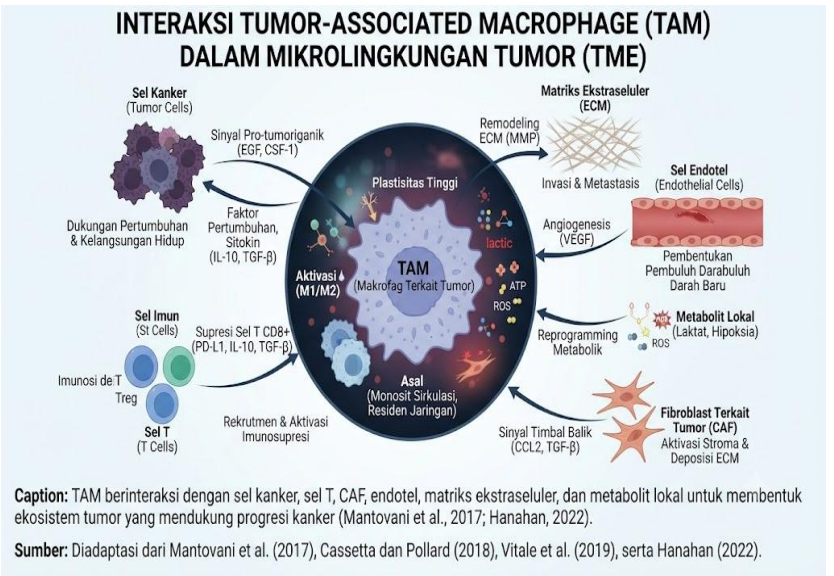
dari sel kanker dan kemudian menghasilkan mediator yang memperkuat pertumbuhan tumor (Mantovani *et al*., 2017). Hubungan dua arah antara sel kanker dan TAM menjadikan TAM sebagai regulator penting dalam ekologi tumor (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018).

Sel kanker dapat menghasilkan CSF1, CCL2, VEGF, laktat, PGE2, GM-CSF, dan TGF-β untuk merekrut serta memprogram TAM (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). TAM dapat menghasilkan EGF, VEGF, IL-10, TGF-β, MMP, CXCL8, CCL18, dan faktor lain yang mendukung proliferasi, angiogenesis, invasi, dan imunosupresi (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Interaksi parakrin antara sel tumor dan TAM dapat membentuk positive feedback loop yang mempercepat progresi kanker (Noy & Pollard, 2014). Loop tersebut menjelaskan mengapa tumor dengan infiltrasi TAM tinggi sering menunjukkan sifat biologis yang lebih agresif dalam berbagai konteks klinis (Mantovani *et al*., 2017).

TAM juga berinteraksi dengan cancer-associated fibroblast atau CAF (Cassetta & Pollard, 2018). CAF dapat menghasilkan chemokine dan komponen matriks yang mengatur migrasi serta fungsi TAM (Cassetta & Pollard, 2018). TAM dapat menghasilkan TGF-β, PDGF, MMP, dan mediator lain yang mengaktivasi fibroblas serta remodeling matriks (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Interaksi TAM–CAF dapat memperkuat fibrosis, kekakuan jaringan, invasi tumor, dan hambatan penetrasi obat (Hanahan, 2022).

TAM juga berinteraksi dengan endotel dan perisit dalam angiogenesis tumor (Mantovani *et al*., 2017). TAM dapat menghasilkan VEGF, PDGF, MMP9, CXCL8, dan faktor proangiogenik lain yang mendukung pembentukan pembuluh darah abnormal (Mantovani *et al*., 2017). Pembuluh darah tumor yang abnormal dapat memperburuk

hipoksia dan menurunkan efektivitas distribusi obat (Hanahan, 2022). Dengan demikian, TAM bukan hanya sel imun, tetapi juga pengatur arsitektur jaringan tumor (Cassetta & Pollard, 2018; Hanahan, 2022).



Caption: TAM berinteraksi dengan sel kanker, sel T, CAF, endotel, matriks ekstraseluler, dan metabolit lokal untuk membentuk ekosistem tumor yang mendukung progresi kanker (Mantovani et al., 2017; Hanahan, 2022).

Sumber: Diadaptasi dari Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Vitale et al. (2019), serta Hanahan (2022).

Gambar 1. 5 Interaksi TAM dalam tumor Microenvironment

TAM berinteraksi dengan sel kanker, sel T, CAF, endotel, matriks ekstraseluler, dan metabolit lokal untuk membentuk ekosistem tumor yang mendukung progresi kanker (Mantovani *et al*., 2017; Hanahan, 2022). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Vitale *et al*. (2019), serta Hanahan (2022).

1.5 TAM dan Imunosupresi Antitumor

Salah satu fungsi utama TAM dalam kanker adalah menekan imunitas antitumor (Mantovani *et al*., 2017). TAM dapat menghambat aktivasi dan fungsi limfosit T CD8+

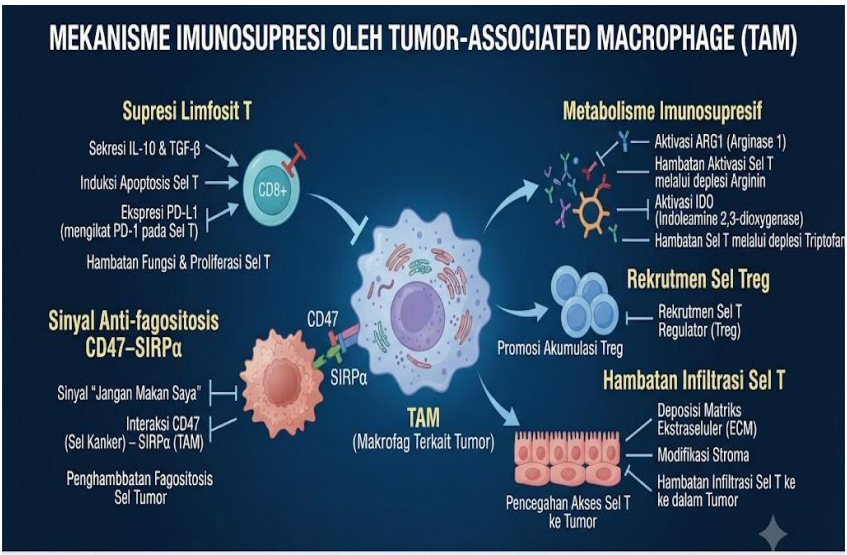
melalui sekresi IL-10, TGF-β, ekspresi PD-L1, produksi ARG1, metabolisme triptofan melalui IDO, serta pengaturan chemokine yang membatasi infiltrasi sel T efektor (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). TAM juga dapat mendukung ekspansi regulatory T cell atau Treg yang memperkuat toleransi imun terhadap tumor (Mantovani *et al*., 2017). Mekanisme tersebut membantu tumor menghindari immune surveillance dan mempertahankan pertumbuhan lokal (Noy & Pollard, 2014).

TAM dapat bertindak sebagai penghalang fisik dan biokimia terhadap sel T (Cassetta & Pollard, 2018). Pada beberapa tumor padat, TAM terkonsentrasi di stroma atau area hipoksik sehingga sel T sitotoksik sulit mencapai sel kanker (Cassetta & Pollard, 2018; Hanahan, 2022). TAM dapat menghasilkan chemokine yang menarik Treg atau sel mieloid imunosupresif lain ke dalam tumor (Mantovani *et al*., 2017). Kondisi tersebut dapat menyebabkan tumor menjadi immune-excluded atau immune-suppressed dan kurang responsif terhadap imunoterapi tertentu (DeNardo & Ruffell, 2019).

TAM juga berhubungan dengan jalur checkpoint imun (Mantovani *et al*., 2017). Ekspresi PD-L1 pada TAM dapat berinteraksi dengan PD-1 pada sel T dan menekan aktivitas efektor sel T (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Sumbu CD47–SIRPα dapat menghambat kemampuan makrofag untuk menelan sel kanker melalui sinyal anti-fagositosis (Chao *et al*., 2012). Penghambatan CD47–SIRPα bertujuan memulihkan fagositosis makrofag terhadap sel tumor (Chao *et al*., 2012; Cassetta & Pollard, 2018).

Kombinasi terapi TAM dengan immune checkpoint blockade menjadi pendekatan yang rasional dalam imunoterapi kanker (DeNardo & Ruffell, 2019). Terapi yang menargetkan TAM dapat mengurangi imunosupresi dan membuat TME lebih permisif terhadap infiltrasi serta aktivasi

sel T (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Checkpoint inhibitor dapat memulihkan fungsi sel T yang sebelumnya terhambat oleh sinyal PD-1/PD-L1 atau CTLA-4 (DeNardo & Ruffell, 2019). Kombinasi tersebut menunjukkan bahwa respons antitumor yang efektif memerlukan koordinasi antara imunitas bawaan dan adaptif (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: TAM menekan imunitas antitumor melalui IL-10, TGF-β, PD-L1, ARG1, IDO, rekrutmen Treg, hambatan infiltrasi sel T, dan sinyal anti-fagositosis CD47–SIRPα (Mantovani et al., 2017; Chao et al., 2012).
Sumber: Diadaptasi dari Chao et al. (2012), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

Gambar 1. 6 Mekanisme imunosupresi oleh TAM

TAM menekan imunitas antitumor melalui IL-10, TGF-β, PD-L1, ARG1, IDO, rekrutmen Treg, hambatan infiltrasi sel T, dan sinyal anti-fagositosis CD47–SIRPα (Mantovani *et al*., 2017; Chao *et al*., 2012). Sumber: Diadaptasi dari Chao *et al*. (2012), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

1.6 TAM, Angiogenesis, Invasi, dan Metastasis

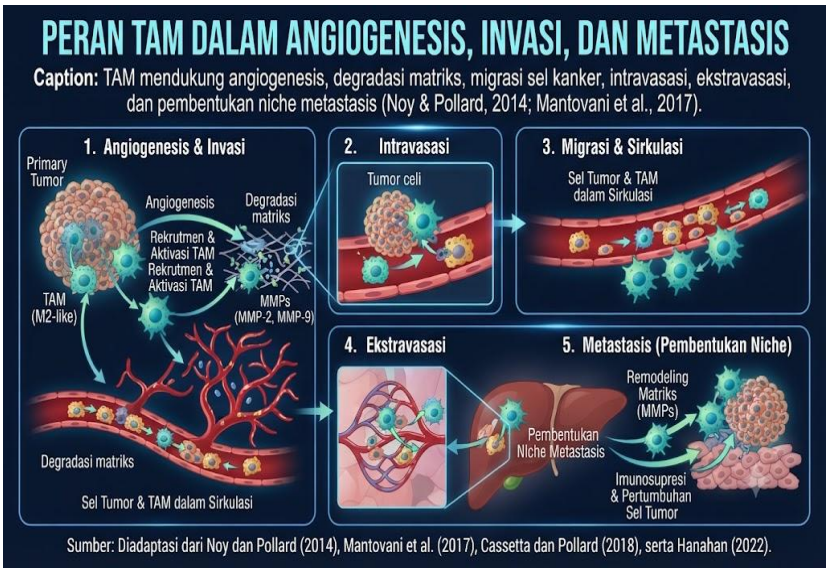
TAM berperan penting dalam angiogenesis tumor melalui produksi VEGF, MMP9, TNF-α, IL-8/CXCL8, dan mediator proangiogenik lain (Mantovani *et al*., 2017). Pada daerah hipoksik, HIF-1α dapat meningkatkan ekspresi faktor proangiogenik dan memperkuat fungsi TAM yang mendukung pembentukan pembuluh darah tumor (Vitale *et al*., 2019). Pembuluh darah tumor yang terbentuk sering abnormal, permeabel, dan tidak teratur (Hanahan, 2022). Kondisi vaskular abnormal dapat meningkatkan hipoksia, memperburuk distribusi obat, dan mendorong progresi tumor (Hanahan, 2022).

TAM mendukung invasi tumor melalui remodeling matriks ekstraseluler (Cassetta & Pollard, 2018). TAM dapat menghasilkan matrix metalloproteinase seperti MMP2, MMP9, dan protease lain yang membantu degradasi matriks serta migrasi sel kanker (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). TAM juga dapat menghasilkan EGF yang memicu migrasi sel kanker dalam interaksi parakrin dengan CSF1 yang berasal dari sel kanker (Noy & Pollard, 2014). Interaksi CSF1–EGF merupakan model penting kerja sama sel kanker dan makrofag dalam invasi tumor (Noy & Pollard, 2014).

Dalam metastasis, TAM dapat membantu epithelial-mesenchymal transition, intravasasi, survival sel tumor dalam sirkulasi, ekstravasasi, dan kolonisasi organ sekunder (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Populasi yang disebut metastasis-associated macrophage dapat mendukung pembentukan niche metastasis melalui VEGF, CCL2, CCL3, dan faktor remodeling jaringan (Noy & Pollard, 2014). Makrofag lokal dan monosit rekrutmen pada organ target dapat membentuk lingkungan yang lebih mendukung kolonisasi sel kanker (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, peran TAM tidak terbatas pada tumor primer,

tetapi juga mencakup penyebaran sistemik kanker (Noy & Pollard, 2014).

TAM juga dapat berkontribusi pada limfangiogenesis dan penyebaran nodal (Mantovani *et al.*, 2017). Makrofag yang menghasilkan VEGF-C dan VEGF-D dapat mendukung pembentukan pembuluh limfatik pada beberapa konteks tumor (Mantovani *et al.*, 2017). Pembentukan pembuluh limfatik dapat meningkatkan peluang penyebaran sel kanker ke kelenjar limfa (Mantovani *et al.*, 2017). Oleh karena itu, kepadatan, fenotip, dan lokasi TAM sering dikaji sebagai biomarker prognostik dalam berbagai tumor padat (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al.*, 2017).



Gambar 1. 7 Peran TAM dalam Angiogenesis, Invasi, dan Metastasis

TAM mendukung angiogenesis, degradasi matriks, migrasi sel kanker, intravasasi, ekstravasasi, dan pembentukan niche metastasis (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al.*, 2017). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan

Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta Hanahan (2022).

1.7 TAM dan Metabolisme Tumor

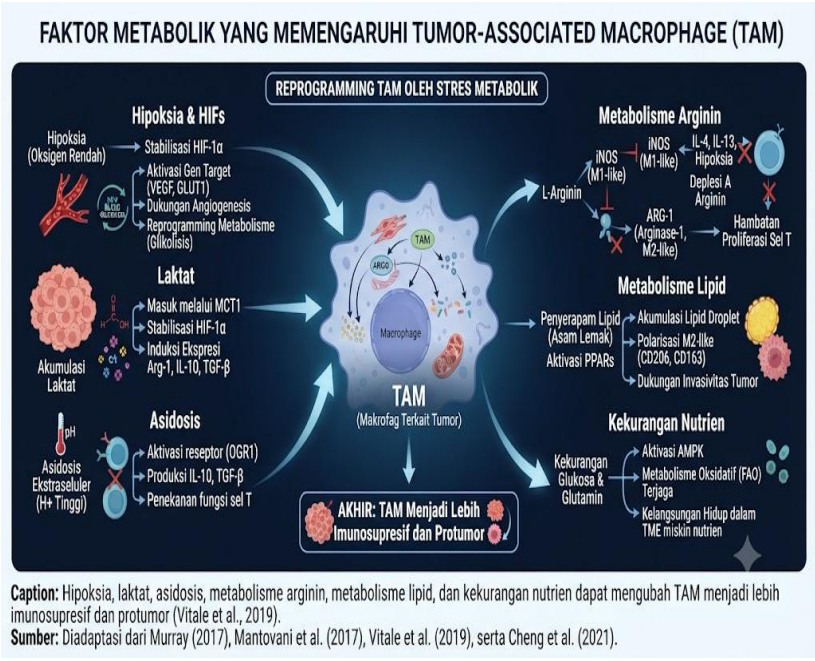
TAM hidup dalam lingkungan tumor yang sering mengalami hipoksia, asidosis, kekurangan nutrien, akumulasi laktat, dan perubahan metabolisme lipid (Vitale *et al*., 2019). Kondisi metabolik tersebut dapat mengubah fenotip dan fungsi TAM (Vitale *et al*., 2019). Laktat yang diproduksi sel tumor melalui glikolisis aerobik dapat mendorong program proangiogenik dan imunosupresif pada makrofag (Vitale *et al*., 2019). Hipoksia dapat meningkatkan ekspresi HIF-1α dan HIF-2α yang mengubah respons TAM terhadap tumor (Vitale *et al*., 2019; Hanahan, 2022).

Metabolisme arginin merupakan salah satu mekanisme penting dalam fungsi TAM (Murray, 2017; Vitale *et al*., 2019). Pada makrofag inflamasi, inducible nitric oxide synthase menggunakan arginin untuk menghasilkan nitric oxide yang dapat berperan dalam respons antimikroba dan antitumor dalam konteks tertentu (Murray, 2017). Pada TAM M2-like, arginase-1 dapat mengubah arginin menjadi ornithine dan urea, sehingga mendukung perbaikan jaringan, imunosupresi, dan pembatasan ketersediaan arginin untuk sel T (Murray, 2017; Mantovani *et al*., 2017). Deplesi arginin lokal dapat menurunkan proliferasi dan fungsi efektor sel T (Mantovani *et al*., 2017).

Metabolisme lipid juga menjadi perhatian dalam kajian TAM modern (Vitale *et al*., 2019). Beberapa subpopulasi TAM menunjukkan program lipid-associated macrophage yang ditandai oleh perubahan uptake lipid, fatty acid oxidation, dan ekspresi gen seperti APOE atau TREM2 dalam konteks tertentu (Cheng *et al*., 2021). Program metabolisme lipid dapat mendukung adaptasi TAM terhadap lingkungan tumor

yang kaya lipid dan mediator lipid (Vitale *et al*., 2019). Hal ini membuka peluang terapi yang menargetkan metabolisme TAM secara selektif (Vitale *et al*., 2019; DeNardo & Ruffell, 2019).

Metabolisme TAM juga berhubungan dengan respons terapi kanker (Vitale *et al*., 2019). TAM pada area hipoksik dapat menjadi lebih imunosupresif dan menghasilkan faktor survival yang membantu sel tumor bertahan terhadap terapi (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). Metabolit tumor dapat menekan aktivitas sel T dan sel NK melalui perubahan fungsi TAM (Vitale *et al*., 2019). Dengan demikian, metabolisme TAM merupakan penghubung penting antara metabolisme tumor dan imunitas antitumor (Vitale *et al*., 2019).



Caption: Hipoksia, laktat, asidosis, metabolisme arginin, metabolisme lipid, dan kekurangan nutrien dapat mengubah TAM menjadi lebih imunosupresif dan protumor (Vitale et al., 2019).
Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Mantovani et al. (2017), Vitale et al. (2019), serta Cheng et al. (2021).

Gambar 1. 8 Faktor Metabolik yang Memengaruhi TAM

Hipoksia, laktat, asidosis, metabolisme arginin, metabolisme lipid, dan kekurangan nutrien dapat mengubah TAM menjadi lebih imunosupresif dan protumor (Vitale *et al*., 2019). Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Mantovani *et al*. (2017), Vitale *et al*. (2019), serta Cheng *et al*. (2021).

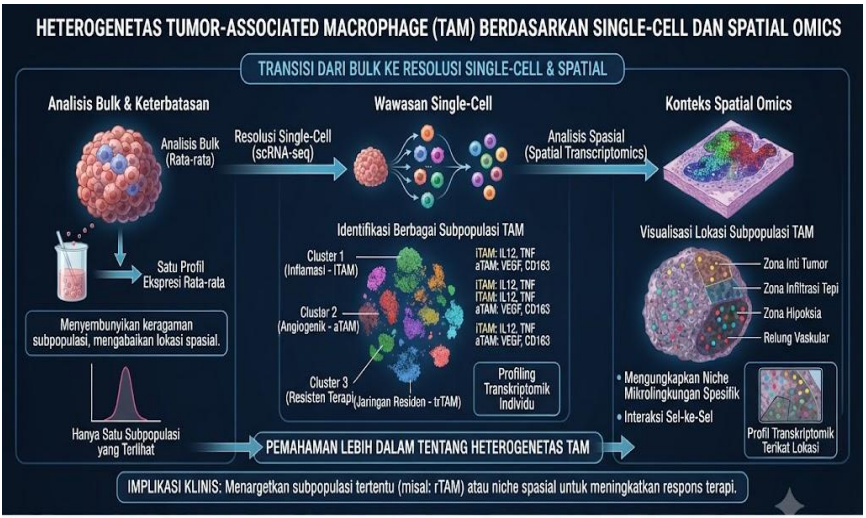
1.8 Heterogenitas TAM dan Teknologi *Single-Cell*

Perkembangan single-cell RNA sequencing mengubah pemahaman tentang TAM karena teknologi ini memungkinkan identifikasi profil transkriptomik makrofag pada tingkat sel tunggal (Lavin *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2021). Teknologi ini menunjukkan bahwa TAM terdiri atas banyak subpopulasi yang berbeda dalam ekspresi gen, fungsi, dan lokasi spasial (Lavin *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2021). TAM tidak lagi cukup didefinisikan hanya sebagai M2-like macrophage karena banyak subpopulasi TAM menunjukkan marker campuran dan program fungsional yang kompleks (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021). Oleh karena itu, single-cell analysis memperkuat konsep bahwa TAM adalah ekosistem mieloid yang heterogen (Lavin *et al*., 2017).

Single-cell analysis dapat mengidentifikasi subpopulasi seperti monocyte-like TAM, tissue-resident-like TAM, SPP1+ TAM, C1Q+ TAM, TREM2+ TAM, interferon-responsive TAM, dan angiogenic TAM pada berbagai konteks kanker (Cheng *et al*., 2021). Subpopulasi SPP1+ TAM sering dikaitkan dengan remodeling matriks, invasi, dan interaksi stromal dalam beberapa tumor (Cheng *et al*., 2021). Subpopulasi TREM2+ TAM sering dikaitkan dengan program lipid, fagositosis, dan imunosupresi dalam beberapa konteks tumor (Cheng *et al*., 2021). Identifikasi subpopulasi tersebut penting karena target terapi yang efektif pada satu subpopulasi belum tentu efektif pada subpopulasi lain (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).

Spatial transcriptomics dan multiplex imaging juga memperkaya pemahaman TAM (Lavin *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2021). Lokasi TAM di dekat pembuluh darah, area hipoksik, invasive margin, stroma, atau area kontak dengan sel T dapat menentukan fungsi biologisnya (Cassetta & Pollard, 2018). TAM pada invasive front dapat berkaitan dengan invasi dan metastasis, sedangkan TAM perivaskular dapat berhubungan dengan angiogenesis dan intravasasi (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). Dengan demikian, posisi TAM di dalam tumor sama pentingnya dengan identitas molekulernya (Cassetta & Pollard, 2018).

Heterogenitas TAM menimbulkan tantangan terapi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Terapi yang menghilangkan seluruh makrofag dapat berisiko menghilangkan makrofag yang memiliki fungsi antitumor atau fungsi homeostatik jaringan (Cassetta & Pollard, 2018). Terapi reprogramming membutuhkan identifikasi subpopulasi TAM yang benar-benar protumor dan dapat dimodifikasi secara efektif (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, masa depan terapi TAM kemungkinan memerlukan pendekatan presisi berbasis single-cell, spatial profiling, dan biomarker fungsional (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021).



Caption: Single-cell dan spatial omics menunjukkan bahwa TAM terdiri atas berbagai subpopulasi dengan fungsi, lokasi, dan respons terapi yang berbeda (Lavin et al., 2017; Cheng et al., 2021).
Sumber: Diadaptasi dari Lavin et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta Cheng et al. (2021).

Gambar 1. 9 Heterogenitas TAM Berdasarkan Single-Cell dan Spatial Omics

Single-cell dan spatial omics menunjukkan bahwa TAM terdiri atas berbagai subpopulasi dengan fungsi, lokasi, dan respons terapi yang berbeda (Lavin *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2021). Sumber: Diadaptasi dari Lavin *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta Cheng *et al*. (2021).

1.9 TAM sebagai Biomarker Prognostik dan Prediktif

Kepadatan TAM sering dikaji sebagai biomarker prognosis pada berbagai kanker (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). Pada banyak tumor padat, infiltrasi TAM tinggi, terutama TAM M2-like atau CD163+/CD206+ dalam konteks tertentu, sering dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*.,

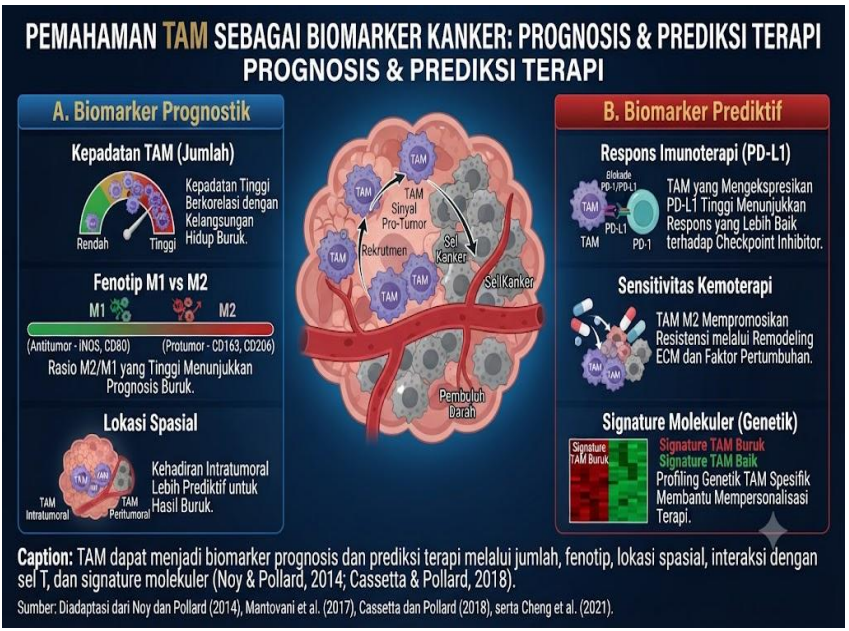
2017). Hubungan tersebut tidak universal karena fungsi TAM dapat berbeda menurut tipe tumor, lokasi intratumoral, dan metode penilaian (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, interpretasi TAM sebagai biomarker harus mempertimbangkan konteks tumor dan marker yang digunakan (Cassetta & Pollard, 2018).

Lokasi TAM dapat memengaruhi nilai prognostiknya (Cassetta & Pollard, 2018). TAM di stroma, invasive margin, area hipoksik, atau dekat pembuluh darah dapat memiliki implikasi biologis yang berbeda (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). Rasio TAM terhadap limfosit T, ekspresi marker imunosupresif, dan pola spasial interaksi TAM–sel T dapat memberi informasi tambahan dibandingkan jumlah total TAM saja (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021). Teknologi single-cell dan spatial profiling membuka peluang untuk biomarker TAM yang lebih akurat daripada immunohistochemistry marker tunggal (Lavin *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2021).

TAM juga berpotensi menjadi biomarker prediktif untuk terapi (DeNardo & Ruffell, 2019). Tumor dengan infiltrasi TAM imunosupresif tinggi dapat kurang responsif terhadap checkpoint inhibitor karena sel T terhambat masuk atau kehilangan fungsi efektor (DeNardo & Ruffell, 2019). Profil TAM dapat membantu menentukan apakah pasien lebih sesuai menerima kombinasi checkpoint inhibitor dengan terapi yang menargetkan TAM (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, TAM dapat berfungsi sebagai biomarker ekosistem imun tumor, bukan hanya indikator jumlah makrofag (Cassetta & Pollard, 2018).

Tantangan biomarker TAM adalah kurangnya standardisasi marker, variasi metode pewarnaan, perbedaan cut-off, heterogenitas tumor, dan perubahan fenotip selama terapi (Cassetta & Pollard, 2018). CD68 total tidak cukup untuk membedakan TAM antitumor dan protumor karena

CD68 dapat menandai makrofag dengan fungsi berbeda (Cassetta & Pollard, 2018). Kombinasi marker seperti CD68, CD163, CD206, TREM2, SPP1, PD-L1, dan signature transkriptomik mungkin lebih informatif (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021). Validasi klinis tetap diperlukan sebelum biomarker TAM digunakan secara luas dalam keputusan terapi (DeNardo & Ruffell, 2019).



Gambar 1. 10 TAM Sebagai Biomarker Kanker

TAM dapat menjadi biomarker prognosis dan prediksi terapi melalui jumlah, fenotip, lokasi spasial, interaksi dengan sel T, dan signature molekuler (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta Cheng *et al*. (2021).

1.10 Strategi Terapi yang Menargetkan TAM

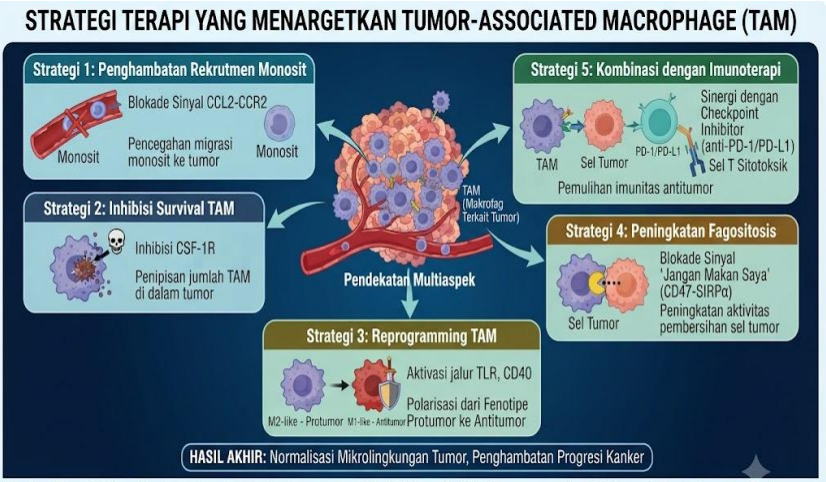
Terapi yang menargetkan TAM dapat dibagi menjadi strategi menghambat rekrutmen TAM, mengurangi survival TAM, memprogram ulang TAM, meningkatkan fagositosis, dan mengombinasikan terapi TAM dengan terapi kanker lain (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Strategi menghambat rekrutmen biasanya menargetkan CCL2–CCR2 atau jalur kemokin lain yang menarik monosit ke tumor (Noy & Pollard, 2014). Pendekatan ini bertujuan mengurangi masuknya monosit yang dapat berdiferensiasi menjadi TAM protumor (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Namun, blokade rekrutmen sering perlu dikombinasikan dengan strategi lain karena TAM yang sudah ada dapat tetap bertahan di tumor (Cassetta & Pollard, 2018).

Strategi mengurangi survival TAM sering menargetkan CSF1–CSF1R (Cassetta & Pollard, 2018). Inhibitor CSF1R dapat menurunkan jumlah TAM atau mengubah komposisi sel mieloid dalam tumor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Respons terhadap CSF1R blockade dapat terbatas karena kompensasi oleh jalur lain, variasi asal-usul TAM, dan heterogenitas TME (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, CSF1R blockade sering dipertimbangkan dalam kombinasi dengan checkpoint inhibitor, kemoterapi, radioterapi, atau terapi target (DeNardo & Ruffell, 2019).

Strategi reprogramming TAM bertujuan mengubah TAM protumor menjadi makrofag yang mendukung respons imun antitumor (Cassetta & Pollard, 2018). Pendekatan ini dapat menggunakan agonis TLR, agonis STING, aktivasi CD40, inhibisi PI3Kγ, modulasi metabolik, atau nanopartikel yang mengantarkan obat ke TAM (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Reprogramming TAM menarik karena tidak harus menghilangkan seluruh makrofag, tetapi mengubah fungsi sel tersebut menjadi lebih imunostimulatorik (DeNardo & Ruffell, 2019). Tujuan

akhirnya adalah meningkatkan presentasi antigen, fagositosis, produksi IL-12, dan aktivasi sel T antitumor (Cassetta & Pollard, 2018).

Strategi meningkatkan fagositosis sel kanker mencakup penghambatan sinyal “don’t eat me” seperti CD47–SIRPα (Chao *et al*., 2012). Blokade CD47 dapat meningkatkan kemampuan makrofag menelan sel kanker, terutama bila dikombinasikan dengan antibodi antitumor yang menyediakan sinyal “eat me” melalui Fc receptor (Chao *et al*., 2012; Cassetta & Pollard, 2018). Terapi antibodi juga dapat bekerja bersama makrofag melalui antibody-dependent cellular phagocytosis (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, strategi TAM-targeted therapy dapat menghubungkan imunitas bawaan dan terapi berbasis antibodi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: Terapi TAM meliputi penghambatan rekrutmen monosit, inhibisi survival TAM, reprogramming TAM, peningkatan fagositosis, dan kombinasi dengan imunoterapi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).
Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Chao et al. (2012), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

Gambar 1. 11 Strategi Terapi yang Menargetkan TAM

Terapi TAM meliputi penghambatan rekrutmen monosit, inhibisi survival TAM, reprogramming TAM, peningkatan fagositosis, dan kombinasi dengan imunoterapi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). **Sumber:** Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Chao *et al*. (2012), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

1.11 Tantangan Penelitian dan Terapi TAM

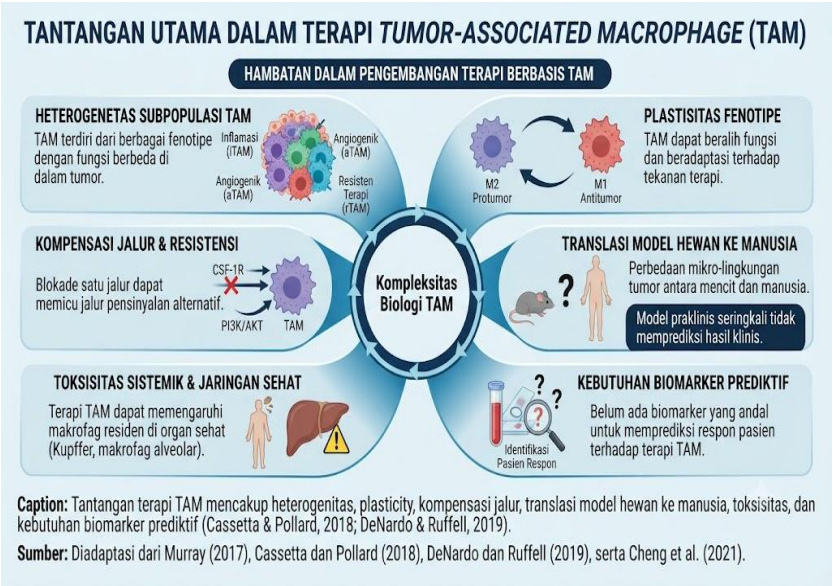
Tantangan utama terapi TAM adalah heterogenitas makrofag dalam tumor (Cassetta & Pollard, 2018). TAM yang memiliki marker permukaan mirip dapat memiliki fungsi berbeda bergantung pada lokasi, metabolisme, asal-usul, dan interaksi seluler (Lavin *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2021). Terapi yang menghilangkan makrofag secara luas dapat mengganggu makrofag yang memiliki fungsi antitumor atau fungsi homeostatik jaringan (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, terapi TAM perlu semakin spesifik terhadap subpopulasi protumor yang relevan secara klinis (DeNardo & Ruffell, 2019).

Tantangan kedua adalah plasticity TAM (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018). TAM dapat berubah fenotip setelah terapi atau selama evolusi tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Jika satu jalur rekrutmen diblokir, tumor dapat menggunakan jalur kemokin lain untuk mempertahankan infiltrasi sel mieloid (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Jika CSF1R dihambat, faktor survival lain dapat menggantikan sebagian fungsinya dalam konteks tertentu (Cassetta & Pollard, 2018).

Tantangan ketiga adalah translasi dari model hewan ke manusia (Cassetta & Pollard, 2018). Banyak temuan TAM berasal dari model murine, sedangkan TAM manusia memiliki kompleksitas marker, fungsi, dan konteks klinis

yang berbeda (Lavin *et al*., 2017). Single-cell dan spatial omics pada sampel manusia membantu mengurangi kesenjangan ini, tetapi interpretasi data tetap membutuhkan validasi fungsional (Lavin *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2021). Oleh karena itu, studi translasi harus menggabungkan data molekuler, histologi, model in vivo, kultur organoid, dan data klinis (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).

Tantangan keempat adalah kebutuhan biomarker untuk memilih pasien yang tepat (DeNardo & Ruffell, 2019). Tidak semua pasien akan mendapat manfaat dari terapi TAM karena ketergantungan tumor terhadap TAM berbeda antar tipe kanker (Cassetta & Pollard, 2018). Biomarker dibutuhkan untuk menentukan apakah tumor pasien memiliki TAM protumor dominan, apakah TAM dapat diprogram ulang, dan apakah kombinasi dengan imunoterapi rasional (DeNardo & Ruffell, 2019). Masa depan terapi TAM kemungkinan akan bergerak menuju patient stratification berbasis profil mieloid tumor (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021).



Caption: Tantangan terapi TAM mencakup heterogenitas, plasticity, kompensasi jalur, translasi model hewan ke manusia, toksisitas, dan kebutuhan biomarker prediktif (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).

Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Cheng et al. (2021).

Gambar 1. 12 Tantangan Utama dalam Terapi TAM

Tantangan terapi TAM mencakup heterogenitas, plasticity, kompensasi jalur, translasi model hewan ke manusia, toksisitas, dan kebutuhan biomarker prediktif (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Cheng *et al*. (2021).

Tumor-associated macrophage adalah komponen utama mikrolingkungan tumor yang memiliki peran luas dalam inflamasi, imunosupresi, angiogenesis, invasi, metastasis, metabolisme, dan resistansi terapi (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). TAM berasal dari monosit sirkulasi dan/atau makrofag residen jaringan yang diprogram ulang oleh sinyal tumor seperti CSF1, CCL2, IL-10, TGF-β, hipoksia, dan laktat (Cassetta & Pollard, 2018; Vitale *et al*., 2019). Konsep M1/M2 berguna sebagai pengantar, tetapi tidak cukup menjelaskan heterogenitas TAM yang kini dipahami

melalui single-cell dan spatial omics (Murray, 2017; Lavin *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2021).

TAM dapat mendukung progresi tumor melalui sekresi faktor proangiogenik, remodeling matriks, supresi sel T, aktivasi Treg, hambatan fagositosis, dan pembentukan niche metastasis (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). Karena perannya yang sentral, TAM menjadi target terapi kanker melalui strategi penghambatan rekrutmen, inhibisi CSF1R, reprogramming, peningkatan fagositosis melalui blokade CD47–SIRPα, dan kombinasi dengan checkpoint inhibitor (Chao *et al*., 2012; Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Namun, terapi TAM menghadapi tantangan berupa heterogenitas, plasticity, jalur kompensasi, dan kebutuhan biomarker prediktif (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).

Pemahaman TAM penting bagi biologi kanker modern karena TAM menghubungkan inflamasi kronis, ekologi tumor, sistem imun bawaan, sistem imun adaptif, metabolisme, dan terapi presisi (Mantovani *et al*., 2017; Hanahan, 2022). Bab ini menjadi dasar untuk memahami mekanisme molekuler TAM, peran TAM pada berbagai kanker, metode deteksi TAM, hubungan TAM dengan imunoterapi, dan strategi terapeutik berbasis makrofag pada bab-bab berikutnya (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).

DAFTAR PUSTAKA

Cassetta, L., & Pollard, J. W. (2018). Targeting macrophages: Therapeutic approaches in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery, 17*(12), 887–904.

Chao, M. P., Weissman, I. L., & Majeti, R. (2012). The CD47–SIRPα pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications. *Current Opinion in Immunology, 24*(2), 225–232.

Cheng, S., Li, Z., Gao, R., Xing, B., Gao, Y., Yang, Y., Qin, S., Zhang, L., Ouyang, H., Du, P., Jiang, L., Zhang, B., Yang, Y., Wang, X., Ren, X., Bei, J. X., Hu, X., Bu, Z., Ji, J., & Zhang, Z. (2021). A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell, 184*(3), 792–809.e23.

DeNardo, D. G., & Ruffell, B. (2019). Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology, 19*(6), 369–382.

Ginhoux, F., & Guilliams, M. (2016). Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity, 44*(3), 439–449.

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery, 12*(1), 31–46.

Lavin, Y., Kobayashi, S., Leader, A., Amir, E. A. D., Elefant, N., Bigenwald, C., Remark, R., Sweeney, R., Becker, C. D., Levine, J. H., Meinhof, K., Chow, A., Kim-Shulze, S., Wolf, A., Medaglia, C., Li, H., Rytlewski, J. A., Emerson, R. O., Solovyov, A., ... Merad, M. (2017). Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses. *Cell, 169*(4), 750–765.e17.

Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L., & Allavena, P. (2017). Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology, 14*(7), 399–416.

Murray, P. J. (2017). Macrophage polarization. *Annual Review of Physiology, 79*, 541–566.

Murray, P. J., & Wynn, T. A. (2011). Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature Reviews Immunology, 11*(11), 723–737.

Noy, R., & Pollard, J. W. (2014). Tumor-associated macrophages: From mechanisms to therapy. *Immunity, 41*(1), 49–61.

Vitale, I., Manic, G., Coussens, L. M., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2019). Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment. *Cell Metabolism, 30*(1), 36–50.

BAB 2

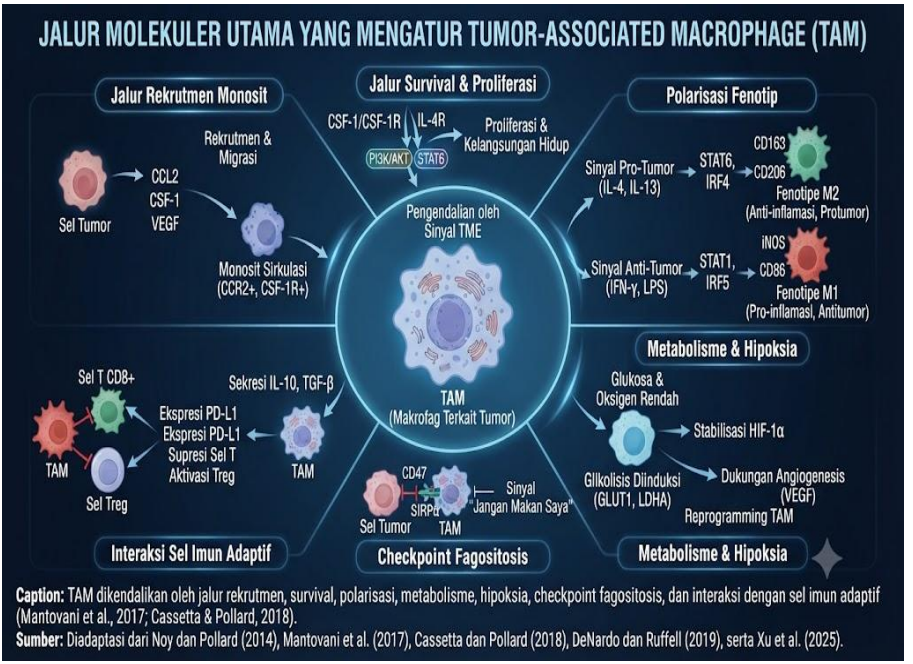
MEKANISME MOLEKULER DAN JALUR PENSINYALAN TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM)

Tumor-associated macrophage atau TAM dikendalikan oleh jejaring sinyal molekuler yang berasal dari sel kanker, sel stromal, sel imun, matriks ekstraseluler, hipoksia, metabolit tumor, dan terapi antikanker (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Jalur pensinyalan tersebut menentukan apakah TAM berperan sebagai sel inflamasi antitumor, sel imunosupresif, sel proangiogenik, sel perombak matriks, atau sel pendukung metastasis (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). Kajian mutakhir menegaskan bahwa TAM berperan dalam pertumbuhan tumor, metastasis, immune evasion, dan resistansi terapi melalui beragam jalur sinyal yang saling berhubungan (Tang *et al*., 2025; Xu *et al*., 2025).

Mekanisme molekuler TAM tidak dapat dijelaskan hanya dengan model M1/M2 karena TAM dalam tumor manusia memperlihatkan heterogenitas transkriptomik, metabolik, epigenetik, dan spasial (Murray, 2017; Cheng *et al*., 2021). Pendekatan single-cell dan spatial transcriptomics menunjukkan bahwa subpopulasi TAM dapat mengekspresikan marker campuran dan memiliki fungsi yang berbeda sesuai lokasi dalam tumor (Cheng *et al*., 2021; Shi *et al*., 2025). Karena itu, jalur seperti CCL2–CCR2, CSF1–CSF1R, NF-κB, JAK–STAT, PI3Kγ, HIF, TLR, STING, CD40,

CD47–SIRPα, dan PD-1/PD-L1 harus dipahami sebagai jaringan sinyal yang saling berinteraksi, bukan sebagai jalur tunggal yang berdiri sendiri (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018).

Pemahaman jalur molekuler TAM penting karena jalur tersebut dapat digunakan sebagai target terapi kanker (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Terapi TAM dapat diarahkan untuk menghambat rekrutmen monosit, mengurangi survival TAM, memprogram ulang TAM, meningkatkan fagositosis, atau memperkuat respons imunoterapi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Tinjauan terbaru juga menempatkan regulasi fungsi TAM sebagai salah satu strategi penting untuk memperbaiki respons imun antitumor dan kombinasi terapi kanker (Shao *et al*., 2024; Xu *et al*., 2025).



Caption: TAM dikendalikan oleh jalur rekrutmen, survival, polarisasi, metabolisme, hipoksia, checkpoint fagositosis, dan interaksi dengan sel imun adaptif (Mantovani et al., 2017; Cassetta & Pollard, 2018).
Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Xu et al. (2025).

Gambar 2. 1Jalur Molekuler Utama yang Mengatur TAM.

TAM dikendalikan oleh jalur rekrutmen, survival, polarisasi, metabolisme, hipoksia, checkpoint fagositosis, dan interaksi dengan sel imun adaptif (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Xu *et al*. (2025).

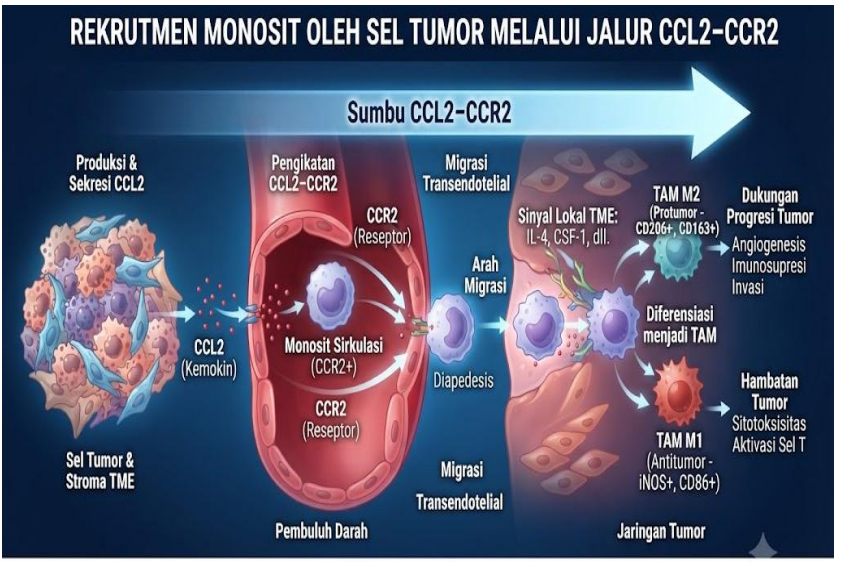
2.1 Sumbu CCL2–CCR2 dan Rekrutmen Monosit ke Tumor

Rekrutmen monosit dari sirkulasi ke jaringan tumor merupakan tahap penting dalam pembentukan TAM yang berasal dari monosit (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Sel kanker dan sel stromal dapat menghasilkan CCL2 yang menarik monosit CCR2+ dari darah menuju jaringan tumor (Noy & Pollard, 2014). Setelah mencapai tumor, monosit dapat berdiferensiasi menjadi TAM di bawah pengaruh CSF1, IL-10, TGF-β, prostaglandin E2, laktat, dan hipoksia (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). Sumbu CCL2–CCR2 tetap dipandang sebagai target penting untuk menghambat rekrutmen TAM pada beberapa konteks kanker (Gomes Alves Martins *et al*., 2025).

Sumbu CCL2–CCR2 juga dapat berkontribusi terhadap metastasis karena monosit CCR2+ dapat direkrut ke organ target dan membantu pembentukan pre-metastatic niche (Noy & Pollard, 2014). Monosit dan makrofag di lokasi metastasis dapat mendukung ekstravasasi, angiogenesis, remodeling matriks, dan kolonisasi sel tumor (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, jalur CCL2–CCR2 tidak hanya berkaitan dengan tumor primer, tetapi juga dengan penyebaran sistemik kanker (Noy & Pollard, 2014).

Penghambatan CCL2 atau CCR2 memiliki rasional terapeutik karena dapat mengurangi suplai monosit baru ke dalam tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Namun, blokade

CCL2–CCR2 saja sering tidak cukup karena TAM yang sudah berada di tumor dapat tetap bertahan melalui CSF1–CSF1R atau jalur survival lain (Cassetta & Pollard, 2018). Tumor juga dapat menggunakan jalur kompensasi seperti CCL5–CCR5 atau CXCL12–CXCR4 untuk mempertahankan infiltrasi sel mieloid (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, terapi yang menargetkan rekrutmen TAM sering lebih rasional bila dikombinasikan dengan reprogramming TAM atau immune checkpoint blockade (DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: CCL2 dari sel tumor dan stroma menarik monosit CCR2+ ke jaringan tumor, kemudian monosit berdiferensiasi menjadi TAM di bawah pengaruh sinyal lokal (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018).
Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta Gomes Alves Martins et al. (2025).

Gambar 2. 2 Sumbu CCL2–CCR2 dalam Rekrutmen TAM

CCL2 dari sel tumor dan stroma menarik monosit CCR2+ ke jaringan tumor, kemudian monosit berdiferensiasi menjadi TAM di bawah pengaruh sinyal lokal (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Noy

dan Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta Gomes Alves Martins *et al*. (2025).

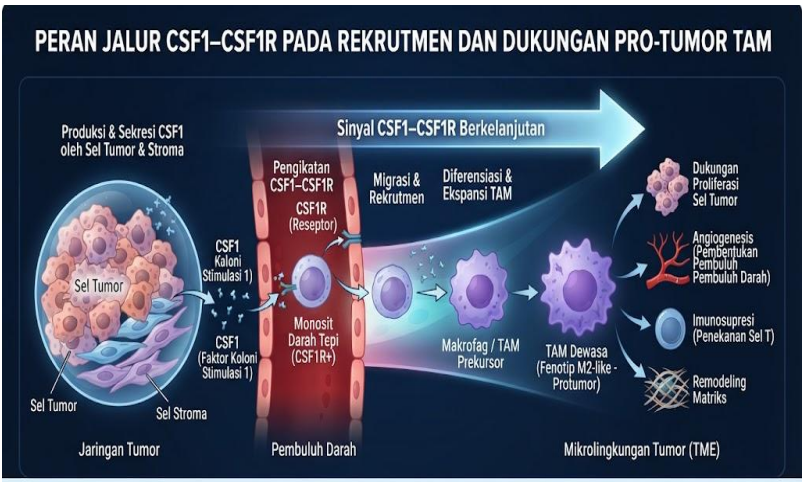
2.2 CSF1–CSF1R dalam Survival dan Ekspansi TAM

CSF1 atau colony-stimulating factor 1 merupakan faktor penting untuk diferensiasi, survival, proliferasi, dan fungsi makrofag (Cassetta & Pollard, 2018). Dalam tumor, CSF1 dapat diproduksi oleh sel kanker, fibroblas, endotel, atau sel imun lokal (Cassetta & Pollard, 2018). CSF1 berikatan dengan CSF1R pada monosit dan makrofag untuk mendukung akumulasi TAM dalam mikrolingkungan tumor (Cassetta & Pollard, 2018; Mantovani *et al*., 2017). Jalur CSF1–CSF1R menjadi salah satu target terapi TAM yang paling banyak dipelajari karena hubungannya dengan kepadatan TAM dan imunosupresi tumor (Cassetta & Pollard, 2018; Xu *et al*., 2025).

Aktivasi CSF1R dapat memicu jalur hilir seperti PI3K–Akt, MAPK–ERK, dan JAK–STAT (Cassetta & Pollard, 2018). Jalur tersebut membantu makrofag bertahan dalam lingkungan tumor yang mengalami hipoksia, stres metabolik, dan paparan mediator inflamasi kronis (Vitale *et al*., 2019). Pada beberapa kanker, ekspresi CSF1 yang tinggi berkaitan dengan infiltrasi TAM yang lebih besar dan prognosis klinis yang lebih buruk (Mantovani *et al*., 2017). Namun, hubungan antara CSF1R dan prognosis dapat berbeda antar tipe tumor karena komposisi TAM dan TME tidak sama pada setiap kanker (Cassetta & Pollard, 2018).

Inhibitor CSF1R dapat menurunkan jumlah TAM atau mengubah komposisi sel mieloid dalam tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Respons terhadap CSF1R blockade dapat terbatas karena tumor dapat menggunakan IL-34, GM-CSF, VEGF, atau jalur kompensasi lain untuk mempertahankan populasi makrofag (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo &

Ruffell, 2019). Karena itu, CSF1R blockade sering dipertimbangkan sebagai terapi kombinasi dengan checkpoint inhibitor, kemoterapi, radioterapi, atau terapi target (DeNardo & Ruffell, 2019). Pendekatan kombinasi tersebut bertujuan mengurangi imunosupresi TAM sekaligus meningkatkan respons imun antitumor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: CSF1 dari tumor dan stroma mengaktifkan CSF1R pada monosit atau makrofag sehingga mendukung survival, diferensiasi, ekspansi TAM, dan fungsi protumor (Cassetta & Pollard, 2018).

Sumber: Diadaptasi dari Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Xu et al. (2025).

Gambar 2. 3 Jalur CSF1–CSF1R dalam Biologi TAM

CSF1 dari tumor dan stroma mengaktifkan CSF1R pada monosit atau makrofag sehingga mendukung survival, diferensiasi, ekspansi TAM, dan fungsi protumor (Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Xu *et al*. (2025).

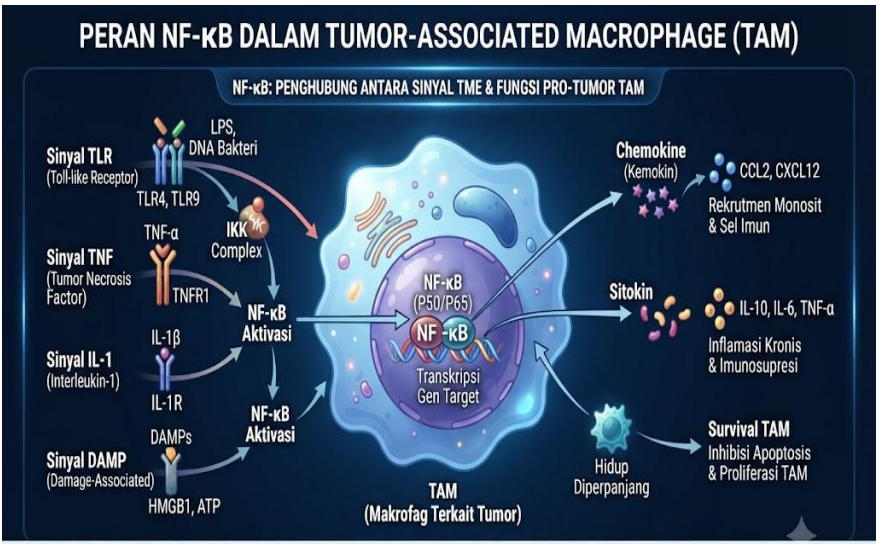
2.3 Jalur NF-κB dalam Inflamasi dan Fungsi TAM

NF-κB adalah faktor transkripsi utama yang mengatur inflamasi, respons imun bawaan, survival sel, dan ekspresi mediator sitokin (Hayden & Ghosh, 2012). Dalam makrofag, NF-κB dapat diaktifkan oleh Toll-like receptor, TNF receptor, IL-1 receptor, damage-associated molecular patterns, dan sinyal dari sel tumor (Hayden & Ghosh, 2012; Mantovani *et al*., 2017). Aktivasi NF-κB dapat meningkatkan ekspresi TNF-α, IL-1β, IL-6, CCL2, CXCL8, dan mediator inflamasi lain (Hayden & Ghosh, 2012; Mantovani *et al*., 2017). Kajian terbaru menegaskan bahwa NF-κB dalam makrofag dapat memengaruhi interaksi TAM–tumor dan kombinasi terapi kanker (Cao *et al*., 2024).

Peran NF-κB dalam TAM bersifat kontekstual (Mantovani *et al*., 2017). Aktivasi NF-κB akut dapat mendukung fungsi inflamasi dan antitumor pada kondisi tertentu (Hayden & Ghosh, 2012; Murray, 2017). Aktivasi NF-κB kronis dalam tumor dapat mendukung inflamasi protumor, survival sel kanker, angiogenesis, dan rekrutmen sel mieloid (Mantovani *et al*., 2017; Hanahan, 2022). Oleh karena itu, NF-κB tidak dapat dikategorikan sebagai jalur antitumor atau protumor secara absolut tanpa mempertimbangkan konteks biologisnya (Mantovani *et al*., 2017).

NF-κB juga berinteraksi dengan STAT3, HIF-1α, dan PI3Kγ dalam mengatur fungsi TAM (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Crosstalk tersebut dapat memperkuat ekspresi mediator imunosupresif, proangiogenik, dan kemokin rekrutmen mieloid (Mantovani *et al*., 2017). Targeting NF-κB secara global berisiko menekan fungsi imun normal karena NF-κB penting untuk pertahanan tubuh (Hayden & Ghosh, 2012). Karena itu, pendekatan yang lebih menjanjikan adalah modulasi lokal atau selektif jalur NF-κB pada TAM melalui sistem penghantaran obat atau

kombinasi terapi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: NF-κB menghubungkan sinyal TLR, TNF, IL-1, DAMP, chemokine, sitokin, survival TAM, dan inflamasi kronis dalam tumor (Hayden & Ghosh, 2012; Mantovani et al., 2017).
Sumber: Diadaptasi dari Hayden dan Ghosh (2012), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta Cao et al. (2024).

Gambar 2. 4 Peran NF-κB dalam TAM

NF-κB menghubungkan sinyal TLR, TNF, IL-1, DAMP, chemokine, sitokin, survival TAM, dan inflamasi kronis dalam tumor (Hayden & Ghosh, 2012; Mantovani *et al*., 2017). Sumber: Diadaptasi dari Hayden dan Ghosh (2012), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta Cao *et al*. (2024).

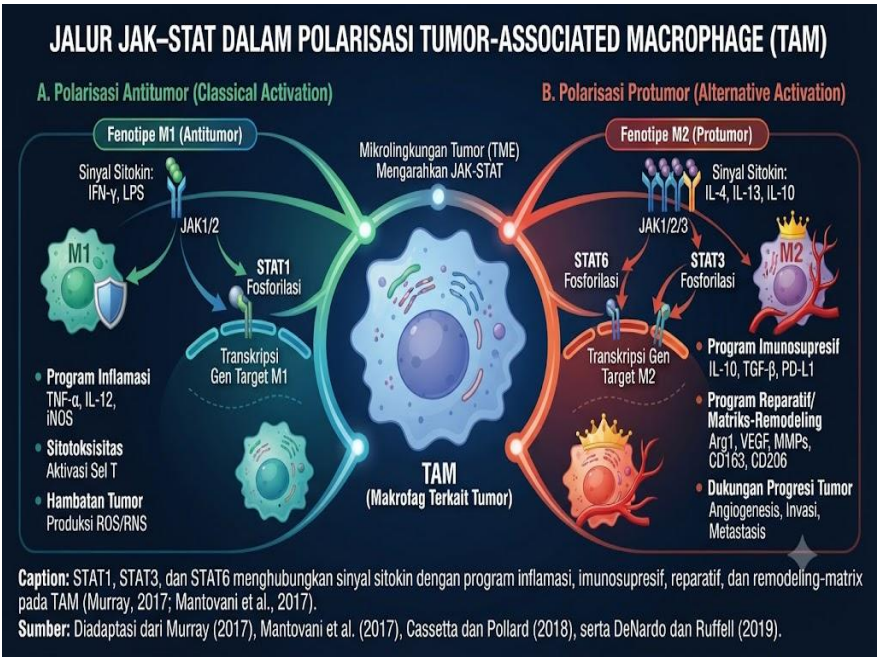
2.4 Jalur JAK–STAT dalam Polarisasi TAM

Jalur JAK–STAT menghubungkan sinyal sitokin dengan perubahan ekspresi gen pada makrofag (Murray, 2017). STAT1, STAT3, dan STAT6 merupakan regulator penting dalam menentukan arah aktivasi makrofag dan TAM (Murray,

2017; Mantovani *et al*., 2017). STAT1 biasanya diaktifkan oleh IFN-γ dan berhubungan dengan program inflamasi, presentasi antigen, dan respons antitumor dalam konteks tertentu (Murray, 2017). STAT3 dan STAT6 lebih sering dikaitkan dengan program imunosupresif, reparatif, dan M2-like dalam banyak konteks tumor (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018).

STAT3 merupakan regulator utama imunosupresi TAM (Mantovani *et al*., 2017). Aktivasi STAT3 dapat meningkatkan ekspresi IL-10, VEGF, ARG1, dan mediator tolerogenik lain (Mantovani *et al*., 2017). STAT3 juga dapat menurunkan kapasitas presentasi antigen dan melemahkan aktivasi sel T dalam TME (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Karena itu, inhibisi STAT3 pada sel mieloid dipertimbangkan sebagai strategi untuk memperbaiki respons imun antitumor (Cassetta & Pollard, 2018).

STAT6 diaktifkan oleh IL-4 dan IL-13 serta mendorong program M2-like pada makrofag (Murray, 2017). Aktivasi STAT6 dapat meningkatkan ekspresi CD206/MRC1, ARG1, dan gen yang berhubungan dengan perbaikan jaringan serta remodeling matriks (Murray, 2017; Mantovani *et al*., 2017). Program STAT6 dapat dimanfaatkan tumor untuk mendukung invasi, angiogenesis, dan imunosupresi (Mantovani *et al*., 2017). Namun, efek STAT6 tetap bergantung pada tipe tumor, komposisi TME, dan sinyal lain yang aktif secara bersamaan (Cassetta & Pollard, 2018).



Gambar 2. 5 Jalur JAK–STAT dalam Polarisasi TAM

STAT1, STAT3, dan STAT6 menghubungkan sinyal sitokin dengan program inflamasi, imunosupresif, reparatif, dan remodeling-matrix pada TAM (Murray, 2017; Mantovani *et al*., 2017). Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

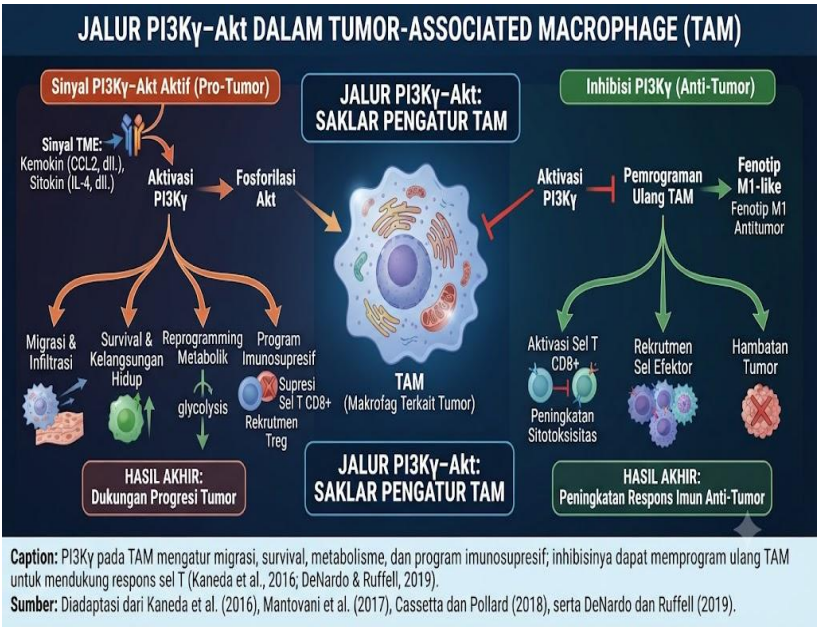
2.5 PI3Kγ–Akt sebagai Pengatur Imunosupresi TAM

PI3Kγ adalah isoform phosphoinositide 3-kinase yang banyak diekspresikan pada sel mieloid (Kaneda *et al*., 2016). Jalur PI3Kγ mengatur migrasi, survival, metabolisme, dan fungsi imunosupresif TAM (Kaneda *et al*., 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Aktivasi PI3Kγ pada TAM dapat mendorong

program imunosupresif dan menekan respons sel T antitumor (Kaneda *et al*., 2016). Karena ekspresinya dominan pada sel mieloid, PI3Kγ menjadi target menarik untuk reprogramming TAM (Kaneda *et al*., 2016; DeNardo & Ruffell, 2019).

Inhibisi PI3Kγ dapat mengubah TAM dari fenotip imunosupresif menjadi fenotip yang lebih inflamasi dan mendukung aktivasi sel T (Kaneda *et al*., 2016). Inhibisi jalur ini dapat meningkatkan ekspresi mediator proinflamasi dan menurunkan ekspresi mediator imunosupresif pada makrofag tumor (Kaneda *et al*., 2016). Pendekatan tersebut dapat meningkatkan respons terhadap immune checkpoint blockade dalam beberapa model preklinis (Kaneda *et al*., 2016; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, PI3Kγ sering dipandang sebagai myeloid immune checkpoint yang dapat dimodulasi secara terapeutik (Kaneda *et al*., 2016).

Jalur PI3K–Akt juga berhubungan dengan metabolisme TAM (Vitale *et al*., 2019). Aktivasi Akt dapat memengaruhi glikolisis, mTOR, survival, dan respons terhadap faktor pertumbuhan dalam lingkungan tumor (Vitale *et al*., 2019). Karena TAM hidup dalam lingkungan kaya laktat, hipoksia, dan lipid, modulasi PI3Kγ dapat memengaruhi adaptasi metabolik TAM (Vitale *et al*., 2019; Cassetta & Pollard, 2018). Namun, inhibisi PI3Kγ tetap membutuhkan selektivitas dan biomarker karena jalur PI3K memiliki fungsi luas dalam sistem imun (DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: PI3Kγ pada TAM mengatur migrasi, survival, metabolisme, dan program imunosupresif; inhibisinya dapat memprogram ulang TAM untuk mendukung respons sel T (Kaneda et al., 2016; DeNardo & Ruffell, 2019).
Sumber: Diadaptasi dari Kaneda et al. (2016), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

Gambar 2. 6 Jalur PI3Kγ–Akt dalam TAM

PI3Kγ pada TAM mengatur migrasi, survival, metabolisme, dan program imunosupresif; inhibisinya dapat memprogram ulang TAM untuk mendukung respons sel T (Kaneda *et al*., 2016; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Kaneda *et al*. (2016), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

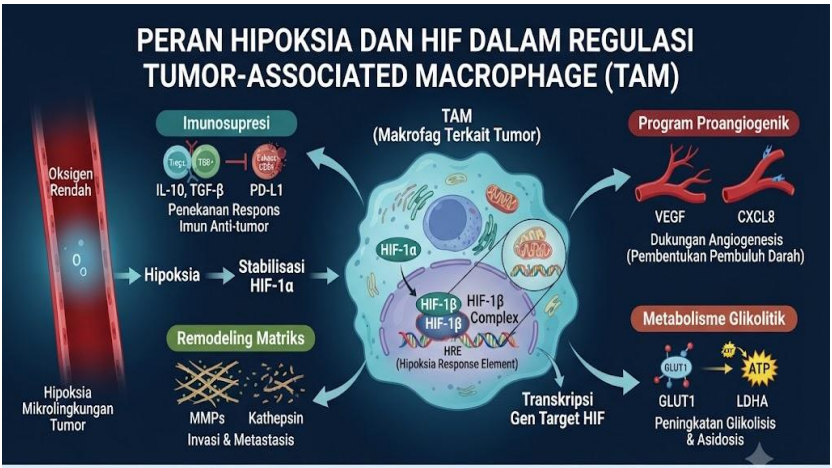
2.6 Hipoksia, HIF-1α, dan Adaptasi TAM

Hipoksia adalah ciri umum tumor padat akibat pertumbuhan tumor yang cepat dan pembuluh darah tumor yang abnormal (Hanahan, 2022). Area hipoksik dapat menarik TAM dan memprogramnya menjadi lebih proangiogenik, imunosupresif, dan mendukung invasi (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). HIF-1α dan HIF-

2α merupakan faktor transkripsi utama yang mengatur adaptasi sel terhadap kadar oksigen rendah (Vitale *et al*., 2019). Pada TAM, HIF dapat meningkatkan ekspresi VEGF, enzim glikolitik, dan mediator yang mendukung survival tumor (Vitale *et al*., 2019).

TAM sering terkonsentrasi di area hipoksik tumor (Mantovani *et al*., 2017). Kondisi ini terjadi karena lingkungan hipoksik menghasilkan chemokine, metabolit, dan sinyal stres yang menarik sel mieloid (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). TAM hipoksik dapat menghasilkan VEGF dan MMP yang mendukung angiogenesis serta remodeling matriks (Mantovani *et al*., 2017). Pembuluh darah baru yang abnormal dapat mempertahankan hipoksia sehingga terbentuk lingkaran patologis antara TAM, angiogenesis, dan kekurangan oksigen (Hanahan, 2022).

Hipoksia juga dapat memperkuat imunosupresi dalam TME (Vitale *et al*., 2019). HIF-1α dapat berinteraksi dengan metabolisme laktat, adenosin, dan jalur checkpoint untuk menekan aktivitas sel T (Vitale *et al*., 2019). TAM di area hipoksik dapat berkontribusi terhadap kondisi immune-excluded atau immune-suppressed karena menghasilkan mediator yang membatasi infiltrasi dan fungsi sel T (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, targeting hipoksia atau normalisasi vaskular dapat menjadi strategi pendukung untuk memperbaiki fungsi imun antitumor (Hanahan, 2022).



Caption: Hipoksia mengaktifkan HIF pada TAM dan mendorong program proangiogenik, remodeling matriks, metabolisme glikolitik, dan imunosupresi (tumor (Vitale et al., 2019; Hanahan, 2022).
Sumber: Diadaptasi dari Mantovani et al. (2017), Vitale et al. (2019), Hanahan (2022), serta Xu et al. (2025).

Gambar 2. 7 Hipoksia dan HIF dalam Regulasi TAM

Hipoksia mengaktifkan HIF pada TAM dan mendorong program proangiogenik, remodeling matriks, metabolisme glikolitik, dan imunosupresi (Vitale *et al*., 2019; Hanahan, 2022). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Vitale *et al*. (2019), Hanahan (2022), serta Xu *et al*. (2025).

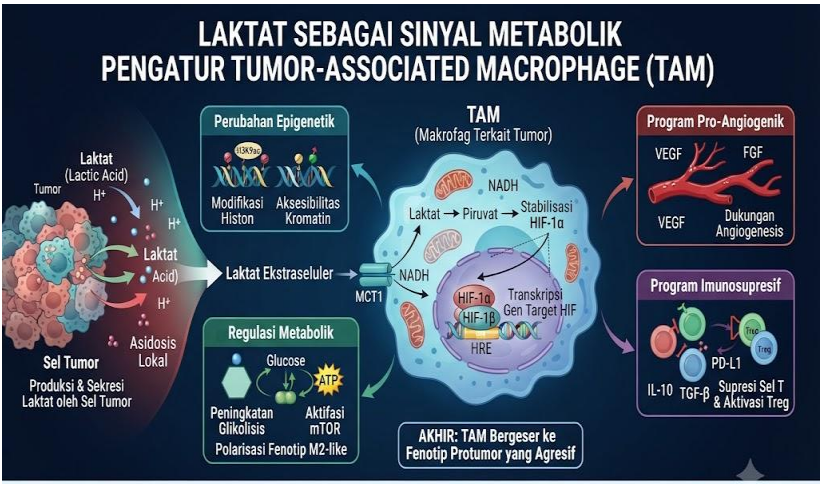
2.7 Laktat dan Reprogramming Metabolik TAM

Laktat adalah metabolit utama yang dihasilkan oleh sel kanker melalui glikolisis aerobik (Vitale *et al*., 2019). Dalam TME, laktat tidak hanya berperan sebagai produk metabolisme, tetapi juga sebagai molekul sinyal yang dapat memprogram fungsi TAM (Vitale *et al*., 2019). Laktat dapat mendorong TAM menuju fenotip proangiogenik dan imunosupresif melalui jalur yang melibatkan HIF-1α dan perubahan epigenetik (Vitale *et al*., 2019). Kajian terbaru juga menekankan bahwa regulasi metabolik TAM, termasuk oleh

laktat, merupakan bagian penting dari immunosuppressive TME (He *et al*., 2025).

Laktat dapat meningkatkan ekspresi VEGF, ARG1, IL-10, dan mediator lain yang mendukung progresi tumor (Vitale *et al*., 2019). Laktat juga berkontribusi terhadap asidosis lokal yang dapat mengganggu fungsi sel T dan sel NK (Vitale *et al*., 2019). Kondisi ini menunjukkan bahwa metabolisme sel kanker dapat mengubah imunitas bawaan melalui TAM (Vitale *et al*., 2019; Hanahan, 2022). Dengan demikian, laktat menjadi penghubung antara metabolic reprogramming tumor dan immunosuppression (Vitale *et al*., 2019).

Histone lactylation memberikan perspektif bahwa laktat dapat memengaruhi ekspresi gen melalui mekanisme epigenetik (Zhang *et al*., 2019). Modifikasi ini dapat menghubungkan metabolisme sel dengan perubahan program transkripsi makrofag (Zhang *et al*., 2019). Dalam konteks tumor, mekanisme tersebut berpotensi mempertahankan program TAM yang mendukung pertumbuhan tumor (Vitale *et al*., 2019). Namun, efek histone lactylation pada TAM manusia masih memerlukan validasi lebih lanjut dalam berbagai tipe kanker (Zhang *et al*., 2019; Vitale *et al*., 2019).



Caption: Laktat dari sel tumor memprogram TAM melalui HIF, perubahan epigenetik, asidosis lokal, dan regulasi metabolik sehingga meningkatkan angiogenesis dan imunosupresi (Vitale et al., 2019; Zhang et al., 2019).
Sumber: Diadaptasi dari Zhang et al. (2019), Vitale et al. (2019), Hanahan (2022), serta He et al. (2025).

Gambar 2. 8 Laktat Sebagai Sinyal Metabolik Pengatur TAM

Laktat dari sel tumor memprogram TAM melalui HIF, perubahan epigenetik, asidosis lokal, dan regulasi metabolik sehingga meningkatkan angiogenesis dan imunosupresi (Vitale *et al*., 2019; Zhang *et al*., 2019). Sumber: Diadaptasi dari Zhang *et al*. (2019), Vitale *et al*. (2019), Hanahan (2022), serta He *et al*. (2025).

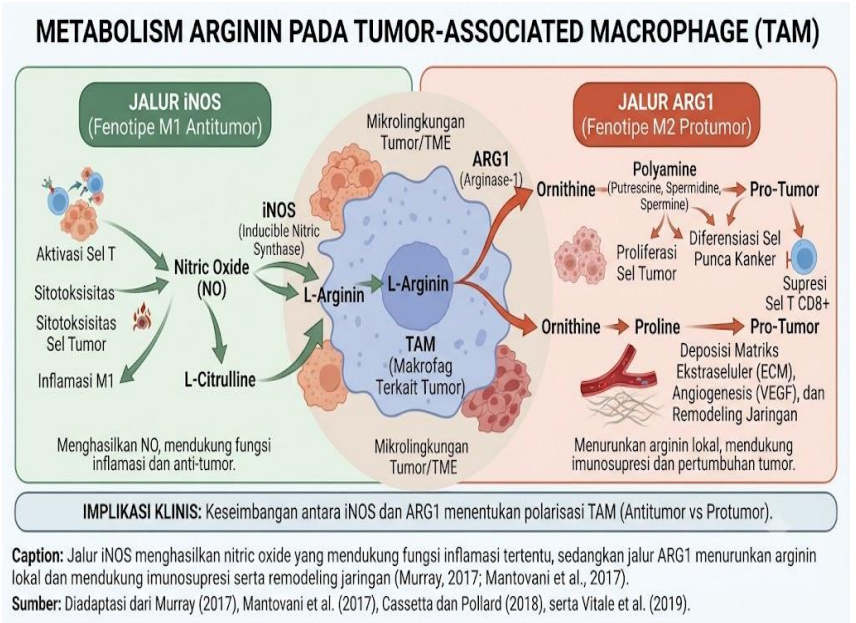
2.8 Metabolisme Arginin, iNOS, dan ARG1

Metabolisme arginin merupakan titik penting dalam regulasi fungsi makrofag dan TAM (Murray, 2017; Vitale *et al*., 2019). Pada makrofag inflamasi, inducible nitric oxide synthase atau iNOS menggunakan arginin untuk menghasilkan nitric oxide yang dapat mendukung aktivitas antimikroba dan antitumor pada konteks tertentu (Murray, 2017). Pada TAM M2-like, arginase-1 atau ARG1 mengubah arginin menjadi ornithine dan urea yang berkaitan dengan

perbaikan jaringan, sintesis polyamine, dan remodeling matriks (Murray, 2017; Mantovani *et al*., 2017). Keseimbangan iNOS dan ARG1 dapat memengaruhi apakah makrofag lebih bersifat inflamasi atau imunosupresif (Murray, 2017).

ARG1 dapat menekan sel T dengan mengurangi ketersediaan arginin dalam lingkungan mikro tumor (Mantovani *et al*., 2017). Sel T membutuhkan arginin untuk proliferasi, ekspresi reseptor, dan fungsi efektor (Mantovani *et al*., 2017). Deplesi arginin lokal dapat melemahkan aktivasi sel T dan memperkuat TME yang imunosupresif (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). Oleh karena itu, TAM dengan ekspresi ARG1 tinggi sering dikaitkan dengan hambatan imunitas antitumor (Mantovani *et al*., 2017).

Metabolisme arginin juga berhubungan dengan remodeling jaringan (Murray, 2017). Produk jalur arginase dapat berkontribusi terhadap sintesis polyamine dan proline yang mendukung proliferasi sel serta pembentukan matriks (Murray, 2017). Tumor dapat memanfaatkan jalur ini untuk mendukung pertumbuhan, invasi, dan pembentukan stroma (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, metabolisme arginin menjadi titik hubungan antara fungsi imun dan fungsi stromal TAM (Vitale *et al*., 2019).



Caption: Jalur iNOS menghasilkan nitric oxide yang mendukung fungsi inflamasi tertentu, sedangkan jalur ARG1 menurunkan arginin lokal dan mendukung imunosupresi serta remodeling jaringan (Murray, 2017; Mantovani et al., 2017).
Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta Vitale et al. (2019).

Gambar 2. 9 Metabolisme Arginin pada TAM

Jalur iNOS menghasilkan nitric oxide yang mendukung fungsi inflamasi tertentu, sedangkan jalur ARG1 menurunkan arginin lokal dan mendukung imunosupresi serta remodeling jaringan (Murray, 2017; Mantovani *et al*., 2017). Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta Vitale *et al*. (2019).

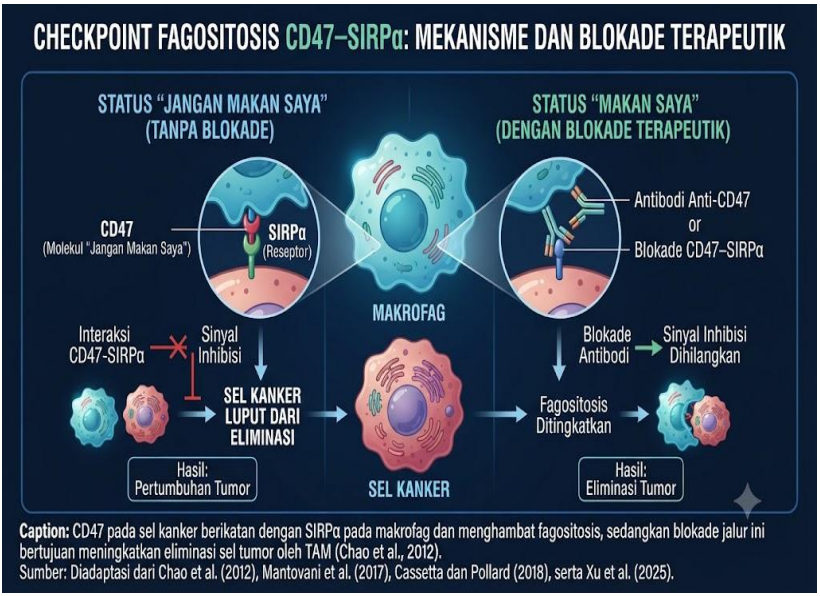
2.9 Checkpoint Fagositosis CD47–SIRPα

Fagositosis adalah fungsi utama makrofag yang memungkinkan eliminasi sel rusak, debris, mikroorganisme, dan sel abnormal (Murray & Wynn, 2011). Sel kanker dapat menghindari fagositosis dengan mengekspresikan sinyal anti-fagositosis seperti CD47 (Chao *et al*., 2012). CD47 pada sel tumor dapat berikatan dengan SIRPα pada makrofag dan mengirim sinyal “don’t eat me” (Chao *et al*., 2012). Sinyal

tersebut menurunkan kemampuan makrofag untuk menelan sel kanker (Chao *et al*., 2012).

Blokade CD47–SIRPα bertujuan melepaskan hambatan fagositosis makrofag terhadap sel kanker (Chao *et al*., 2012; Cassetta & Pollard, 2018). Strategi ini dapat diperkuat oleh antibodi antitumor yang memberikan sinyal "eat me" melalui Fc receptor pada makrofag (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, terapi anti-CD47 dapat berpotensi bekerja sinergis dengan antibody-dependent cellular phagocytosis (Cassetta & Pollard, 2018). Tinjauan terbaru menempatkan CD47–SIRPα sebagai salah satu jalur utama dalam terapi berbasis TAM dan imunoterapi kanker bawaan (Xu *et al*., 2025).

Terapi CD47 memiliki tantangan karena CD47 juga diekspresikan oleh sel normal seperti eritrosit dan trombosit (Chao *et al*., 2012). Risiko toksisitas hematologis perlu dipertimbangkan dalam pengembangan obat yang menargetkan jalur ini (Chao *et al*., 2012). Pendekatan generasi baru berupaya meningkatkan selektivitas terhadap sel tumor atau memodifikasi target pada sisi SIRPα (Cassetta & Pollard, 2018). Keberhasilan terapi fagositosis juga bergantung pada status fungsi TAM karena TAM yang sangat imunosupresif mungkin memerlukan reprogramming tambahan (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).



Gambar 2. 10 Checkpoint Fagositosis CD47–SIRPα

CD47 pada sel kanker berikatan dengan SIRPα pada makrofag dan menghambat fagositosis, sedangkan blokade jalur ini bertujuan meningkatkan eliminasi sel tumor oleh TAM (Chao *et al*., 2012). Sumber: Diadaptasi dari Chao *et al*. (2012), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta Xu *et al*. (2025).

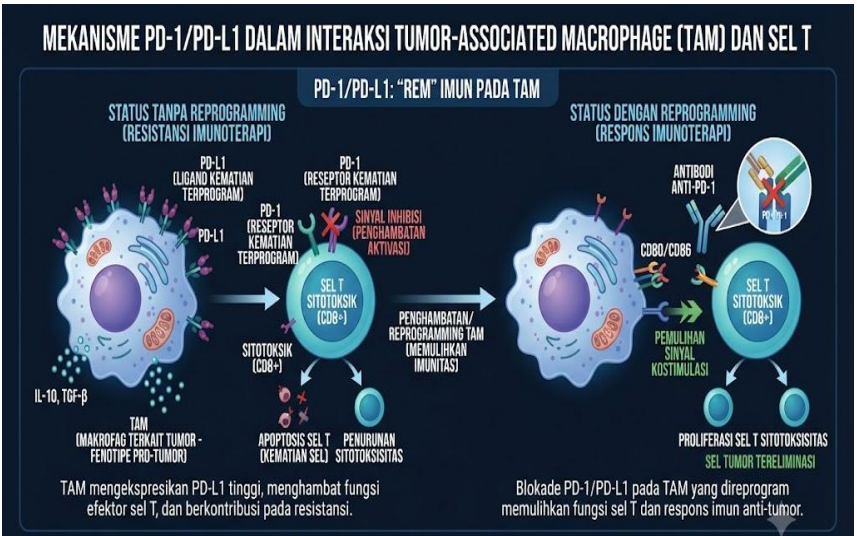
2.10 PD-1/PD-L1, TAM, dan Hambatan Sel T

PD-1/PD-L1 merupakan checkpoint imun adaptif yang penting dalam regulasi fungsi sel T (DeNardo & Ruffell, 2019). PD-L1 dapat diekspresikan oleh TAM sebagai respons terhadap IFN-γ, hipoksia, STAT3, NF-κB, dan sinyal tumor (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). PD-L1 pada TAM dapat berikatan dengan PD-1 pada sel T dan menurunkan proliferasi, sitotoksisitas, serta produksi sitokin efektor (Mantovani *et al*., 2017). Oleh karena itu, TAM dapat

berkontribusi langsung terhadap hambatan respons sel T antitumor (DeNardo & Ruffell, 2019).

Sebagian makrofag tumor juga dapat mengekspresikan PD-1 dalam konteks tertentu (Gordon *et al*., 2017). Ekspresi PD-1 pada makrofag dapat berhubungan dengan penurunan fagositosis dan fungsi antitumor makrofag (Gordon *et al*., 2017). Blokade PD-1/PD-L1 dapat memengaruhi tidak hanya sel T, tetapi juga fungsi sel mieloid dalam TME (Gordon *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Hal ini memperluas pemahaman bahwa immune checkpoint blockade bekerja pada ekosistem imun tumor, bukan hanya pada limfosit T (DeNardo & Ruffell, 2019).

Tumor dengan infiltrasi TAM imunosupresif tinggi dapat kurang responsif terhadap checkpoint inhibitor karena sel T tetap terhambat oleh barrier stromal, metabolit, Treg, dan mediator TAM (DeNardo & Ruffell, 2019). Kombinasi checkpoint inhibitor dengan terapi yang menargetkan TAM dapat membantu mengurangi hambatan tersebut (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Pendekatan ini bertujuan membuat tumor yang immune-excluded atau immune-suppressed menjadi lebih permisif terhadap aktivitas sel T (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, PD-1/PD-L1 dan TAM harus dipahami sebagai bagian dari jejaring imunosupresi tumor (Mantovani *et al*., 2017).



Caption: TAM dapat mengekspresikan PD-L1 yang menghambat sel T melalui PD-1 dan dapat berkontribusi terhadap resistansi imunoterapi bila tidak direprogram (Mantovani et al., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019).
Sumber: Diadaptasi dari Gordon et al. (2017), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

Gambar 2. 11 PD-1/PD-L1 dalam Interaksi TAM dan Sel T

TAM dapat mengekspresikan PD-L1 yang menghambat sel T melalui PD-1 dan dapat berkontribusi terhadap resistansi imunoterapi bila tidak direprogram (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Gordon *et al*. (2017), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

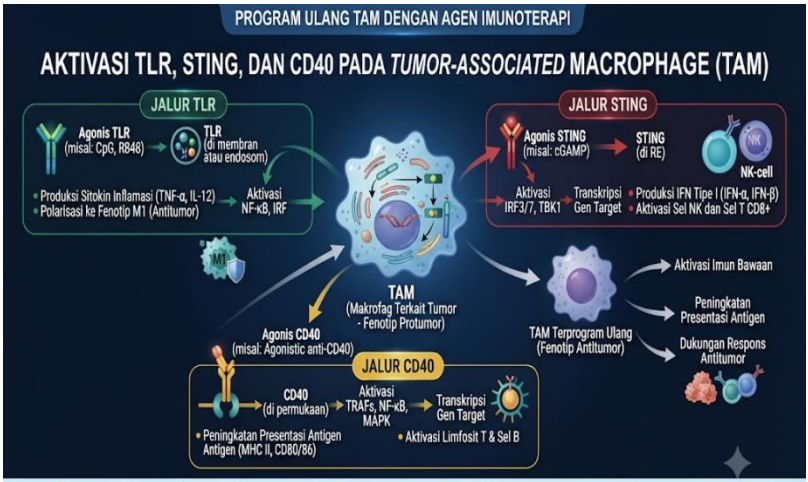
2.11 TLR, STING, dan CD40 dalam Reprogramming TAM

Toll-like receptor atau TLR merupakan reseptor pengenal pola yang dapat mendeteksi molekul mikroba dan sinyal kerusakan jaringan (Murray & Wynn, 2011). Aktivasi TLR pada makrofag dapat memicu NF-κB, IRF, dan produksi sitokin proinflamasi (Hayden & Ghosh, 2012). Dalam terapi kanker, agonis TLR dapat digunakan untuk mendorong TAM

menjadi lebih inflamasi dan antitumor (Cassetta & Pollard, 2018). Namun, efek TLR sangat bergantung pada jenis agonis, dosis, rute pemberian, dan kondisi TME (Cassetta & Pollard, 2018).

STING atau stimulator of interferon genes adalah jalur penting yang mendeteksi DNA sitosolik dan memicu respons interferon tipe I (Corrales *et al*., 2016). Aktivasi STING pada sel imun bawaan dapat meningkatkan presentasi antigen, produksi interferon, dan aktivasi sel T (Corrales *et al*., 2016). Pada TAM, agonis STING dapat mendorong reprogramming menuju fenotip yang lebih mendukung respons antitumor (Cassetta & Pollard, 2018). Karena itu, STING agonist sering dikaji sebagai pendekatan untuk mengubah tumor dingin menjadi lebih imunogenik (Corrales *et al*., 2016; DeNardo & Ruffell, 2019).

CD40 adalah reseptor kostimulator yang diekspresikan pada antigen-presenting cells termasuk makrofag (Beatty *et al*., 2011). Aktivasi CD40 pada makrofag dapat meningkatkan presentasi antigen, ekspresi molekul kostimulator, produksi IL-12, dan kemampuan mengaktifkan sel T (Beatty *et al*., 2011). Agonis CD40 dapat memprogram ulang TAM dari fenotip imunosupresif menuju fenotip yang lebih antitumor (Beatty *et al*., 2011; Cassetta & Pollard, 2018). Karena itu, aktivasi TLR, STING, dan CD40 merupakan contoh strategi reprogramming TAM yang menghubungkan imunitas bawaan dan adaptif (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: Agonis TLR, STING, dan CD40 dapat mengaktifkan innate immunity, meningkatkan presentasi antigen, dan memprogram ulang TAM untuk mendukung respons antitumor (Beatty et al., 2011; Corrales et al., 2016).
Sumber: Diadaptasi dari Beatty et al. (2011), Corrales et al. (2016), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

Gambar 2. 12 Aktivasi TLR, STING, dan CD40 pada TAM

Agonis TLR, STING, dan CD40 dapat mengaktifkan innate immunity, meningkatkan presentasi antigen, dan memprogram ulang TAM untuk mendukung respons antitumor (Beatty *et al*., 2011; Corrales *et al*., 2016). Sumber: Diadaptasi dari Beatty *et al*. (2011), Corrales *et al*. (2016), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

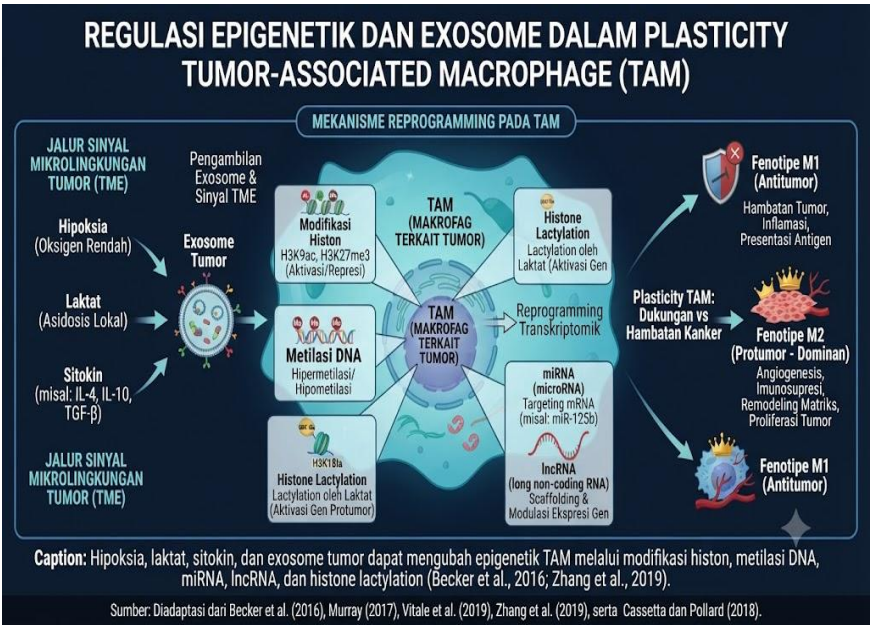
2.12 Epigenetik, Exosome, dan Plasticity TAM

Plasticity TAM tidak hanya dikendalikan oleh reseptor permukaan dan sitokin, tetapi juga oleh regulasi epigenetik (Murray, 2017; Vitale *et al*., 2019). Regulasi epigenetik mencakup modifikasi histon, metilasi DNA, remodeling kromatin, microRNA, long non-coding RNA, dan perubahan aksesibilitas kromatin (Murray, 2017; Zhang *et al*., 2019). Sinyal TME seperti hipoksia, laktat, IL-10, TGF-β, dan metabolit tumor dapat mengubah program epigenetik TAM

(Vitale *et al*., 2019). Akibatnya, TAM dapat mempertahankan fenotip protumor meskipun stimulus awal berubah (Cassetta & Pollard, 2018).

Histone lactylation menunjukkan bahwa metabolit seperti laktat dapat memengaruhi ekspresi gen makrofag melalui modifikasi histon (Zhang *et al*., 2019). Mekanisme ini menghubungkan metabolisme tumor dengan perubahan program transkripsi pada makrofag (Zhang *et al*., 2019; Vitale *et al*., 2019). Dalam konteks tumor, laktat dapat membantu mempertahankan program TAM yang proangiogenik atau imunosupresif (Vitale *et al*., 2019). Dengan demikian, metabolisme dan epigenetik TAM merupakan dua lapisan regulasi yang saling berhubungan (Vitale *et al*., 2019).

Exosome tumor adalah vesikel ekstraseluler yang membawa protein, lipid, DNA, RNA, dan miRNA dari sel kanker ke sel lain dalam TME (Becker *et al*., 2016). Exosome dari sel kanker dapat memprogram makrofag menjadi TAM protumor melalui kargo miRNA, lncRNA, protein, dan metabolit (Becker *et al*., 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Exosome dapat meningkatkan ekspresi IL-10, TGF-β, ARG1, PD-L1, dan mediator angiogenik pada makrofag dalam beberapa konteks tumor (Becker *et al*., 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, exosome merupakan mekanisme komunikasi antar-sel yang penting dalam regulasi TAM (Becker *et al*., 2016).



Gambar 2. 13 Regulasi Epigenetik dan Exosome dalam Plasticity TAM

Hipoksia, laktat, sitokin, dan exosome tumor dapat mengubah epigenetik TAM melalui modifikasi histon, metilasi DNA, miRNA, lncRNA, dan histone lactylation (Becker *et al*., 2016; Zhang *et al*., 2019). Sumber: Diadaptasi dari Becker *et al*. (2016), Murray (2017), Vitale *et al*. (2019), Zhang *et al*. (2019), serta Cassetta dan Pollard (2018).

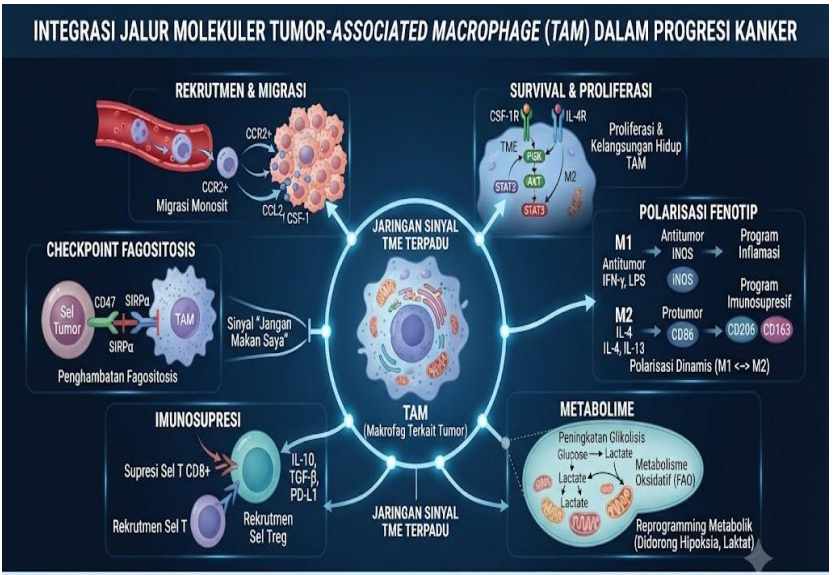
2.13 Integrasi Jalur Molekuler TAM dalam Progresi Kanker

Jalur molekuler TAM bekerja sebagai jejaring terintegrasi, bukan sebagai jalur terpisah (Cassetta & Pollard, 2018). Rekrutmen monosit melalui CCL2–CCR2 menyediakan prekursor seluler untuk pembentukan TAM (Noy & Pollard, 2014). CSF1–CSF1R mempertahankan survival dan ekspansi

TAM di dalam tumor (Cassetta & Pollard, 2018). NF-κB, STAT3, STAT6, PI3Kγ, HIF, laktat, arginin, dan lipid kemudian mengarahkan fungsi TAM menuju imunosupresi, angiogenesis, remodeling matriks, atau respons inflamasi (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019).

Integrasi jalur tersebut menghasilkan beberapa fungsi utama TAM, yaitu imunosupresi, angiogenesis, remodeling matriks, invasi, metastasis, dan resistansi terapi (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Hipoksia dapat meningkatkan HIF dan VEGF, sedangkan VEGF memperburuk vaskularisasi abnormal dan mempertahankan hipoksia (Hanahan, 2022). Laktat dapat memprogram TAM menjadi imunosupresif, lalu TAM menekan sel T sehingga tumor lebih mudah berkembang (Vitale *et al*., 2019). Checkpoint CD47–SIRPα dan PD-1/PD-L1 menghubungkan TAM dengan kegagalan fagositosis dan hambatan sel T (Chao *et al*., 2012; DeNardo & Ruffell, 2019).

Pendekatan terapi TAM harus mempertimbangkan integrasi jalur tersebut (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Jika hanya menghambat rekrutmen monosit, TAM residen atau TAM yang sudah ada dapat tetap aktif (Cassetta & Pollard, 2018). Jika hanya menggunakan checkpoint inhibitor, TAM imunosupresif masih dapat menghalangi infiltrasi dan fungsi sel T (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, kombinasi terapi yang menargetkan rekrutmen, survival, reprogramming, fagositosis, dan checkpoint imun lebih rasional pada tumor dengan dominasi TAM protumor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: Jalur rekrutmen, survival, polarisasi, metabolisme, imunosupresi, dan fagositosis TAM saling terhubung membentuk jaringan yang mendukung progresi kanker (Mantovani et al., 2017; Cassetta & Pollard, 2018).
Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Chao et al. (2012), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta Vitale et al. (2019).

Gambar 2. 14 Integrasi Jalur Molekuler TAM dalam Progresi Kanker

Jalur rekrutmen, survival, polarisasi, metabolisme, imunosupresi, dan fagositosis TAM saling terhubung membentuk jaringan yang mendukung progresi kanker (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Chao *et al*. (2012), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta Vitale *et al*. (2019).

Mekanisme molekuler TAM dikendalikan oleh jejaring sinyal yang melibatkan kemokin, growth factor, sitokin, checkpoint, metabolit, hipoksia, epigenetik, exosome, dan interaksi antar-sel (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Jalur CCL2–CCR2 merekrut monosit ke tumor, sedangkan jalur CSF1–CSF1R mendukung survival dan diferensiasi TAM (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard,

2018). Jalur NF-κB, JAK–STAT, PI3Kγ–Akt, HIF, TLR, STING, dan CD40 menentukan apakah TAM bergerak ke arah inflamasi antitumor atau imunosupresi protumor (Murray, 2017; DeNardo & Ruffell, 2019).

Metabolisme tumor memegang peran besar dalam fungsi TAM (Vitale *et al*., 2019). Laktat, hipoksia, arginin, lipid, dan asidosis dapat memprogram TAM menjadi lebih proangiogenik, imunosupresif, dan mendukung invasi tumor (Vitale *et al*., 2019). Checkpoint fagositosis CD47–SIRPα dan checkpoint adaptif PD-1/PD-L1 menghubungkan TAM dengan kegagalan eliminasi sel tumor oleh sistem imun (Chao *et al*., 2012; DeNardo & Ruffell, 2019). Exosome tumor dan regulasi epigenetik memperkuat plasticity TAM dan membantu tumor beradaptasi terhadap tekanan terapi (Becker *et al*., 2016; Zhang *et al*., 2019).

Pemahaman jalur molekuler TAM penting untuk merancang terapi kanker yang lebih presisi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Terapi masa depan kemungkinan tidak hanya menghilangkan TAM, tetapi memilih strategi berdasarkan ekosistem tumor, seperti menghambat rekrutmen, mengurangi survival, memprogram ulang TAM, meningkatkan fagositosis, atau mengombinasikannya dengan checkpoint inhibitor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, TAM merupakan target biologis penting yang menghubungkan imunologi kanker, metabolisme tumor, dan kedokteran presisi (Mantovani *et al*., 2017; Hanahan, 2022).

DAFTAR PUSTAKA

Beatty, G. L., Chiorean, E. G., Fishman, M. P., Saboury, B., Teitelbaum, U. R., Sun, W., Huhn, R. D., Song, W., Li, D., Sharp, L. L., Torigian, D. A., O'Dwyer, P. J., & Vonderheide, R. H. (2011). CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science, 331*(6024), 1612–1616.

Becker, A., Thakur, B. K., Weiss, J. M., Kim, H. S., Peinado, H., & Lyden, D. (2016). Extracellular vesicles in cancer: Cell-to-cell mediators of metastasis. *Cancer Cell, 30*(6), 836–848.

Cao, J., *et al*. (2024). Mechanistic studies of tumor-associated macrophage interactions in cancer. *Frontiers in Immunology*.

Cassetta, L., & Pollard, J. W. (2018). Targeting macrophages: Therapeutic approaches in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery, 17*(12), 887–904.

Chao, M. P., Weissman, I. L., & Majeti, R. (2012). The CD47–SIRPα pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications. *Current Opinion in Immunology, 24*(2), 225–232.

Cheng, S., Li, Z., Gao, R., Xing, B., Gao, Y., Yang, Y., Qin, S., Zhang, L., Ouyang, H., Du, P., Jiang, L., Zhang, B., Yang, Y., Wang, X., Ren, X., Bei, J. X., Hu, X., Bu, Z., Ji, J., & Zhang, Z. (2021). A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell, 184*(3), 792–809.e23.

Corrales, L., McWhirter, S. M., Dubensky, T. W., & Gajewski, T. F. (2016). The host STING pathway at the interface of cancer and immunity. *Journal of Clinical Investigation, 126*(7), 2404–2411.

DeNardo, D. G., & Ruffell, B. (2019). Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology, 19*(6), 369–382.

Gomes Alves Martins, R., *et al*. (2025). Therapeutic targeting of tumour-associated macrophage recruitment and the CCR2/CCL2 axis. *Immunotherapy Advances*.

Gordon, S. R., Maute, R. L., Dulken, B. W., Hutter, G., George, B. M., McCracken, M. N., Gupta, R., Tsai, J. M., Sinha, R., Corey, D., Ring, A. M., Connolly, A. J., & Weissman, I. L. (2017). PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity. *Nature, 545*(7655), 495–499.

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery, 12*(1), 31–46.

Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2012). NF-κB, the first quarter-century: Remarkable progress and outstanding questions. *Genes & Development, 26*(3), 203–234.

He, Q., *et al*. (2025). Tumor-associated macrophages in colon cancer: Metabolic regulation and therapeutic implications. *Frontiers in Immunology*.

Kaneda, M. M., Messer, K. S., Ralainirina, N., Li, H., Leem, C. J., Gorjestani, S., Woo, G., Nguyen, A. V., Figueiredo, C. C., Foubert, P., Schmid, M. C., Pink, M., Winkler, D. G., Rausch, M., Palombella, V. J., Kutok, J., McGovern, K., Frazer, K. A., Wu, X., ... Varner, J. A. (2016). PI3Kγ is a molecular switch that controls immune suppression. *Nature, 539*(7629), 437–442.

Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L., & Allavena, P. (2017). Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology, 14*(7), 399–416.

Murray, P. J. (2017). Macrophage polarization. *Annual Review of Physiology, 79*, 541–566.

Murray, P. J., & Wynn, T. A. (2011). Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature Reviews Immunology, 11*(11), 723–737.

Noy, R., & Pollard, J. W. (2014). Tumor-associated macrophages: From mechanisms to therapy. *Immunity, 41*(1), 49–61.

Shao, Y., *et al*. (2024). Tumor-associated macrophages within the immunological tumor microenvironment. *Heliyon*.

Shi, W., *et al*. (2025). Single-cell and spatial transcriptomics integration reveals macrophage heterogeneity in tumor microenvironment. *Frontiers in Immunology*.

Tang, W., *et al*. (2025). Tumor-associated macrophages in cancer. *Cancer Cell International*.

Vitale, I., Manic, G., Coussens, L. M., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2019). Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment. *Cell Metabolism, 30*(1), 36–50.

Xu, J., *et al*. (2025). Dual roles and therapeutic targeting of tumor-associated macrophages. *Signal Transduction and Targeted Therapy*.

Zhang, D., Tang, Z., Huang, H., Zhou, G., Cui, C., Weng, Y., Liu, W., Kim, S., Lee, S., Perez-Neut, M., Ding, J., Czyz, D., Hu, R., Ye, Z., He, M., Zheng, Y. G., Shuman, H. A., Dai, L., Ren, B., ... Zhao, Y. (2019). Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature, 574*(7779), 575–580.

BAB 3

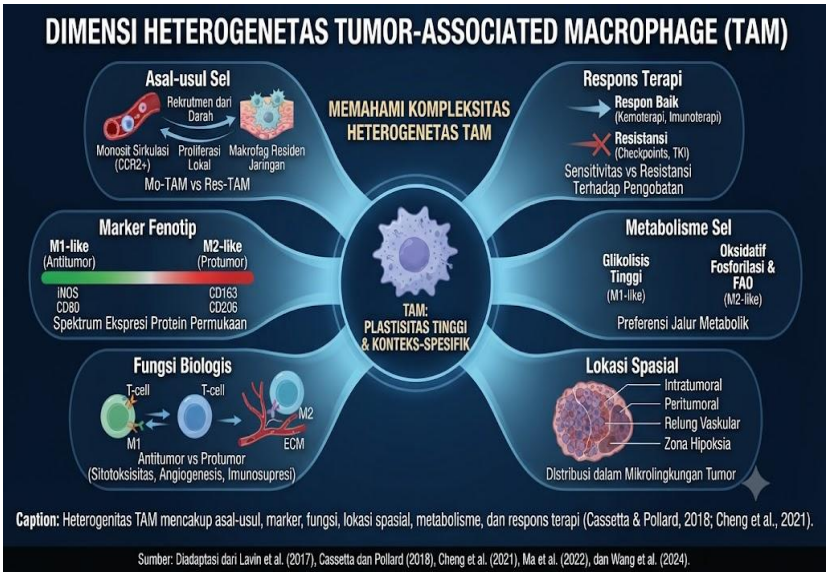
HETEROGENITAS, KLASIFIKASI SUBPOPULASI, DAN METODE IDENTIFIKASI TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM)

Tumor-associated macrophage atau TAM merupakan populasi makrofag tumor yang sangat heterogen dalam asal-usul, fenotip, fungsi, lokasi spasial, metabolisme, dan respons terhadap terapi (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021). Heterogenitas TAM tidak dapat dijelaskan secara memadai hanya dengan dikotomi M1/M2 karena TAM di dalam tumor manusia menunjukkan spektrum keadaan transkripsi dan fungsi yang kompleks (Murray, 2017; Cheng *et al*., 2021). Analisis single-cell RNA sequencing menunjukkan bahwa populasi mieloid tumor terdiri atas berbagai subpopulasi makrofag dan monosit yang berbeda antar jenis kanker serta dapat berkaitan dengan prognosis dan respons terapi (Cheng *et al*., 2021). Studi pan-cancer terbaru juga menegaskan bahwa subpopulasi monocyte–macrophage dalam tumor memiliki peran berbeda dalam imunosupresi, angiogenesis, dan homeostasis jaringan kanker (Nguyen *et al*., 2025).

Heterogenitas TAM dapat dilihat dari tiga dimensi utama, yaitu asal-usul sel, status aktivasi, dan posisi spasial dalam tumor (Lavin *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). TAM dapat berasal dari monosit sirkulasi yang masuk ke

tumor atau dari makrofag residen jaringan yang mengalami reprogramming oleh sinyal tumor lokal (Ginhoux & Guilliams, 2016; Lavin *et al*., 2017). TAM juga dapat memiliki program molekuler seperti C1Q+ TAM, SPP1+ TAM, TREM2+ TAM, FCN1+ macrophage, angiogenic TAM, hypoxic TAM, interferon-responsive TAM, dan lipid-associated TAM (Cheng *et al*., 2021; Wang *et al*., 2024). Tinjauan tahun 2024 menyebutkan bahwa subpopulasi TAM seperti FCN1+, SPP1+, C1Q+, dan CCL18+ banyak diidentifikasi melalui single-cell RNA sequencing pada tumor padat (Wang *et al*., 2024).

Pemahaman heterogenitas TAM penting karena setiap subpopulasi TAM dapat memiliki fungsi klinis berbeda (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). TAM yang bersifat imunosupresif dapat menghambat sel T, sedangkan TAM proangiogenik dapat mendukung pembentukan pembuluh darah tumor (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). TAM yang berhubungan dengan remodeling matriks dapat mendukung invasi dan metastasis, sedangkan TAM interferon-responsive dapat mencerminkan aktivasi imun tertentu (Noy & Pollard, 2014; Cheng *et al*., 2021). Oleh karena itu, klasifikasi TAM yang baik harus menggabungkan marker permukaan, transkriptomik, lokasi spasial, fungsi, dan konteks klinis (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).



Gambar 3. 1Dimensi Heterogenitas TAM

Heterogenitas TAM mencakup asal-usul, marker, fungsi, lokasi spasial, metabolisme, dan respons terapi (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021). Sumber: Diadaptasi dari Lavin *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), dan Wang *et al*. (2024).

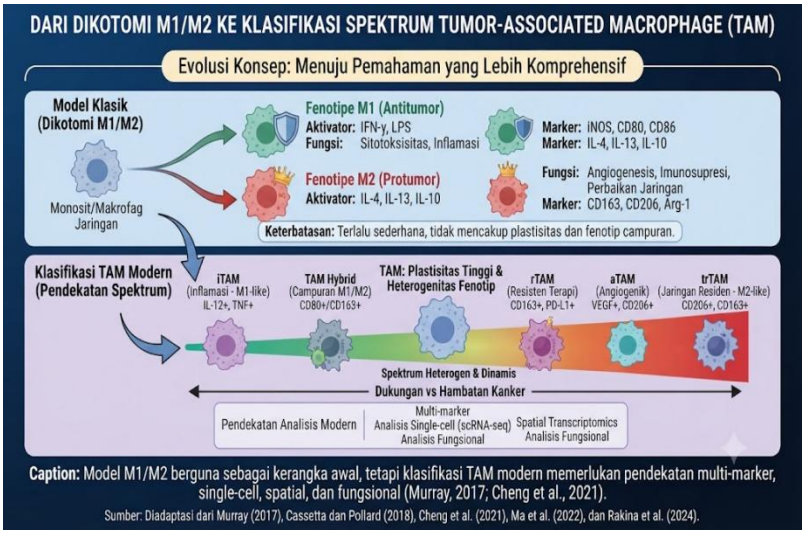
3.1 Keterbatasan Model M1/M2 dalam Klasifikasi TAM

Model M1/M2 merupakan kerangka klasik yang membagi makrofag menjadi tipe inflamasi dan tipe reparatif-imunosupresif (Murray, 2017). Makrofag M1 dikaitkan dengan respons IFN-γ, LPS, produksi IL-12, TNF-α, ROS, NO, dan aktivitas antimikroba atau antitumor dalam konteks tertentu (Murray, 2017; Mantovani *et al*., 2017). Makrofag M2 dikaitkan dengan respons IL-4, IL-13, IL-10, TGF-β, perbaikan jaringan, angiogenesis, remodeling matriks, dan

imunosupresi (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Model ini berguna untuk pengantar konseptual, tetapi tidak cukup untuk menjelaskan TAM manusia yang bersifat dinamis dan bercampur marker (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).

Banyak TAM tidak mengekspresikan profil M1 atau M2 secara murni (Cassetta & Pollard, 2018). Satu subpopulasi TAM dapat mengekspresikan gen inflamasi sekaligus gen imunosupresif, bergantung pada sinyal tumor, lokasi jaringan, dan tekanan metabolik lokal (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Analisis single-cell memperlihatkan bahwa TAM lebih tepat dipandang sebagai spektrum keadaan sel daripada dua kategori terpisah (Cheng *et al*., 2021). Karena itu, penggunaan istilah M1-like dan M2-like sebaiknya dipahami sebagai penyederhanaan, bukan klasifikasi final (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018).

Pendekatan modern mengklasifikasikan TAM berdasarkan signature gen, fungsi, asal-usul, dan lokasi (Lavin *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2021). Marker seperti CD68, CD163, dan CD206 tetap berguna dalam immunohistochemistry, tetapi tidak mampu menggambarkan seluruh spektrum TAM (Cassetta & Pollard, 2018; Rakina *et al*., 2024). Tinjauan 2024 menekankan bahwa marker seperti CD163 dan CD206 sering digunakan untuk TAM M2-skewed, tetapi subpopulasi seperti TREM2+, SPP1+, MARCO+, FOLR2+, SIGLEC1+, APOC1+, dan C1QC+ memberi pemahaman yang lebih kaya tentang diversitas makrofag kanker (Rakina *et al*., 2024).



Gambar 3. 2 Peralihan dari Model M1/M2 ke klasifikasi Spektrum TAM

Model M1/M2 berguna sebagai kerangka awal, tetapi klasifikasi TAM modern memerlukan pendekatan multi-marker, single-cell, spatial, dan fungsional (Murray, 2017; Cheng *et al*., 2021). Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), dan Rakina *et al*. (2024).

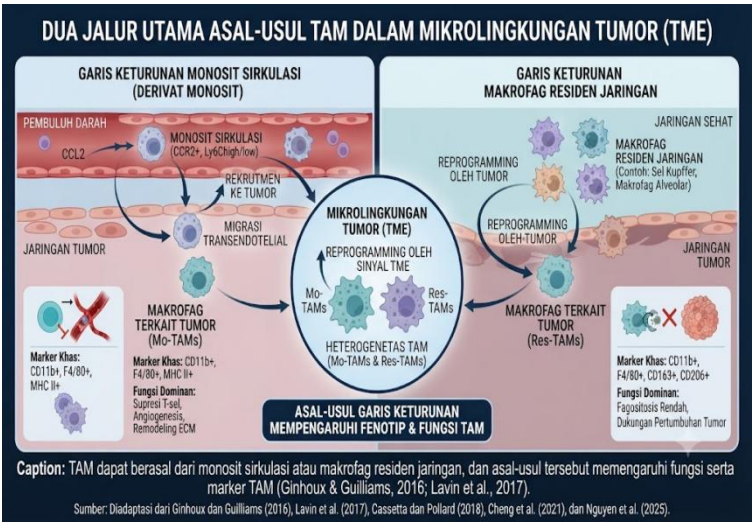
3.2 Asal-Usul TAM: Monocyte-Derived dan Tissue-Resident TAM

TAM dapat berasal dari monosit sirkulasi yang direkrut ke tumor atau dari makrofag residen jaringan yang sudah berada di organ sebelum tumor berkembang (Ginhoux & Guilliams, 2016; Lavin *et al*., 2017). Monocyte-derived TAM biasanya terbentuk setelah monosit CCR2+ masuk ke tumor melalui sinyal kemokin seperti CCL2–CCR2 (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Tissue-resident TAM berasal

dari makrofag jaringan yang memiliki identitas organ spesifik dan dapat mengalami reprogramming oleh sinyal tumor lokal (Ginhoux & Guilliams, 2016; Lavin *et al*., 2017). Perbedaan asal-usul ini dapat memengaruhi marker, fungsi, lokasi, dan respons terapi TAM (Lavin *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018).

Monocyte-derived TAM sering dikaitkan dengan inflamasi, rekrutmen aktif, remodeling jaringan, dan pembentukan niche tumor (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Subpopulasi seperti FCN1+ macrophage sering dianggap lebih dekat dengan monosit atau monocyte-like macrophage pada beberapa analisis single-cell (Cheng *et al*., 2021; Wang *et al*., 2024). Sebaliknya, C1Q+ macrophage atau C1QC+ TAM sering dikaitkan dengan program resident-like dalam beberapa konteks kanker (Cheng *et al*., 2021; Nguyen *et al*., 2025). Pan-cancer single-cell analysis terbaru juga menyatakan bahwa C1QC+ TAM kemungkinan lebih berasal dari makrofag residen jaringan, sedangkan SPP1+ dan ISG15+ TAM lebih dekat dengan garis monosit dalam beberapa konteks (Nguyen *et al*., 2025).

Tissue-resident TAM penting pada tumor yang berkembang di organ dengan populasi makrofag residen kuat (Ginhoux & Guilliams, 2016). Microglia dapat berkontribusi pada ekosistem mieloid glioma, sedangkan Kupffer cell dapat berperan pada tumor hati atau metastasis hati (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Identitas jaringan dapat membuat TAM di tiap organ memiliki karakter berbeda walaupun berada dalam konteks kanker yang sama-sama imunosupresif (Lavin *et al*., 2017). Oleh karena itu, terapi TAM perlu mempertimbangkan organ asal tumor dan sumber makrofag dominan (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).



Gambar 3. 3 Asal-usul TAM Berdasarkan Garis Keturunan

TAM dapat berasal dari monosit sirkulasi atau makrofag residen jaringan, dan asal-usul tersebut memengaruhi fungsi serta marker TAM (Ginhoux & Guilliams, 2016; Lavin *et al*., 2017). Sumber: Diadaptasi dari Ginhoux dan Guilliams (2016), Lavin *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), dan Nguyen *et al*. (2025).

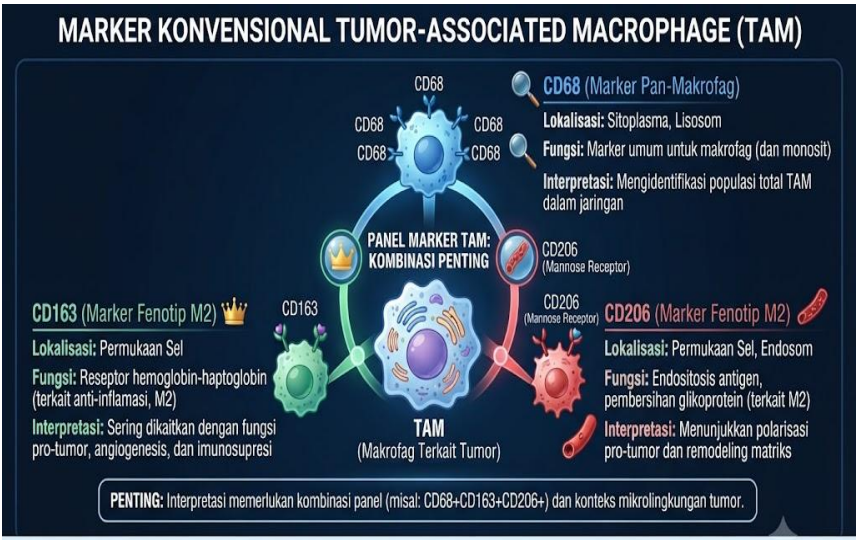
3.3 Marker Konvensional TAM: CD68, CD163, dan CD206

CD68 merupakan marker makrofag yang banyak digunakan untuk menilai kepadatan makrofag total pada jaringan tumor (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). CD68 berguna untuk mendeteksi keberadaan makrofag, tetapi marker ini tidak membedakan fungsi antitumor dan protumor secara spesifik (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, CD68 sering dikombinasikan dengan marker lain seperti CD163 atau CD206 untuk memperkirakan

fenotip TAM M2-like (Mantovani *et al*., 2017; Rakina *et al*., 2024). Interpretasi CD68 harus dilakukan bersama konteks histologis, lokasi, dan marker tambahan (Cassetta & Pollard, 2018).

CD163 adalah scavenger receptor yang sering digunakan sebagai marker TAM M2-like atau anti-inflammatory macrophage dalam penelitian kanker (Mantovani *et al*., 2017; Rakina *et al*., 2024). Ekspresi CD163 tinggi sering dikaitkan dengan imunosupresi, prognosis buruk, dan respons imun yang terhambat pada beberapa tumor (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Namun, CD163 tidak boleh dianggap sebagai marker universal protumor karena fungsi makrofag bergantung pada konteks jaringan dan sinyal lokal (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, CD163 lebih tepat digunakan sebagai bagian dari panel marker daripada marker tunggal (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).

CD206 atau MRC1 adalah mannose receptor yang sering digunakan sebagai marker makrofag M2-like dan TAM yang berhubungan dengan perbaikan jaringan atau imunosupresi (Murray, 2017; Mantovani *et al*., 2017). CD206 dapat membantu mengidentifikasi subset TAM yang memiliki program endositosis, scavenging, dan tissue-remodeling (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Namun, seperti CD163, CD206 tidak cukup untuk mendefinisikan seluruh identitas TAM (Cassetta & Pollard, 2018). Kombinasi CD68/CD163/CD206 masih berguna dalam patologi jaringan, tetapi perlu dilengkapi dengan analisis molekuler bila ingin memahami heterogenitas lebih dalam (Rakina *et al*., 2024).



Caption: CD68, CD163, dan CD206 sering digunakan untuk mendeteksi TAM, tetapi interpretasinya memerlukan panel marker dan konteks jaringan (Cassetta & Pollard, 2018; Rakina et al., 2024).

Sumber: Diadaptasi dari Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Rakina et al. (2024).

Gambar 3. 4 Marker Konvensional TAM

CD68, CD163, dan CD206 sering digunakan untuk mendeteksi TAM, tetapi interpretasinya memerlukan panel marker dan konteks jaringan (Cassetta & Pollard, 2018; Rakina *et al*., 2024). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Rakina *et al*. (2024).

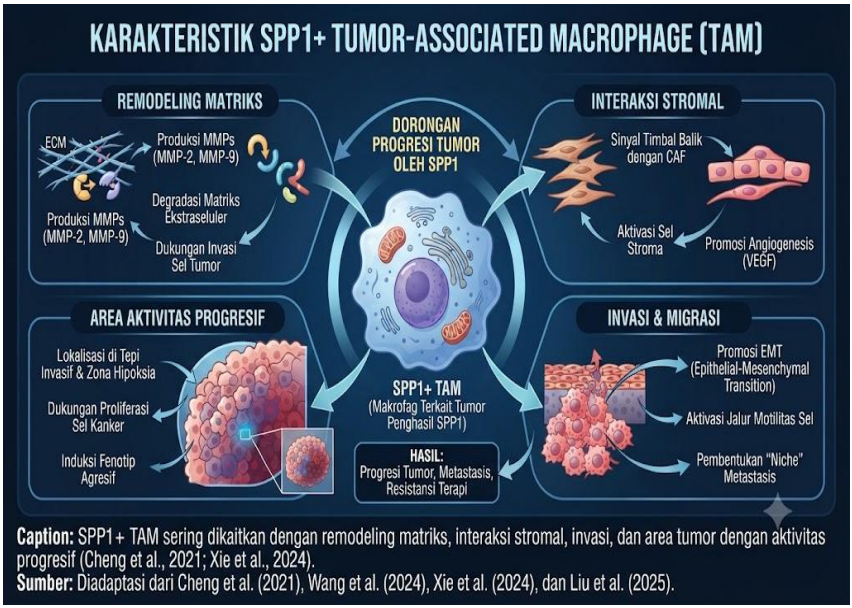
3.4 Subpopulasi SPP1+ TAM

SPP1+ TAM adalah subpopulasi TAM yang mengekspresikan secreted phosphoprotein 1 atau osteopontin (Cheng *et al*., 2021; Wang *et al*., 2024). Subpopulasi ini sering dikaitkan dengan remodeling matriks, interaksi stromal, invasi tumor, dan lingkungan tumor yang lebih agresif dalam beberapa konteks kanker (Cheng *et al*., 2021; Xie *et al*., 2024). SPP1+ macrophage juga banyak

ditemukan melalui analisis single-cell pada berbagai tumor padat (Wang *et al*., 2024). Tinjauan 2024 mengenai SPP1+ macrophage pada kanker kolorektal menyebutkan bahwa subpopulasi ini menjadi pemain penting dalam tumor microenvironment kanker kolorektal, meskipun fungsi detailnya masih dapat berbeda antar konteks (Xie *et al*., 2024).

SPP1+ TAM dapat berinteraksi dengan fibroblas dan matriks ekstraseluler (Cheng *et al*., 2021; Xie *et al*., 2024). Osteopontin dapat memengaruhi adhesi sel, migrasi, angiogenesis, dan interaksi tumor-stroma (Cheng *et al*., 2021). Pada beberapa tumor, SPP1+ TAM ditemukan di area batas tumor atau area stromal yang berhubungan dengan invasi (Cheng *et al*., 2021; Liu *et al*., 2025). Studi spatial pada hepatocellular carcinoma menunjukkan bahwa CXCL10+ macrophage dan SPP1+ macrophage dapat memiliki lokasi dan fungsi berbeda meskipun berada di boundary region tumor (Liu *et al*., 2025).

SPP1+ TAM berpotensi menjadi target terapi karena hubungannya dengan stroma tumor dan imunosupresi (Cheng *et al*., 2021; DeNardo & Ruffell, 2019). Namun, fungsi SPP1+ TAM tidak selalu identik pada semua kanker karena dipengaruhi oleh organ asal, stadium, mutasi tumor, dan terapi (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Validasi fungsional diperlukan untuk menentukan apakah SPP1+ TAM merupakan driver progresi tumor atau hanya penanda kondisi mikro-lingkungan tertentu (Cassetta & Pollard, 2018; Wang *et al*., 2024). Dengan demikian, SPP1+ TAM adalah contoh penting bagaimana single-cell analysis membuka klasifikasi TAM yang lebih spesifik daripada M1/M2 (Cheng *et al*., 2021; Wang *et al*., 2024).



Gambar 3. 5 Karakteristik SPP1+ TAM

SPP1+ TAM sering dikaitkan dengan remodeling matriks, interaksi stromal, invasi, dan area tumor dengan aktivitas progresif (Cheng *et al*., 2021; Xie *et al*., 2024). Sumber: Diadaptasi dari Cheng *et al*. (2021), Wang *et al*. (2024), Xie *et al*. (2024), dan Liu *et al*. (2025).

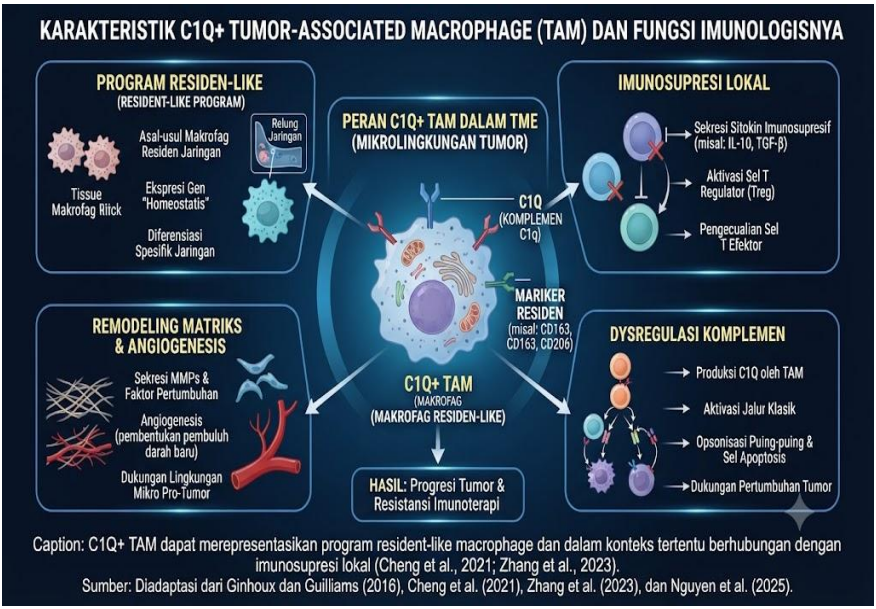
3.5 Subpopulasi C1Q+ atau C1QC+ TAM

C1Q+ atau C1QC+ TAM adalah subpopulasi makrofag yang mengekspresikan komponen komplemen C1Q seperti C1QA, C1QB, dan C1QC (Cheng *et al*., 2021). Subpopulasi ini sering dikaitkan dengan program resident-like macrophage, fagositosis, clearance, dan regulasi imun dalam beberapa konteks tumor (Cheng *et al*., 2021; Nguyen *et al*., 2025). Pan-cancer analysis terbaru menyatakan bahwa C1QC+ TAM kemungkinan berasal dari makrofag residen jaringan dalam

beberapa konteks, berbeda dari SPP1+ atau ISG15+ TAM yang lebih dekat dengan garis monosit (Nguyen *et al*., 2025).

C1Q+ TAM dapat memiliki efek imunologis yang kompleks (Cheng *et al*., 2021). Pada beberapa kondisi, program C1Q dapat berkaitan dengan fagositosis dan homeostasis jaringan, tetapi dalam tumor dapat juga berkaitan dengan imunosupresi atau hambatan sel T (Cassetta & Pollard, 2018; Zhang *et al*., 2023). Studi pada malignant pleural effusion melaporkan bahwa C1q+ TAM dapat menghambat efek antitumor sel T CD8+ dan mendukung imunosupresi lokal (Zhang *et al*., 2023).

C1Q+ TAM penting sebagai contoh bahwa marker yang tampak "homeostatik" dapat memiliki fungsi berbeda dalam konteks tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Peran C1Q+ TAM perlu dievaluasi berdasarkan lokasi, interaksi dengan sel T, dan tipe kanker (Cheng *et al*., 2021; Zhang *et al*., 2023). Jika C1Q+ TAM dominan dalam lingkungan imunosupresif, subpopulasi ini dapat menjadi target untuk memperbaiki respons imun antitumor (Zhang *et al*., 2023). Namun, karena C1Q dan makrofag resident-like juga berperan dalam homeostasis jaringan, terapi terhadap subpopulasi ini harus dirancang hati-hati (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta & Pollard, 2018).



Caption: C1Q+ TAM dapat merepresentasikan program resident-like macrophage dan dalam konteks tertentu berhubungan dengan imunosupresi lokal (Cheng et al., 2021; Zhang et al., 2023).
Sumber: Diadaptasi dari Ginhoux dan Guilliams (2016), Cheng et al. (2021), Zhang et al. (2023), dan Nguyen et al. (2025).

Gambar 3. 6 C1Q+ TAM dan Fungsi Imunologisnya

C1Q+ TAM dapat merepresentasikan program resident-like macrophage dan dalam konteks tertentu berhubungan dengan imunosupresi lokal (Cheng *et al*., 2021; Zhang *et al*., 2023). Sumber: Diadaptasi dari Ginhoux dan Guilliams (2016), Cheng *et al*. (2021), Zhang *et al*. (2023), dan Nguyen *et al*. (2025).

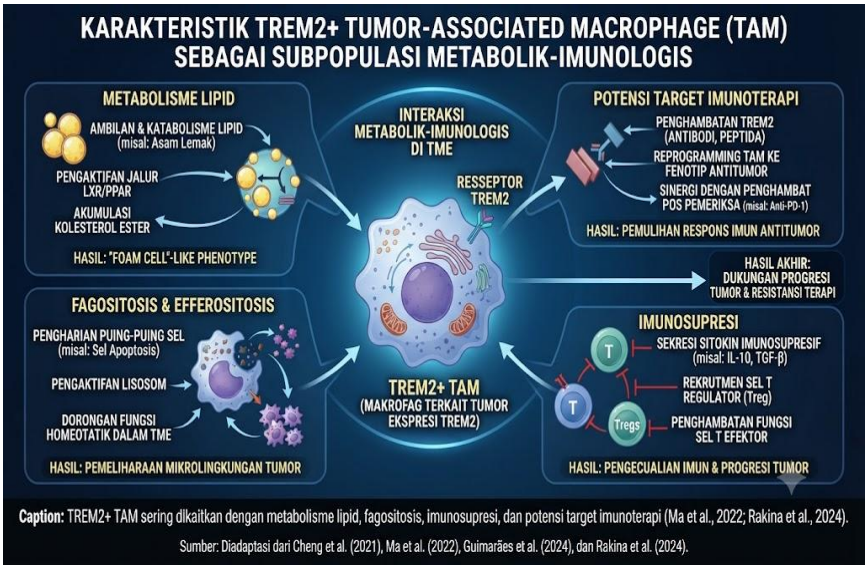
3.6 Subpopulasi TREM2+ TAM

TREM2+ TAM adalah subpopulasi TAM yang mengekspresikan triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). TREM2+ macrophage sering dikaitkan dengan program lipid metabolism, fagositosis, imunosupresi, dan adaptasi terhadap lingkungan jaringan yang rusak atau kaya lipid (Ma *et al*., 2022; Rakina *et al*., 2024). Subpopulasi TREM2+ banyak

dibahas sebagai target potensial dalam imunoterapi kanker karena dapat menandai makrofag yang berhubungan dengan hambatan respons sel T dalam beberapa konteks (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022).

TREM2+ TAM sering tumpang tindih dengan program APOE, lipid handling, dan scavenger receptor dalam beberapa dataset single-cell (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Kondisi tersebut menunjukkan bahwa metabolisme lipid dapat menjadi fitur penting pada subset TAM tertentu (Vitale *et al*., 2019). Studi single-cell resolution pada myeloid-derived cells membedakan subpopulasi TREM2+ dan FOLR2+ yang sebelumnya sering digabung dalam kategori makrofag tumor yang sama (Guimarães *et al*., 2024).

Targeting TREM2+ TAM dapat berpotensi mengurangi imunosupresi dan meningkatkan respons imun antitumor (Ma *et al*., 2022). Namun, TREM2 juga memiliki fungsi fisiologis dalam makrofag jaringan dan mikroglia, sehingga strategi terapi harus mempertimbangkan efek di luar tumor (Ginhoux & Guilliams, 2016; Ma *et al*., 2022). TREM2+ TAM memperlihatkan bahwa klasifikasi TAM berbasis marker tunggal tetap membutuhkan validasi fungsional dan spasial (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021). Oleh karena itu, TREM2 perlu dinilai bersama signature gen, lokasi, dan hubungan dengan sel T atau stroma (Ma *et al*., 2022; Rakina *et al*., 2024).



Gambar 3. 7 TREM2+ TAM Sebagai Subpopulasi Metabolik-Imunologis

TREM2+ TAM sering dikaitkan dengan metabolisme lipid, fagositosis, imunosupresi, dan potensi target imunoterapi (Ma *et al*., 2022; Rakina *et al*., 2024). Sumber: Diadaptasi dari Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), Guimarães *et al*. (2024), dan Rakina *et al*. (2024).

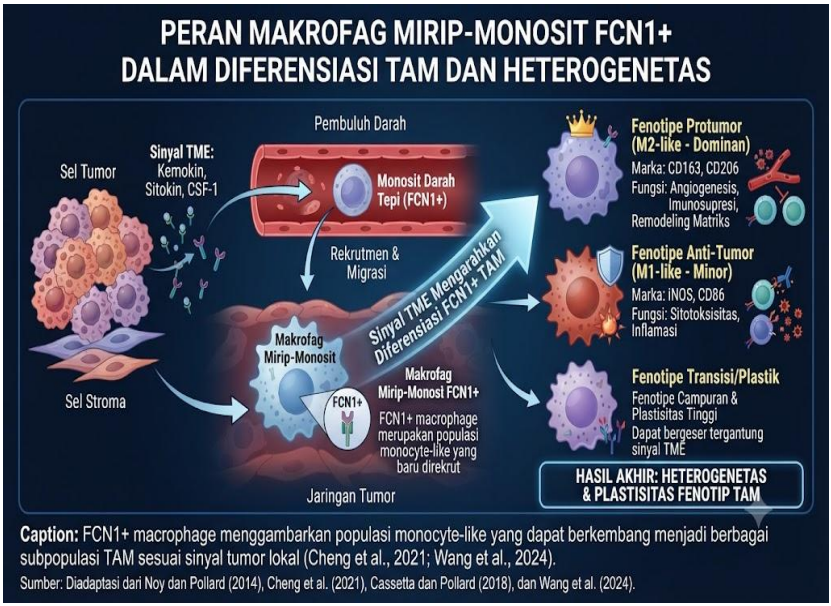
3.7 Subpopulasi FCN1+ dan Monocyte-Like Macrophage

FCN1+ macrophage sering merepresentasikan monocyte-like macrophage atau populasi transisi dari monosit menuju TAM dalam beberapa analisis single-cell (Cheng *et al*., 2021; Wang *et al*., 2024). FCN1 merupakan gen yang sering diekspresikan pada monosit inflamasi dan dapat ditemukan pada sel mieloid yang baru direkrut ke tumor (Cheng *et al*., 2021). Subpopulasi FCN1+ penting karena

menunjukkan hubungan antara rekrutmen monosit dan pembentukan TAM fungsional di dalam tumor (Noy & Pollard, 2014; Cheng *et al*., 2021). Dengan demikian, FCN1+ macrophage dapat dipahami sebagai bagian dari jalur diferensiasi TAM yang dinamis (Wang *et al*., 2024).

FCN1+ monocyte-like macrophage dapat memiliki potensi berbeda sesuai sinyal lokal yang diterima setelah masuk ke tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Jika terpapar CSF1, IL-10, TGF-β, laktat, atau hipoksia, sel ini dapat bergerak ke arah TAM imunosupresif atau proangiogenik (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). Jika terpapar stimulus inflamasi seperti IFN-γ, TLR agonist, atau CD40 activation, sel ini dapat diarahkan menjadi lebih antigen-presenting dan antitumor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, monocyte-like macrophage merupakan target potensial untuk intervensi awal sebelum menjadi TAM protumor yang stabil (Cassetta & Pollard, 2018).

FCN1+ macrophage juga menunjukkan pentingnya analisis pseudotime dan trajectory dalam studi TAM (Cheng *et al*., 2021). Pendekatan trajectory dapat membantu memperkirakan jalur diferensiasi dari monosit ke TAM terminal dalam tumor (Cheng *et al*., 2021). Informasi ini penting untuk menentukan titik intervensi terapeutik, misalnya menghambat rekrutmen, mengubah diferensiasi, atau memprogram ulang sel setelah menjadi TAM (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, FCN1+ TAM bukan hanya marker subset, tetapi juga indikator dinamika pembentukan TAM (Wang *et al*., 2024).



Gambar 3. 8 FCN1+ Monocyte-Like Macrophage dalam Diferensiasi TAM

FCN1+ macrophage menggambarkan populasi monocyte-like yang dapat berkembang menjadi berbagai subpopulasi TAM sesuai sinyal tumor lokal (Cheng *et al*., 2021; Wang *et al*., 2024). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Cheng *et al*. (2021), Cassetta dan Pollard (2018), dan Wang *et al*. (2024).

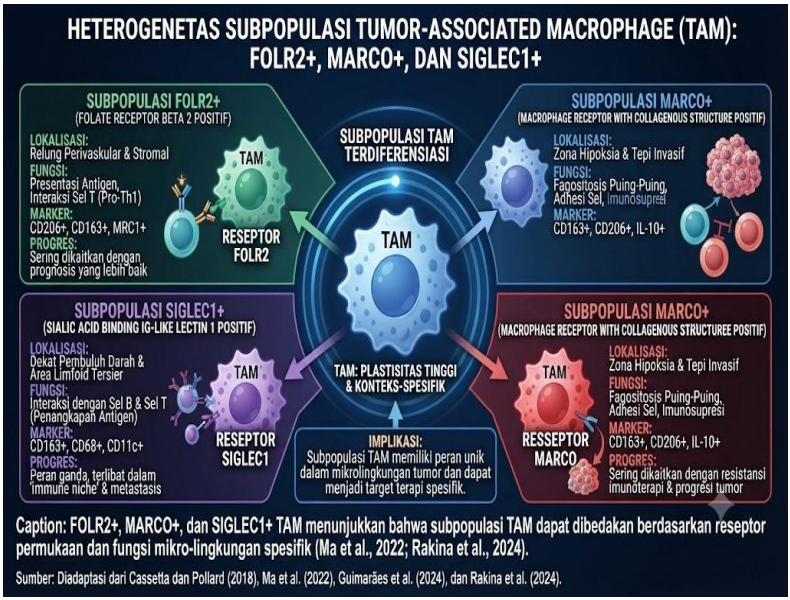
3.8 FOLR2+, MARCO+, dan SIGLEC1+ TAM

FOLR2+ TAM adalah subpopulasi makrofag yang mengekspresikan folate receptor beta dan sering dikaitkan dengan program resident-like atau immunoregulatory macrophage dalam beberapa dataset (Ma *et al*., 2022; Guimarães *et al*., 2024). Analisis single-cell resolution terbaru membedakan FOLR2+ subpopulation dari TREM2+

subpopulation, yang menunjukkan bahwa makrofag tumor yang sebelumnya tampak serupa sebenarnya memiliki keadaan sel yang berbeda (Guimarães *et al*., 2024). (Nature) FOLR2+ TAM dapat memiliki hubungan dengan niche jaringan tertentu dan interaksi dengan sel T atau stroma, tetapi maknanya dapat berbeda antar kanker (Ma *et al*., 2022).

MARCO+ TAM adalah subpopulasi yang mengekspresikan macrophage receptor with collagenous structure dan sering dikaitkan dengan fungsi scavenging serta imunosupresi dalam beberapa tumor (Cassetta & Pollard, 2018; Rakina *et al*., 2024). MARCO+ macrophage dapat menjadi target terapi karena penargetan subpopulasi ini berpotensi mengubah lingkungan imun tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Namun, ekspresi MARCO dapat dipengaruhi oleh jaringan dan jenis tumor, sehingga interpretasinya harus dilakukan dalam panel marker (Cassetta & Pollard, 2018; Rakina *et al*., 2024). Subpopulasi ini menunjukkan bahwa reseptor scavenger dapat menjadi indikator fungsi TAM yang relevan dalam kanker (Mantovani *et al*., 2017).

SIGLEC1+ TAM mengekspresikan sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 1 dan dapat berhubungan dengan interaksi glikan, antigen capture, atau program makrofag tertentu (Ma *et al*., 2022; Rakina *et al*., 2024). Jalur siglec dapat memengaruhi regulasi imun melalui pengenalan sialylated ligands pada sel tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Dalam kanker, perubahan glikosilasi tumor dapat mengubah interaksi dengan makrofag dan sel imun lain (Hanahan, 2022). Oleh karena itu, SIGLEC1+ TAM dapat menjadi bagian dari kajian lebih luas tentang immunoglycobiology tumor (Ma *et al*., 2022; Rakina *et al*., 2024).



Gambar 3. 9 Subpopulasi FOLR2+, MARCO+, dan SIGLEC1+ TAM

FOLR2+, MARCO+, dan SIGLEC1+ TAM menunjukkan bahwa subpopulasi TAM dapat dibedakan berdasarkan reseptor permukaan dan fungsi mikro-lingkungan spesifik (Ma *et al*., 2022; Rakina *et al*., 2024). Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), Ma *et al*. (2022), Guimarães *et al*. (2024), dan Rakina *et al*. (2024).

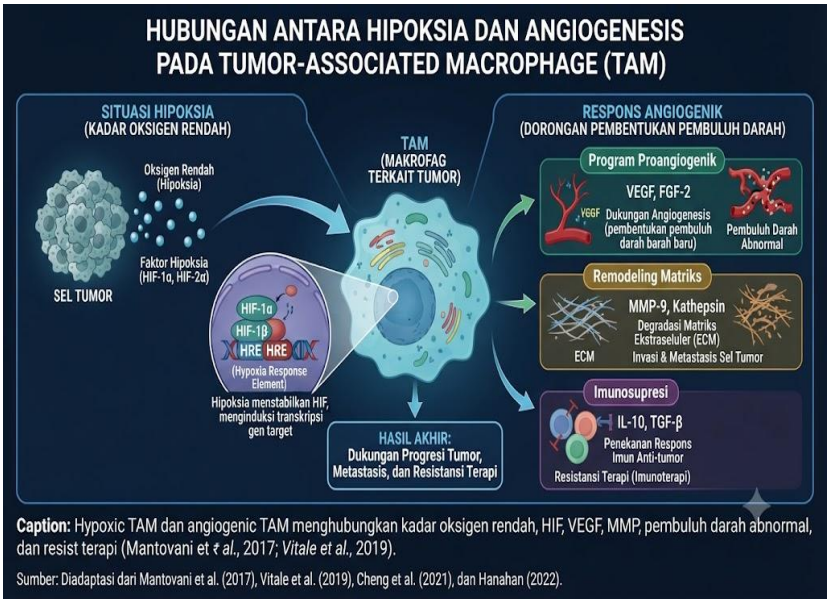
3.9 Hypoxic TAM dan Angiogenic TAM

Hypoxic TAM adalah TAM yang berada pada area tumor dengan kadar oksigen rendah dan menunjukkan aktivasi jalur HIF (Vitale *et al*., 2019). Area hipoksik tumor dapat menarik makrofag dan memprogramnya menjadi lebih proangiogenik, imunosupresif, dan mendukung invasi (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). Hypoxic TAM sering menghasilkan VEGF, MMP, dan mediator yang memperkuat pembentukan

pembuluh darah abnormal (Mantovani *et al*., 2017). Dengan demikian, hypoxic TAM menjadi penghubung antara kekurangan oksigen, angiogenesis, dan progresi tumor (Hanahan, 2022).

Angiogenic TAM adalah subpopulasi yang memiliki program kuat dalam pembentukan pembuluh darah tumor (Mantovani *et al*., 2017). TAM proangiogenik dapat mengekspresikan VEGFA, MMP9, CXCL8, dan faktor lain yang mendukung migrasi endotel serta remodeling vaskular (Mantovani *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2021). Pan-cancer single-cell atlas melaporkan adanya TAM proangiogenik dengan marker yang dapat berbeda antar jenis kanker (Cheng *et al*., 2021). Hal ini menunjukkan bahwa fungsi proangiogenik dapat muncul melalui beberapa program molekuler berbeda (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022).

Hypoxic dan angiogenic TAM dapat menciptakan lingkaran patologis dalam tumor (Vitale *et al*., 2019; Hanahan, 2022). Hipoksia mendorong TAM menghasilkan VEGF, sedangkan pembuluh darah abnormal yang terbentuk dapat mempertahankan hipoksia karena perfusi tidak efisien (Hanahan, 2022). Kondisi ini dapat menurunkan efektivitas kemoterapi, radioterapi, dan imunoterapi karena distribusi obat serta infiltrasi sel T terganggu (DeNardo & Ruffell, 2019; Hanahan, 2022). Oleh karena itu, normalisasi vaskular dan reprogramming TAM dapat menjadi strategi kombinasi yang rasional (DeNardo & Ruffell, 2019).



Gambar 3. 10 Hypoxic dan Angiogenic TAM

Hypoxic TAM dan angiogenic TAM menghubungkan kadar oksigen rendah, HIF, VEGF, MMP, pembuluh darah abnormal, dan resistansi terapi (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Vitale *et al*. (2019), Cheng *et al*. (2021), dan Hanahan (2022).

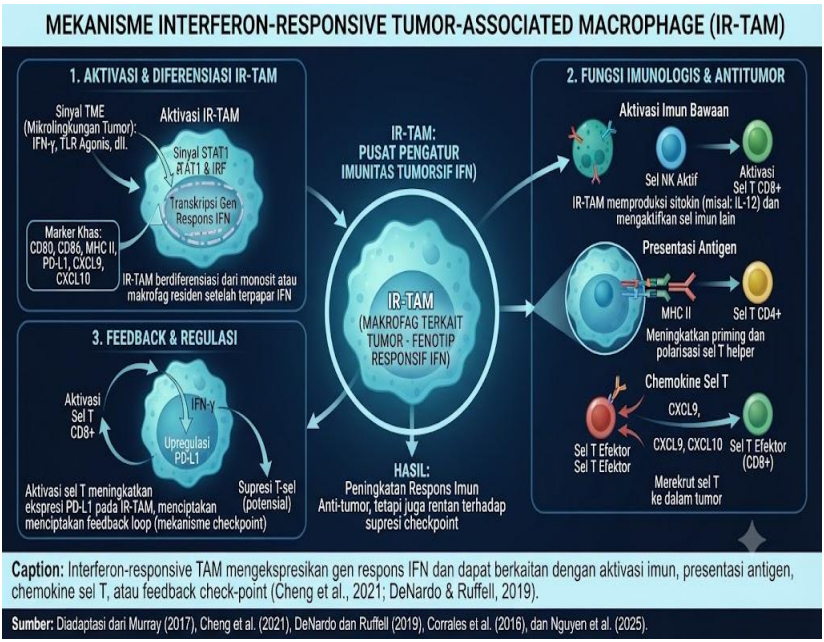
3.10 Interferon-Responsive TAM dan Inflamasi Antitumor

Interferon-responsive TAM adalah subpopulasi TAM yang menunjukkan ekspresi gen respons interferon seperti ISG15, IFIT, CXCL10, atau program interferon-stimulated genes lain dalam konteks tertentu (Cheng *et al*., 2021; Nguyen *et al*., 2025). Subpopulasi ini dapat muncul sebagai respons terhadap IFN tipe I atau IFN-γ dalam TME (Murray, 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Dalam beberapa konteks,

interferon-responsive TAM dapat mencerminkan aktivasi imun yang lebih inflamasi dan potensi dukungan terhadap presentasi antigen (Murray, 2017; Cheng *et al*., 2021). Namun, respons interferon kronis juga dapat berkaitan dengan immune exhaustion atau peningkatan checkpoint seperti PD-L1 (DeNardo & Ruffell, 2019).

ISG15+ TAM dilaporkan sebagai salah satu garis atau keadaan TAM dalam pan-cancer myeloid analysis terbaru (Nguyen *et al*., 2025). Keberadaan ISG15+ atau interferon-responsive macrophage menunjukkan bahwa sebagian TAM tidak selalu protumor secara sederhana (Cheng *et al*., 2021). Fungsi subpopulasi ini perlu ditentukan berdasarkan lokasi, interaksi dengan sel T, ekspresi checkpoint, dan konteks terapi (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, interferon-responsive TAM dapat menjadi penanda aktivasi imun sekaligus potensi adaptasi imun tumor (Cheng *et al*., 2021).

Interferon-responsive TAM juga relevan dalam imunoterapi (DeNardo & Ruffell, 2019). IFN dapat meningkatkan presentasi antigen dan chemokine yang menarik sel T, tetapi dapat juga menginduksi PD-L1 sebagai mekanisme feedback negatif (DeNardo & Ruffell, 2019). Kombinasi aktivasi innate immunity dengan checkpoint blockade dapat memanfaatkan sisi positif respons interferon sambil mengurangi mekanisme inhibisi (Corrales *et al*., 2016; DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, interferon-responsive TAM menunjukkan bahwa fungsi TAM dapat bersifat ambivalen dan bergantung pada keseimbangan sinyal (Murray, 2017; Cheng *et al*., 2021).



Caption: Interferon-responsive TAM mengekspresikan gen respons IFN dan dapat berkaitan dengan aktivasi imun, presentasi antigen, chemokine sel T, atau feedback check-point (Cheng et al., 2021; DeNardo & Ruffell, 2019).

Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Cheng et al. (2021), DeNardo dan Ruffell (2019), Corrales et al. (2016), dan Nguyen et al. (2025).

Gambar 3. 11 Interferon-Responsive TAM

Interferon-responsive TAM mengekspresikan gen respons IFN dan dapat berkaitan dengan aktivasi imun, presentasi antigen, chemokine sel T, atau feedback checkpoint (Cheng *et al*., 2021; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Cheng *et al*. (2021), DeNardo dan Ruffell (2019), Corrales *et al*. (2016), dan Nguyen *et al*. (2025).

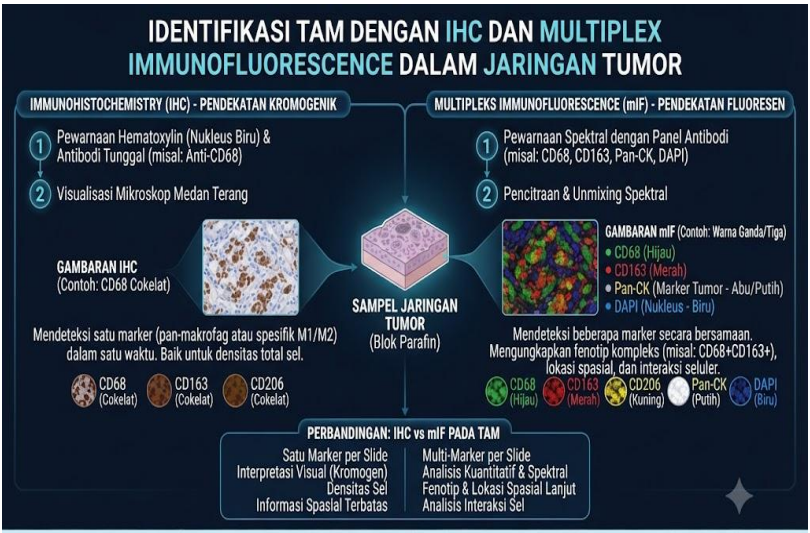
3.11 Metode Identifikasi TAM: Immuno-histochemistry dan Immunofluorescence

Immunohistochemistry atau IHC merupakan metode yang banyak digunakan untuk mendeteksi TAM pada jaringan tumor melalui marker seperti CD68, CD163, CD206, CD204, atau MARCO (Cassetta & Pollard, 2018). IHC memiliki

kelebihan karena dapat mempertahankan konteks histologis dan menunjukkan lokasi TAM dalam jaringan tumor (Cassetta & Pollard, 2018). IHC juga relatif mudah diterapkan dalam penelitian klinis dan patologi anatomi dibandingkan teknologi omics yang lebih kompleks (Mantovani *et al*., 2017). Namun, IHC dengan satu marker memiliki keterbatasan karena tidak mampu menangkap heterogenitas TAM secara lengkap (Cassetta & Pollard, 2018).

Immunofluorescence multiplex memungkinkan deteksi beberapa marker secara bersamaan pada satu potongan jaringan (Lavin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Metode ini dapat membedakan TAM berdasarkan kombinasi marker, misalnya CD68+CD163+, CD68+CD206+, PD-L1+ TAM, atau TREM2+ TAM (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Keunggulan metode multiplex adalah kemampuannya menghubungkan fenotip TAM dengan lokasi relatif terhadap sel tumor, sel T, pembuluh darah, dan stroma (Lavin *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2021). Keterbatasannya adalah kebutuhan validasi antibodi, standardisasi panel, analisis citra, dan interpretasi spasial yang ketat (Cassetta & Pollard, 2018).

IHC dan immunofluorescence tetap penting meskipun single-cell sequencing berkembang (Cassetta & Pollard, 2018). Data single-cell dapat mengidentifikasi marker baru, sedangkan IHC dapat memvalidasi keberadaan dan lokasi marker tersebut pada jaringan besar (Cheng *et al*., 2021). Kombinasi omics dan patologi jaringan menjadi pendekatan kuat untuk menerjemahkan temuan molekuler menjadi biomarker klinis (Lavin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, metode histologi tetap menjadi fondasi dalam penelitian TAM translasi (Mantovani *et al*., 2017).



Caption: IHC dan multiplex immunofluorescence membantu mendeteksi TAM, marker fenotipik, dan lokasi spasial TAM dalam jaringan tumor (Cassetta & Pollard, 2018).
Sumber: Diadaptasi dari Mantovani et al. (2017), Lavin et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng et al. (2021), dan Ma et al. (2022).

Gambar 3. 12 Identifikasi TAM dengan IHC dan Multiplex Immunofluorescence

IHC dan multiplex immunofluorescence membantu mendeteksi TAM, marker fenotipik, dan lokasi spasial TAM dalam jaringan tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Lavin *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), dan Ma *et al*. (2022).

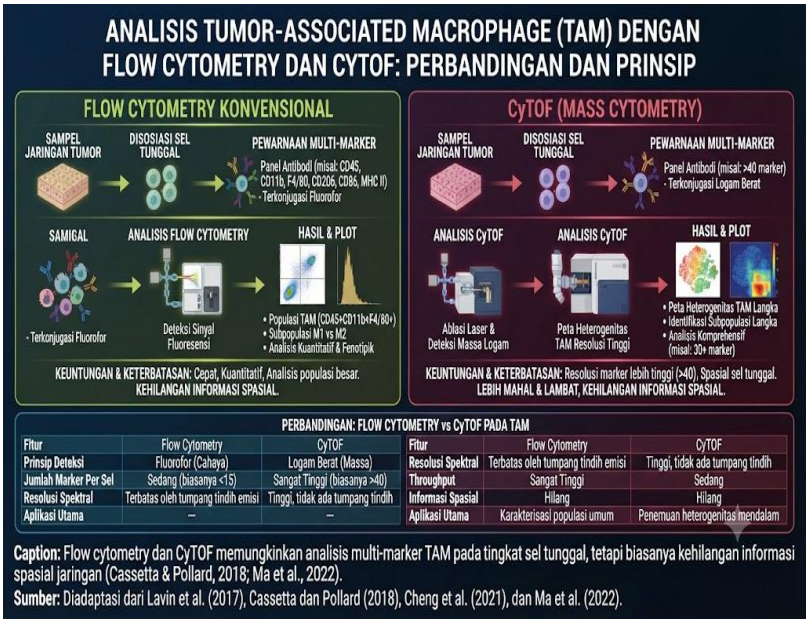
3.12 Flow Cytometry dan Mass Cytometry dalam Analisis TAM

Flow cytometry memungkinkan analisis TAM berdasarkan ekspresi banyak marker pada tingkat sel tunggal (Cassetta & Pollard, 2018). Metode ini dapat membedakan populasi monosit, makrofag, dendritic cell, dan myeloid-derived suppressor cell melalui kombinasi marker permukaan (Cassetta & Pollard, 2018). Pada manusia, marker

seperti CD45, CD11b, CD14, CD16, HLA-DR, CD68, CD163, CD206, MARCO, TREM2, dan PD-L1 dapat digunakan dalam panel analisis sel mieloid (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Keunggulan flow cytometry adalah kemampuan mengukur banyak parameter secara kuantitatif pada banyak sel (Cassetta & Pollard, 2018).

Mass cytometry atau CyTOF memperluas kemampuan flow cytometry dengan menggunakan antibodi berlabel logam berat sehingga jumlah parameter yang dianalisis dapat lebih banyak (Lavin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Metode ini berguna untuk memetakan landscape sel imun tumor secara mendalam, termasuk subpopulasi TAM (Lavin *et al*., 2017). CyTOF dapat membantu mengidentifikasi hubungan antara TAM, sel T, Treg, NK cell, dan sel mieloid lain (Ma *et al*., 2022). Namun, seperti flow cytometry, metode ini biasanya kehilangan informasi spasial karena jaringan harus didisosiasi menjadi suspensi sel (Cassetta & Pollard, 2018).

Keterbatasan analisis sitometri adalah potensi bias akibat disosiasi jaringan (Cassetta & Pollard, 2018). Beberapa subpopulasi TAM dapat lebih rentan hilang selama proses enzimatik atau mekanik (Cassetta & Pollard, 2018). Marker tertentu juga dapat berubah akibat proses disosiasi atau aktivasi ex vivo (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, hasil flow cytometry sebaiknya dikombinasikan dengan histologi, single-cell RNA sequencing, atau spatial profiling untuk memperoleh gambaran lebih lengkap (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022).



Gambar 3. 13 Flow Cytometry dan CyTOF untuk Analisis TAM

Flow cytometry dan CyTOF memungkinkan analisis multi-marker TAM pada tingkat sel tunggal, tetapi biasanya kehilangan informasi spasial jaringan (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Lavin *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), dan Ma *et al*. (2022).

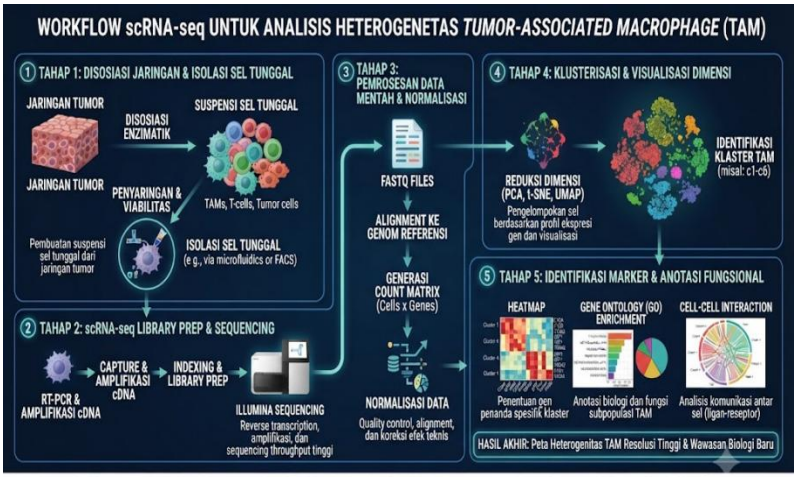
3.13 Single-Cell RNA Sequencing dalam Pemetaan TAM

Single-cell RNA sequencing atau scRNA-seq memungkinkan analisis ekspresi gen pada tingkat sel tunggal sehingga sangat berguna untuk memetakan heterogenitas TAM (Cheng *et al*., 2021). Metode ini dapat mengidentifikasi subpopulasi yang tidak tampak melalui marker konvensional

seperti CD68, CD163, atau CD206 (Cheng *et al*., 2021; Wang *et al*., 2024). Pan-cancer single-cell atlas menunjukkan bahwa tumor-infiltrating myeloid cells sangat heterogen dan subpopulasi TAM dapat berbeda antar kanker (Cheng *et al*., 2021). Studi single-cell terbaru terus memperhalus garis keturunan monosit–makrofag dan membedakan peran subpopulasi TAM dalam ekosistem tumor (Nguyen *et al*., 2025).

scRNA-seq dapat digunakan untuk clustering, trajectory analysis, pseudotime, gene signature scoring, dan ligand–receptor interaction analysis (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Clustering membantu menemukan subpopulasi seperti SPP1+, C1Q+, TREM2+, FCN1+, atau interferon-responsive TAM (Cheng *et al*., 2021; Wang *et al*., 2024). Trajectory analysis dapat memperkirakan jalur diferensiasi monosit menjadi TAM yang lebih matang (Cheng *et al*., 2021). Ligand–receptor analysis dapat membantu memprediksi komunikasi TAM dengan sel T, CAF, endotel, atau sel kanker (Ma *et al*., 2022).

Keterbatasan scRNA-seq adalah kehilangan informasi lokasi spasial asli setelah jaringan didisosiasi (Cheng *et al*., 2021). Selain itu, scRNA-seq dapat mengalami dropout gene, bias disosiasi, batch effect, dan keterbatasan dalam mendeteksi protein atau modifikasi post-translational (Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, temuan scRNA-seq perlu divalidasi dengan spatial transcriptomics, immunofluorescence, flow cytometry, atau functional assay (Lavin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Meskipun demikian, scRNA-seq tetap menjadi metode kunci untuk mengungkap heterogenitas TAM modern (Cheng *et al*., 2021; Wang *et al*., 2024).



Caption: scRNA-seq memetakan heterogenitas TAM melalui disosiasi jaringan, sequencing sel tunggal, clustering, identifikasi marker, dan analisis interaksi sel (Cheng et al., 2021).
Sumber: Diadaptasi dari Lavin et al. (2017), Cheng et al. (2021), Ma et al. (2022), dan Wang et al. (2024).

Gambar 3. 14 Workflow scRNA-seq untuk Analisis TAM

scRNA-seq memetakan heterogenitas TAM melalui disosiasi jaringan, sequencing sel tunggal, clustering, identifikasi marker, dan analisis interaksi sel (Cheng *et al*., 2021). Sumber: Diadaptasi dari Lavin *et al*. (2017), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), dan Wang *et al*. (2024).

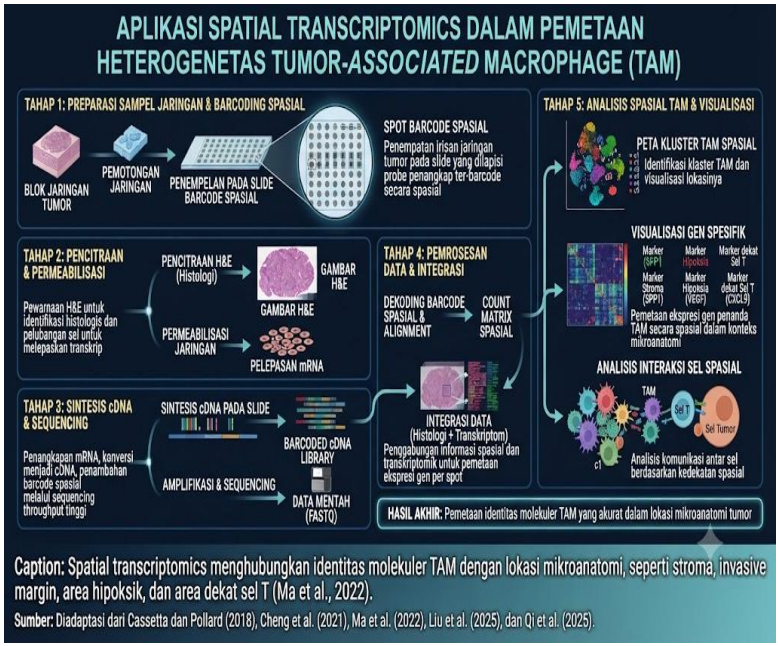
3.14 Spatial Transcriptomics dan Lokasi TAM dalam Tumor

Spatial transcriptomics memungkinkan pengukuran ekspresi gen sambil mempertahankan informasi lokasi dalam jaringan (Ma *et al*., 2022). Metode ini penting untuk TAM karena fungsi makrofag sangat dipengaruhi oleh posisi terhadap sel kanker, stroma, pembuluh darah, hipoksia, dan sel T (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). TAM pada invasive margin dapat memiliki fungsi berbeda dari TAM perivaskular atau TAM di area hipoksik (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). Oleh karena itu, lokasi TAM adalah

dimensi biologis yang tidak dapat diabaikan (Cassetta & Pollard, 2018).

Spatial transcriptomics dapat mengidentifikasi hubungan TAM dengan niche tumor tertentu (Ma *et al*., 2022). Spatial analysis dapat menunjukkan apakah SPP1+ TAM dekat dengan CAF, apakah C1Q+ TAM dekat dengan sel T, atau apakah hypoxic TAM terkonsentrasi di area rendah oksigen (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Studi integratif single-cell dan spatial juga menunjukkan bahwa makrofag dengan marker berbeda dapat memiliki lokasi mikroanatomi dan fungsi yang berbeda dalam tumor (Liu *et al*., 2025; Qi *et al*., 2025).

Kekuatan spatial transcriptomics adalah kemampuannya menghubungkan molekul, lokasi, dan interaksi antar-sel (Ma *et al*., 2022). Keterbatasannya meliputi resolusi yang bervariasi antar platform, kebutuhan jaringan berkualitas tinggi, biaya, dan kompleksitas analisis komputasional (Ma *et al*., 2022). Karena itu, spatial transcriptomics sering dikombinasikan dengan scRNA-seq sebagai referensi dekonvolusi sel (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Kombinasi ini memberikan gambaran lebih lengkap tentang identitas dan lokasi TAM (Ma *et al*., 2022).



Gambar 3. 15 Spatial Transcriptomics Dalam Pemetaan TAM

Spatial transcriptomics menghubungkan identitas molekuler TAM dengan lokasi mikroanatomi, seperti stroma, invasive margin, area hipoksik, dan area dekat sel T (Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), Liu *et al*. (2025), dan Qi *et al*. (2025).

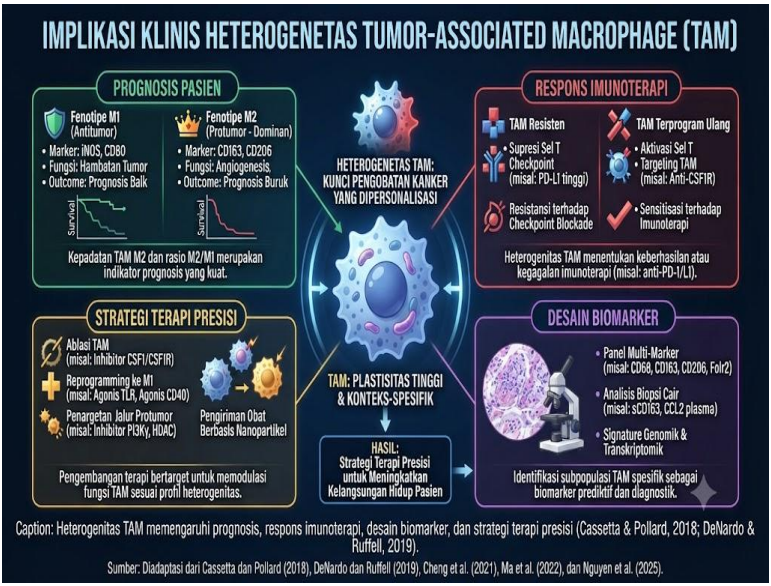
3.15 Implikasi Klinis Heterogenitas TAM

Heterogenitas TAM memiliki implikasi langsung terhadap prognosis, prediksi terapi, dan pemilihan target imunoterapi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Jumlah TAM total tidak selalu cukup untuk memprediksi outcome karena subpopulasi TAM dapat

memiliki fungsi yang berbeda (Cassetta & Pollard, 2018). TAM imunosupresif dapat menghambat respons checkpoint inhibitor, sedangkan TAM yang lebih inflamasi dapat mendukung aktivasi sel T dalam beberapa konteks (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, biomarker TAM perlu mempertimbangkan subpopulasi dan lokasi, bukan hanya kepadatan total (Ma *et al*., 2022).

Subpopulasi seperti SPP1+, TREM2+, C1Q+, MARCO+, atau FOLR2+ dapat menjadi biomarker atau target potensial, tetapi signifikansinya harus divalidasi pada tipe kanker spesifik (Cheng *et al*., 2021; Rakina *et al*., 2024). Targeting TAM yang terlalu luas dapat menghilangkan fungsi makrofag yang protektif atau homeostatik (Cassetta & Pollard, 2018). Pendekatan yang lebih presisi adalah menargetkan subpopulasi TAM protumor atau memprogram ulang TAM agar mendukung respons antitumor (DeNardo & Ruffell, 2019). Inilah alasan mengapa single-cell, spatial profiling, dan biomarker fungsional menjadi penting dalam pengembangan terapi TAM (Ma *et al*., 2022).

Dalam praktik translasi, heterogenitas TAM dapat membantu stratifikasi pasien (DeNardo & Ruffell, 2019). Pasien dengan dominasi TAM imunosupresif mungkin lebih membutuhkan kombinasi TAM-targeted therapy dengan checkpoint inhibitor (DeNardo & Ruffell, 2019). Pasien dengan TAM proangiogenik atau stromal-remodeling tinggi mungkin lebih sesuai untuk kombinasi antiangiogenik, stromal modulation, dan imunoterapi (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, heterogenitas TAM merupakan dasar untuk precision immuno-oncology (Ma *et al*., 2022; Nguyen *et al*., 2025).



Caption: Heterogenitas TAM memengaruhi prognosis, respons imunoterapi, desain biomarker, dan strategi terapi presisi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).

Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Cheng et al. (2021), Ma et al. (2022), dan Nguyen et al. (2025).

Gambar 3. 16 Implikasi Klinis Heterogenitas TAM

Heterogenitas TAM memengaruhi prognosis, respons imunoterapi, desain biomarker, dan strategi terapi presisi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), dan Nguyen *et al*. (2025).

TAM adalah populasi makrofag tumor yang sangat heterogen dalam asal-usul, marker, fungsi, lokasi, metabolisme, dan respons terapi (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021). Model M1/M2 tetap berguna sebagai pengantar, tetapi tidak cukup untuk menjelaskan spektrum TAM pada tumor manusia (Murray, 2017; Ma *et al*., 2022). Subpopulasi seperti SPP1+, C1Q/C1QC+, TREM2+, FCN1+, FOLR2+, MARCO+, SIGLEC1+, hypoxic TAM, angiogenic TAM, dan interferon-responsive TAM memperlihatkan kompleksitas ekosistem mieloid tumor (Cheng *et al*., 2021; Wang *et al*., 2024).

Identifikasi TAM dapat dilakukan melalui IHC, multiplex immunofluorescence, flow cytometry, CyTOF, scRNA-seq, dan spatial transcriptomics (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). IHC berguna untuk konteks jaringan, flow cytometry berguna untuk kuantifikasi multi-marker, scRNA-seq berguna untuk menemukan subpopulasi baru, dan spatial transcriptomics berguna untuk memetakan lokasi serta interaksi TAM (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Kombinasi beberapa metode diperlukan karena tidak ada satu teknik yang mampu menangkap seluruh dimensi TAM (Cassetta & Pollard, 2018).

Secara klinis, heterogenitas TAM penting untuk biomarker prognosis, prediksi respons imunoterapi, dan pengembangan terapi presisi (DeNardo & Ruffell, 2019). Terapi TAM masa depan kemungkinan akan menargetkan subpopulasi spesifik atau memprogram ulang fungsi TAM berdasarkan profil molekuler dan spasial tumor (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, Bab 3 menegaskan bahwa memahami TAM membutuhkan pendekatan multi-dimensi yang menggabungkan biologi sel, patologi jaringan, omics, dan onkologi translasi (Cheng *et al*., 2021; Nguyen *et al*., 2025).

DAFTAR PUSTAKA

Cassetta, L., & Pollard, J. W. (2018). Targeting macrophages: Therapeutic approaches in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery, 17*(12), 887–904.

Cheng, S., Li, Z., Gao, R., Xing, B., Gao, Y., Yang, Y., Qin, S., Zhang, L., Ouyang, H., Du, P., Jiang, L., Zhang, B., Yang, Y., Wang, X., Ren, X., Bei, J. X., Hu, X., Bu, Z., Ji, J., & Zhang, Z. (2021). A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell, 184*(3), 792–809.e23.

DeNardo, D. G., & Ruffell, B. (2019). Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology, 19*(6), 369–382.

Ginhoux, F., & Guilliams, M. (2016). Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity, 44*(3), 439–449.

Guimarães, G. R., *et al*. (2024). Single-cell resolution characterization of myeloid-derived cells in the tumor microenvironment. *Nature Communications*.

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery, 12*(1), 31–46.

Lavin, Y., Kobayashi, S., Leader, A., Amir, E. A. D., Elefant, N., Bigenwald, C., Remark, R., Sweeney, R., Becker, C. D., Levine, J. H., Meinhof, K., Chow, A., Kim-Shulze, S., Wolf, A., Medaglia, C., Li, H., Rytlewski, J. A., Emerson, R. O., Solovyov, A., ... Merad, M. (2017). Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses. *Cell, 169*(4), 750–765.e17.

Liu, Y., *et al*. (2025). Integrative analysis of single-cell and spatial transcriptomics in hepatocellular carcinoma. *Journal/Review Article*.

Ma, R. Y., Black, A., Qian, B. Z. (2022). Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single-cell omics. *Trends in Immunology, 43*(7), 546–563.

Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L., & Allavena, P. (2017). Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology, 14*(7), 399–416.

Murray, P. J. (2017). Macrophage polarization. *Annual Review of Physiology, 79*, 541–566.

Nguyen, T. D. T., *et al*. (2025). Pan-cancer single-cell RNA sequencing analysis refines multi-origin monocyte and macrophage lineages. *Cancer Immunology Research*.

Noy, R., & Pollard, J. W. (2014). Tumor-associated macrophages: From mechanisms to therapy. *Immunity, 41*(1), 49–61.

Qi, X., *et al*. (2025). Integrative single-cell and spatial transcriptomic analysis reveals lipid metabolism–mediated macrophage heterogeneity during colorectal cancer. *Journal of Translational Medicine*.

Rakina, M., *et al*. (2024). Macrophage diversity in human cancers: New insight from single-cell and spatial technologies. *Heliyon*.

Vitale, I., Manic, G., Coussens, L. M., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2019). Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment. *Cell Metabolism, 30*(1), 36–50.

Wang, J., *et al*. (2024). Novel tumor-associated macrophage populations and subpopulations by single-cell RNA sequencing. *Frontiers in Immunology, 14*, 1264774.

Xie, Z., *et al*. (2024). SPP1+ macrophages in colorectal cancer: Markers of tumor microenvironment remodeling. *Review Article*.

Zhang, S., *et al*. (2023). C1q+ tumor-associated macrophages contribute to immunosuppression in malignant pleural effusion. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 11*(8), e007441.

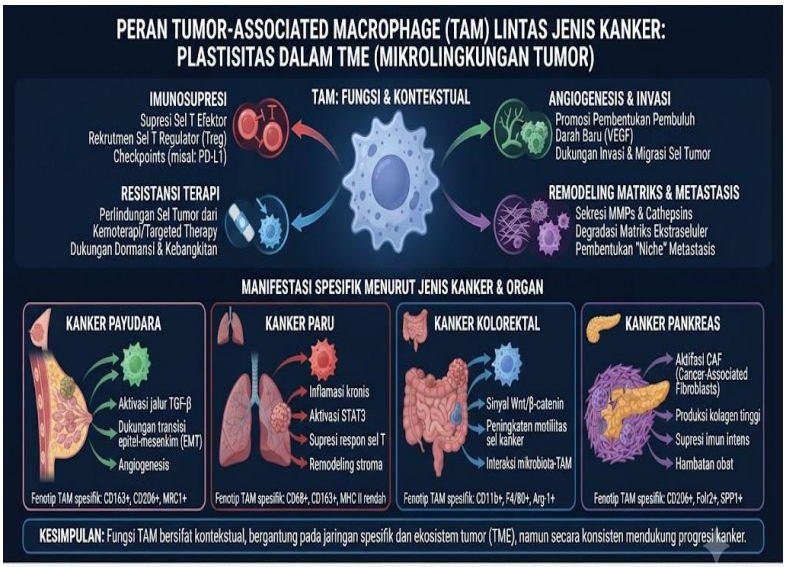
BAB 4

PERAN TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM) PADA BERBAGAI JENIS KANKER

Tumor-associated macrophage atau TAM ditemukan pada sebagian besar tumor padat dan menjadi salah satu komponen dominan dalam tumor microenvironment (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Peran TAM berbeda antar jenis kanker karena setiap organ memiliki struktur jaringan, makrofag residen, metabolisme, mikrobioma lokal, pola mutasi, vaskularisasi, dan tekanan imun yang berbeda (Lavin *et al*., 2017; Hanahan, 2022). TAM dapat mendukung proliferasi tumor, angiogenesis, invasi, metastasis, imunosupresi, dan resistansi terapi pada banyak kanker, tetapi sebagian subpopulasi TAM juga dapat mendukung inflamasi antitumor dalam konteks tertentu (Noy & Pollard, 2014; DeNardo & Ruffell, 2019). Studi pan-cancer single-cell menunjukkan bahwa komposisi monosit dan TAM dapat membentuk pola yang berbeda pada berbagai tipe kanker, sehingga klasifikasi TAM harus mempertimbangkan konteks tumor spesifik (Cheng *et al*., 2021; Wei *et al*., 2024).

TAM sering dikaitkan dengan prognosis buruk pada kanker payudara, paru, pankreas, ovarium, hepatoseluler, dan beberapa tumor gastrointestinal, terutama bila didominasi fenotip imunosupresif atau protumor (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Hubungan antara TAM

dan prognosis tidak selalu seragam karena lokasi TAM, marker yang digunakan, subpopulasi TAM, dan metode pengukuran dapat memengaruhi interpretasi klinis (Cassetta & Pollard, 2018; Rakina *et al*., 2024). TAM pada area stroma, invasive margin, perivaskular, hipoksik, atau dekat sel T dapat memiliki implikasi biologis yang berbeda (Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, bab ini membahas peran TAM pada berbagai kanker dengan menekankan kekhususan organ, fungsi biologis, biomarker, dan peluang terapi.



Caption: TAM berperan dalam imunosupresi, angiogenesis, invasi, metastasis, remodeling matriks, dan resistansi terapi pada berbagai jenis kanker, tetapi fungsi spesifiknya bergantung pada organ dan ekosistem tumor (Mantovani et al., 2017; Hanahan, 2022).

Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Hanahan (2022), serta Wei et al. (2024).

Gambar 4. 1 Peran TAM Lintas Jenis Kanker

TAM berperan dalam imunosupresi, angiogenesis, invasi, metastasis, remodeling matriks, dan resistansi terapi pada berbagai jenis kanker, tetapi fungsi spesifiknya bergantung pada organ dan ekosistem tumor (Mantovani *et al*., 2017; Hanahan, 2022). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard

(2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Hanahan (2022), serta Wei *et al*. (2024).

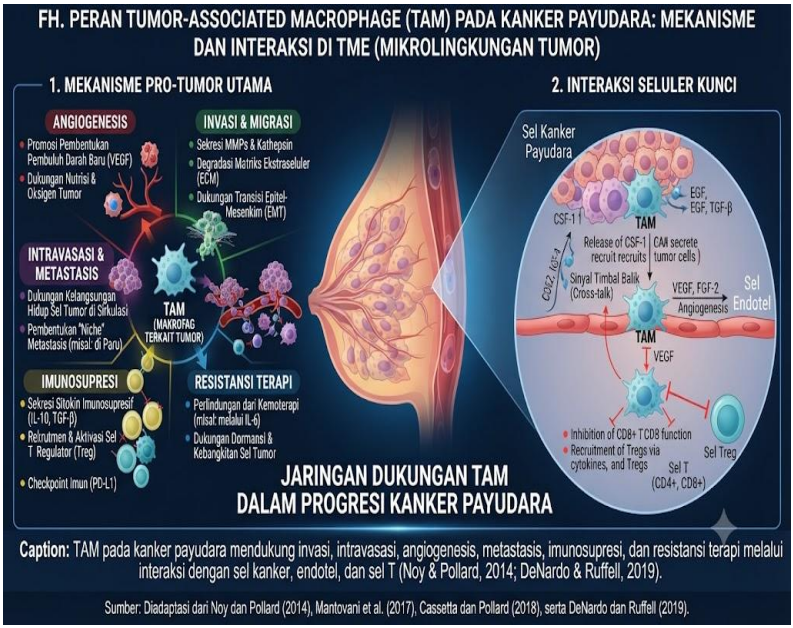
4.1 TAM pada Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan salah satu model penting untuk memahami peran TAM dalam invasi, angiogenesis, metastasis, dan resistansi terapi (Noy & Pollard, 2014; DeNardo & Ruffell, 2019). TAM pada kanker payudara dapat direkrut oleh sinyal seperti CSF1, CCL2, CCL5, dan faktor inflamasi yang diproduksi oleh sel kanker serta stroma (Cassetta & Pollard, 2018). Interaksi parakrin antara sel kanker payudara dan makrofag melalui CSF1–EGF telah lama digunakan sebagai model kerja sama tumor–makrofag dalam migrasi dan invasi sel kanker (Noy & Pollard, 2014). Kepadatan TAM tinggi pada kanker payudara sering berkorelasi dengan peningkatan angiogenesis, invasi lokal, metastasis, dan prognosis buruk dalam banyak studi klinis (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019).

TAM pada kanker payudara dapat memfasilitasi intravasasi sel tumor ke pembuluh darah (Noy & Pollard, 2014). Makrofag perivaskular dapat membantu sel kanker melewati endotel melalui produksi EGF, VEGF, protease, dan mediator remodeling matriks (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Struktur yang dikenal sebagai tumor microenvironment of metastasis melibatkan hubungan antara sel kanker, makrofag, dan endotel dalam proses intravasasi (Noy & Pollard, 2014). Dengan demikian, TAM tidak hanya meningkatkan pertumbuhan tumor primer, tetapi juga berperan dalam penyebaran hematogen kanker payudara (Mantovani *et al*., 2017).

TAM juga berperan dalam resistansi terapi kanker payudara (DeNardo & Ruffell, 2019). Kemoterapi dapat mengubah TME dan memicu rekrutmen atau aktivasi TAM

yang membantu sel kanker bertahan hidup (Cassetta & Pollard, 2018). TAM dapat menekan respons sel T melalui IL-10, TGF-β, ARG1, PD-L1, dan rekrutmen Treg (Mantovani *et al*., 2017). Oleh karena itu, kombinasi terapi yang menargetkan TAM dengan kemoterapi, checkpoint inhibitor, atau terapi target menjadi strategi yang rasional pada subkelompok pasien tertentu (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: TAM pada kanker payudara mendukung invasi, intravasasi, angiogenesis, metastasis, imunosupresi, dan resistansi terapi melalui interaksi dengan sel kanker, endotel, dan sel T (Noy & Pollard, 2014; DeNardo & Ruffell, 2019).

Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

Gambar 4. 2 Peran TAM pada Kanker Payudara

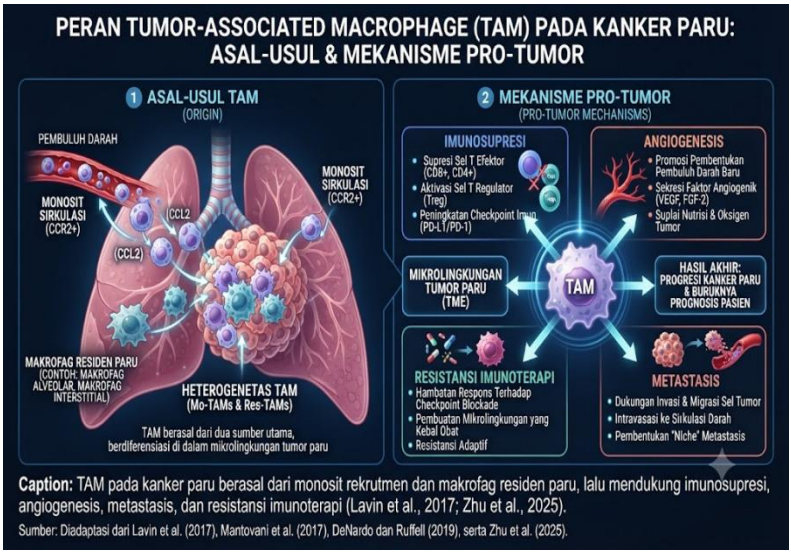
TAM pada kanker payudara mendukung invasi, intravasasi, angiogenesis, metastasis, imunosupresi, dan resistansi terapi melalui interaksi dengan sel kanker, endotel, dan sel T (Noy & Pollard, 2014; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

4.2 TAM pada Kanker Paru

Kanker paru memiliki mikrolingkungan tumor yang kaya sel mieloid, dan TAM merupakan salah satu komponen penting dalam non-small cell lung cancer maupun small cell lung cancer (Zhu *et al*., 2025). TAM pada kanker paru dapat mendukung proliferasi tumor, angiogenesis, metastasis, immune escape, dan resistansi terapi (Zhu *et al*., 2025). Tinjauan terbaru menyatakan bahwa TAM pada kanker paru berfungsi sebagai efektor imunosupresif utama yang mendorong pertumbuhan tumor, metastasis, angiogenesis, dan resistansi terapi (Zhu *et al*., 2025).

TAM pada kanker paru dapat berasal dari monosit yang direkrut dan makrofag residen paru seperti alveolar macrophage yang mengalami reprogramming (Ginhoux & Guilliams, 2016; Lavin *et al*., 2017). Identitas jaringan paru memengaruhi program transkripsi makrofag dan dapat membedakan TAM paru dari TAM di organ lain (Lavin *et al*., 2017). Single-cell analysis pada adenokarsinoma paru awal menunjukkan bahwa lanskap imun bawaan mengalami perubahan sejak fase awal tumor dan melibatkan perubahan makrofag jaringan (Lavin *et al*., 2017). Hal ini menunjukkan bahwa TAM paru dapat terlibat sejak awal perkembangan kanker, bukan hanya pada stadium lanjut (Lavin *et al*., 2017).

TAM pada kanker paru juga berhubungan dengan respons imunoterapi (DeNardo & Ruffell, 2019; Zhu *et al*., 2025). Ekspresi PD-L1 pada TAM dapat menghambat fungsi sel T melalui jalur PD-1/PD-L1 (Mantovani *et al*., 2017). TAM imunosupresif dapat membentuk lingkungan immune-excluded yang menghambat infiltrasi sel T efektor (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, kombinasi checkpoint inhibitor dengan strategi yang mengurangi atau memprogram ulang TAM menjadi pendekatan yang banyak dipertimbangkan dalam kanker paru (DeNardo & Ruffell, 2019; Zhu *et al*., 2025).



Caption: TAM pada kanker paru berasal dari monosit rekrutmen dan makrofag residen paru, lalu mendukung imunosupresi, angiogenesis, metastasis, dan resistansi imunoterapi (Lavin et al., 2017; Zhu et al., 2025).

Sumber: Diadaptasi dari Lavin et al. (2017), Mantovani et al. (2017), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Zhu et al. (2025).

Gambar 4. 3 TAM pada Kanker Paru

TAM pada kanker paru berasal dari monosit rekrutmen dan makrofag residen paru, lalu mendukung imunosupresi, angiogenesis, metastasis, dan resistansi imunoterapi (Lavin *et al*., 2017; Zhu *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Lavin *et al*. (2017), Mantovani *et al*. (2017), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Zhu *et al*. (2025).

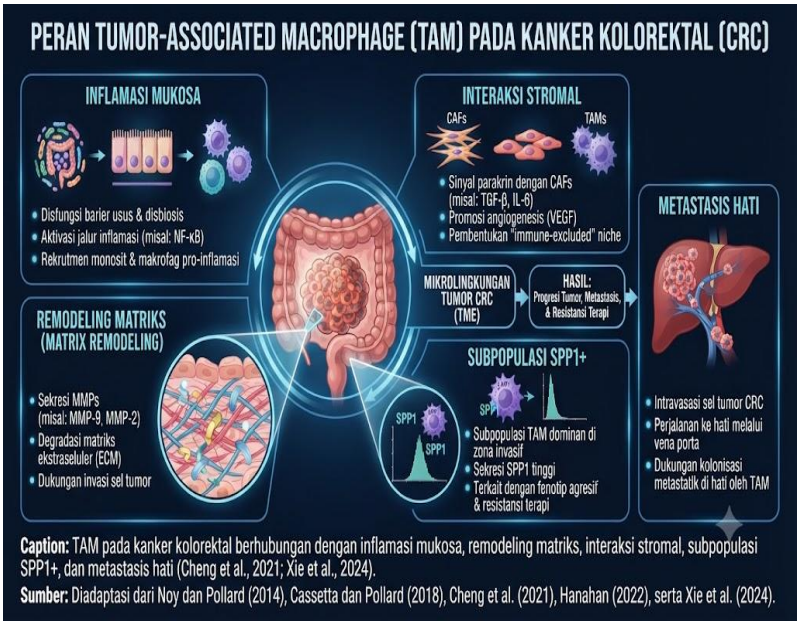
4.3 TAM pada Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal memiliki konteks imunologis yang unik karena berkembang di jaringan yang berinteraksi erat dengan mikrobiota, barrier epitel, inflamasi mukosa, dan metabolit lumen usus (Hanahan, 2022). TAM pada kanker kolorektal dapat berperan dalam inflamasi tumor, remodeling matriks, angiogenesis, metastasis hati, dan modulasi respons imun (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Peran TAM dalam kanker kolorektal dapat bersifat kompleks karena sebagian makrofag dapat

mendukung inflamasi antitumor, sedangkan subpopulasi lain dapat mendukung invasi dan imunosupresi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, lokasi dan subpopulasi TAM sangat penting dalam interpretasi kanker kolorektal (Ma *et al*., 2022).

Subpopulasi SPP1+ TAM menjadi perhatian dalam kanker kolorektal karena sering dikaitkan dengan remodeling matriks dan interaksi stromal (Cheng *et al*., 2021; Xie *et al*., 2024). SPP1+ macrophage pada kanker kolorektal dibahas sebagai bagian penting dari tumor microenvironment remodeling dan dapat berhubungan dengan progresi tumor dalam konteks tertentu (Xie *et al*., 2024). TAM juga dapat berinteraksi dengan cancer-associated fibroblast untuk memperkuat fibrosis, kekakuan matriks, dan invasi (Cassetta & Pollard, 2018; Hanahan, 2022). Interaksi tersebut dapat memengaruhi penetrasi obat dan infiltrasi sel T dalam tumor kolorektal (DeNardo & Ruffell, 2019).

Metastasis hati pada kanker kolorektal juga melibatkan makrofag dan sel mieloid (Noy & Pollard, 2014). Monosit dan makrofag di liver metastatic niche dapat mendukung kolonisasi sel kanker melalui angiogenesis, remodeling matriks, dan imunosupresi (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Karena hati memiliki populasi makrofag residen seperti Kupffer cell, interaksi antara monocyte-derived macrophage dan tissue-resident macrophage menjadi penting dalam metastasis kolorektal ke hati (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, TAM pada kanker kolorektal harus dipahami pada tumor primer dan organ metastasis (Noy & Pollard, 2014).



Gambar 4. 4 TAM pada Kanker Kolorektal

TAM pada kanker kolorektal berhubungan dengan inflamasi mukosa, remodeling matriks, interaksi stromal, subpopulasi SPP1+, dan metastasis hati (Cheng *et al*., 2021; Xie *et al*., 2024). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), Hanahan (2022), serta Xie *et al*. (2024).

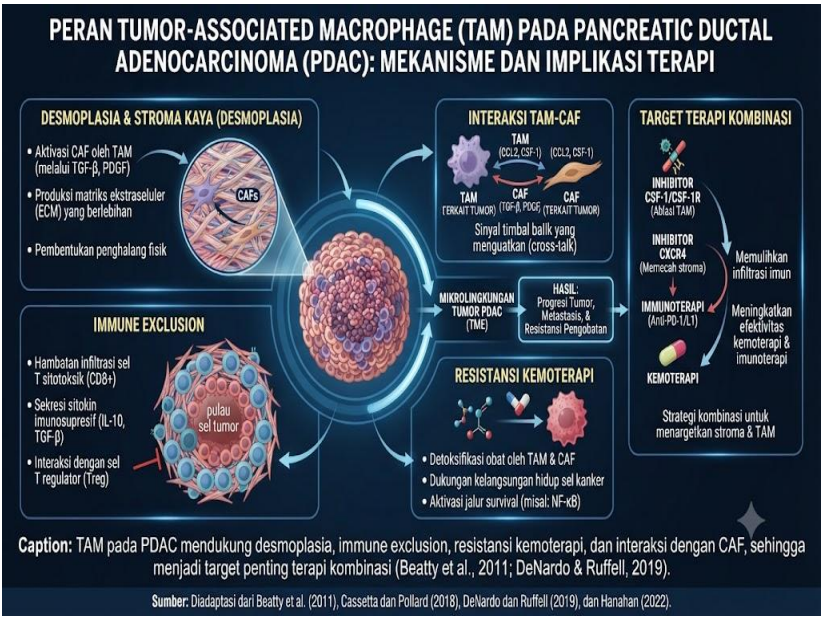
4.4 TAM pada Kanker Pankreas

Pancreatic ductal adenocarcinoma atau PDAC dikenal memiliki stroma padat, desmoplasia kuat, infiltrasi sel mieloid tinggi, dan respons imunoterapi yang terbatas (DeNardo & Ruffell, 2019; Hanahan, 2022). TAM pada PDAC berperan dalam immune exclusion, fibrosis, angiogenesis, invasi, metastasis, dan resistansi kemoterapi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Lingkungan PDAC

yang kaya fibroblas dan matriks ekstraseluler memungkinkan TAM berinteraksi erat dengan cancer-associated fibroblast (CAF) (Cassetta & Pollard, 2018). Interaksi TAM–CAF dapat memperkuat barrier stromal yang membatasi penetrasi obat dan infiltrasi sel T (DeNardo & Ruffell, 2019).

Rekrutmen TAM pada PDAC dapat melibatkan CCL2–CCR2 dan CSF1–CSF1R (Cassetta & Pollard, 2018). Blokade CCR2 atau CSF1R telah banyak dikaji sebagai strategi untuk mengurangi infiltrasi monosit atau memodifikasi kompartemen makrofag (Cassetta & Pollard, 2018). Namun, terapi tunggal sering tidak cukup karena stroma PDAC memiliki jalur kompensasi dan imunosupresi multi-lapis (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, pendekatan kombinasi dengan kemoterapi, CD40 agonist, checkpoint blockade, atau stromal modulation menjadi rasional (Beatty *et al*., 2011; DeNardo & Ruffell, 2019).

CD40 agonist memiliki relevansi khusus pada PDAC karena aktivasi makrofag dapat membantu mengubah stroma tumor dan meningkatkan respons antitumor (Beatty *et al*., 2011). Studi klasik menunjukkan bahwa agonis CD40 dapat mengubah stroma tumor dan menunjukkan aktivitas terhadap karsinoma pankreas pada model serta studi manusia awal (Beatty *et al*., 2011). Pendekatan ini menekankan bahwa TAM pada PDAC tidak hanya dapat dihilangkan, tetapi juga dapat diprogram ulang untuk menyerang kompartemen tumor-stroma (Beatty *et al*., 2011; Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, PDAC merupakan contoh kanker di mana terapi TAM harus mempertimbangkan desmoplasia dan immune exclusion (DeNardo & Ruffell, 2019).



Gambar 4. 5 TAM pada Kanker Pankreas

TAM pada PDAC mendukung desmoplasia, immune exclusion, resistansi kemoterapi, dan interaksi dengan CAF, sehingga menjadi target penting terapi kombinasi (Beatty *et al*., 2011; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Beatty *et al*. (2011), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Hanahan (2022).

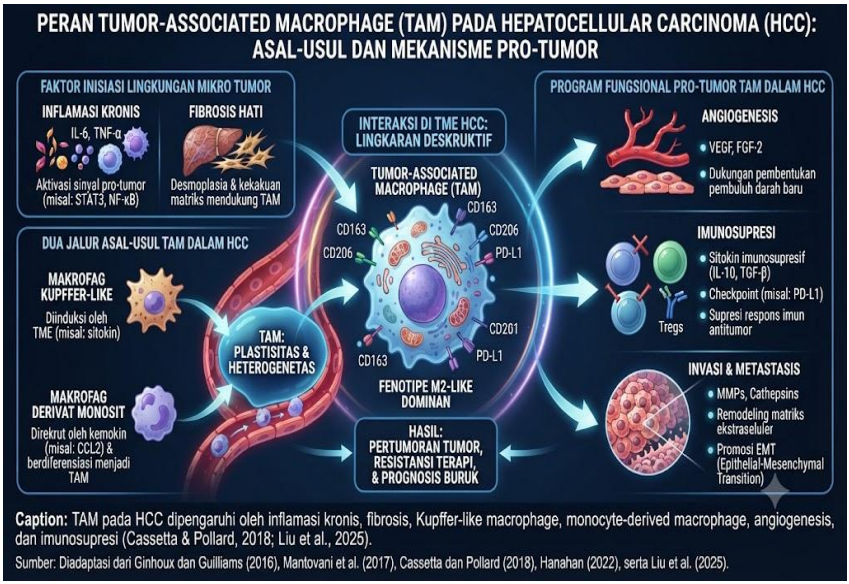
4.5 TAM pada Hepatocellular Carcinoma

Hepatocellular carcinoma atau HCC berkembang dalam organ yang secara imunologis unik karena hati terus-menerus terpapar antigen usus, metabolit, toksin, virus hepatotropik, dan inflamasi kronis (Hanahan, 2022). TAM pada HCC dapat berasal dari monosit rekrutmen dan makrofag residen hati seperti Kupffer cell yang mengalami reprogramming (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta &

Pollard, 2018). Inflamasi kronis akibat hepatitis virus, alkohol, steatohepatitis, atau fibrosis dapat membentuk lingkungan yang mendukung akumulasi dan aktivasi makrofag protumor (Mantovani *et al*., 2017; Hanahan, 2022). Oleh karena itu, TAM pada HCC harus dipahami dalam konteks inflamasi kronis dan regenerasi hati abnormal (Hanahan, 2022).

TAM pada HCC dapat menghasilkan IL-10, TGF-β, VEGF, CCL2, dan mediator lain yang mendukung imunosupresi, angiogenesis, dan invasi tumor (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). TAM juga dapat berinteraksi dengan sel T, Treg, endothelial cell, hepatic stellate cell, dan cancer-associated fibroblast (Cassetta & Pollard, 2018). Interaksi dengan hepatic stellate cell dan fibroblas dapat memperkuat fibrosis serta remodeling matriks (Hanahan, 2022). Dengan demikian, TAM berperan dalam hubungan antara inflamasi, fibrosis, dan karsinogenesis hati (Mantovani *et al*., 2017).

Studi single-cell dan spatial pada HCC memperlihatkan adanya heterogenitas makrofag yang luas, termasuk subpopulasi dengan fungsi berbeda di boundary region tumor (Liu *et al*., 2025). Subpopulasi seperti SPP1+ macrophage dan CXCL10+ macrophage dapat memiliki lokasi serta peran yang berbeda dalam jaringan HCC (Liu *et al*., 2025). Temuan baru juga menunjukkan bahwa subpopulasi makrofag tertentu pada HCC dapat memiliki marker tidak lazim dan fungsi imunosupresif khusus, sehingga terapi TAM pada HCC membutuhkan identifikasi subpopulasi yang presisi (Wang *et al*., 2025). Dengan demikian, HCC menjadi contoh penting kanker dengan interaksi kuat antara makrofag residen, monosit rekrutmen, inflamasi kronis, dan terapi imun (Cassetta & Pollard, 2018; Liu *et al*., 2025).



Caption: TAM pada HCC dipengaruhi oleh inflamasi kronis, fibrosis, Kupffer-like macrophage, monocyte-derived macrophage, angiogenesis, dan imunosupresi (Cassetta & Pollard, 2018; Liu et al., 2025).

Sumber: Diadaptasi dari Ginhoux dan Guilliams (2016), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Hanahan (2022), serta Liu et al. (2025).

Gambar 4. 6 TAM pada Hepatocellular Carcinoma

TAM pada HCC dipengaruhi oleh inflamasi kronis, fibrosis, Kupffer-like macrophage, monocyte-derived macrophage, angiogenesis, dan imunosupresi (Cassetta & Pollard, 2018; Liu *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Ginhoux dan Guilliams (2016), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Hanahan (2022), serta Liu *et al*. (2025).

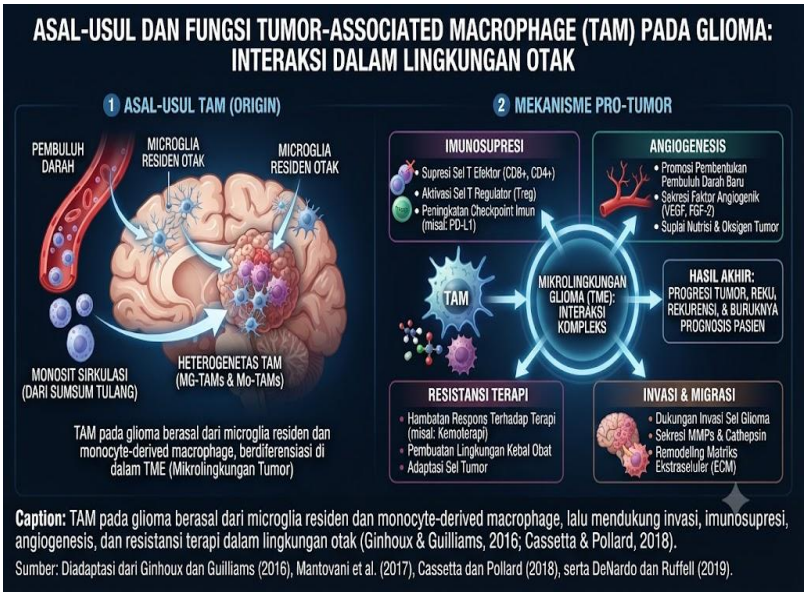
4.6 TAM pada Glioma dan Tumor Otak

Glioma memiliki kompartemen mieloid yang sangat besar, yang terdiri atas microglia residen otak dan monocyte-derived macrophage yang masuk dari sirkulasi (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta & Pollard, 2018). TAM pada glioma sering disebut glioma-associated macrophages and microglia karena kedua sumber tersebut berkontribusi pada ekosistem tumor otak (Cassetta & Pollard, 2018). Microglia memiliki

identitas jaringan otak yang berbeda dari monosit rekrutmen, sehingga perbedaan asal-usul menjadi sangat penting dalam glioma (Ginhoux & Guilliams, 2016). Heterogenitas ini dapat memengaruhi respons terhadap terapi dan interpretasi biomarker TAM pada tumor otak (Cassetta & Pollard, 2018).

TAM pada glioma dapat mendukung invasi sel tumor, imunosupresi, angiogenesis, dan resistansi terapi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Glioma sering memiliki lingkungan yang menekan sel T dan didominasi sel mieloid imunosupresif (DeNardo & Ruffell, 2019). TAM dapat menghasilkan TGF-β, IL-10, VEGF, metalloproteinase, dan mediator yang membantu invasi sel glioma ke jaringan otak (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Karena otak memiliki struktur imunologis khusus, pendekatan terapi TAM pada glioma harus mempertimbangkan blood–brain barrier, microglia, dan efek neuroinflamasi (Ginhoux & Guilliams, 2016).

Targeting TAM pada glioma mencakup pendekatan CSF1R blockade, reprogramming makrofag, dan kombinasi dengan imunoterapi (Cassetta & Pollard, 2018). Namun, terapi TAM pada otak menghadapi tantangan karena microglia juga penting untuk homeostasis neuron dan sinaps (Ginhoux & Guilliams, 2016). Eliminasi makrofag secara luas dapat menimbulkan risiko terhadap fungsi jaringan normal (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, identifikasi spesifik antara microglia-derived TAM dan monocyte-derived TAM menjadi penting untuk pengembangan terapi yang lebih aman (Cassetta & Pollard, 2018).



Gambar 4. 7 TAM pada Glioma

TAM pada glioma berasal dari microglia residen dan monocyte-derived macrophage, lalu mendukung invasi, imunosupresi, angiogenesis, dan resistansi terapi dalam lingkungan otak (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Ginhoux dan Guilliams (2016), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

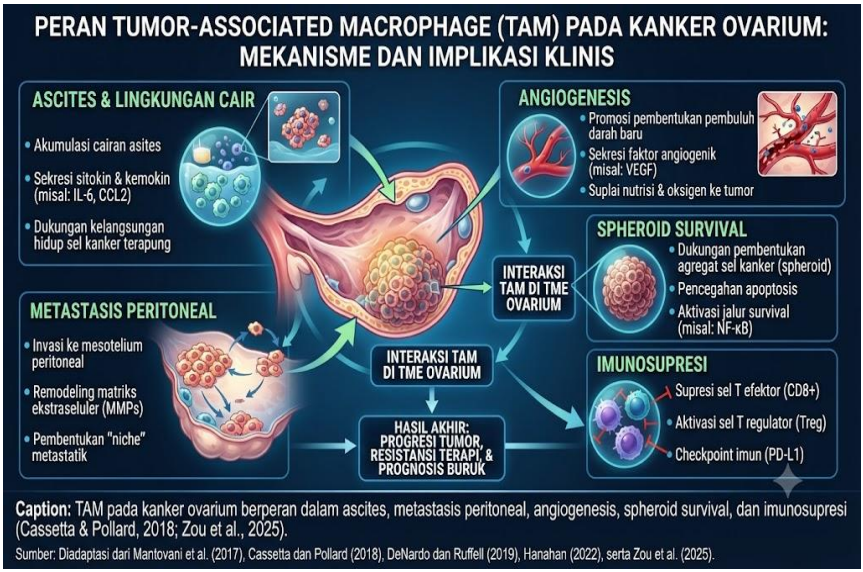
4.7 TAM pada Kanker Ovarium

Kanker ovarium, terutama high-grade serous ovarian cancer, sering menyebar melalui rongga peritoneum dan menghasilkan ascites yang kaya sel imun serta mediator inflamasi (Cassetta & Pollard, 2018). TAM pada kanker ovarium dapat ditemukan dalam tumor primer, metastasis peritoneal, dan cairan ascites (Cassetta & Pollard, 2018; Zou *et al*., 2025). TAM di ascites dapat mendukung survival sel

kanker, spheroid formation, angiogenesis, invasi peritoneal, dan imunosupresi (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Tinjauan terbaru tentang kanker ginekologi menekankan bahwa karakterisasi fenotip molekuler TAM menjadi penting untuk memahami ekosistem tumor ovarium dan terapi imun (Zou *et al*., 2025).

TAM pada kanker ovarium dapat menghasilkan VEGF, IL-10, TGF-β, CCL18, dan protease yang mendukung angiogenesis serta metastasis peritoneal (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Ascites memberikan lingkungan cair yang memungkinkan interaksi antara TAM, sel kanker, mesothelial cell, fibroblas, dan sel imun lain (Cassetta & Pollard, 2018). Kondisi ini dapat membantu sel kanker bertahan sebagai spheroid dan menghindari anoikis (Hanahan, 2022). Dengan demikian, TAM pada kanker ovarium tidak hanya berada pada jaringan padat, tetapi juga aktif dalam ekosistem cairan peritoneal (Cassetta & Pollard, 2018).

Strategi terapi TAM pada kanker ovarium mencakup penghambatan rekrutmen, blokade CSF1R, reprogramming TAM, dan kombinasi dengan imunoterapi atau antiangiogenik (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Karena kanker ovarium sering memiliki angiogenesis aktif, hubungan TAM dengan VEGF menjadi relevan untuk kombinasi antiangiogenik dan imunomodulasi (Mantovani *et al*., 2017). Namun, heterogenitas TAM pada tumor ginekologi menunjukkan bahwa marker dan target terapi harus disesuaikan dengan subpopulasi spesifik (Zou *et al*., 2025). Oleh karena itu, single-cell dan spatial profiling semakin penting untuk kanker ovarium (Zou *et al*., 2025).



Gambar 4. 8 TAM pada Kanker Ovarium

TAM pada kanker ovarium berperan dalam ascites, metastasis peritoneal, angiogenesis, spheroid survival, dan imunosupresi (Cassetta & Pollard, 2018; Zou *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Hanahan (2022), serta Zou *et al*. (2025).

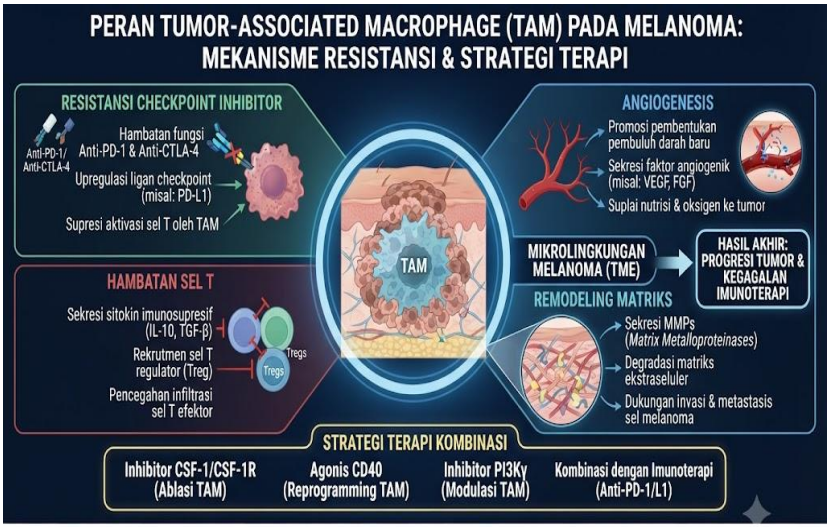
4.8 TAM pada Melanoma

Melanoma adalah tumor yang sangat imunogenik dan menjadi model penting untuk immune checkpoint blockade (DeNardo & Ruffell, 2019). Meskipun banyak pasien melanoma merespons anti-PD-1 atau anti-CTLA-4, sebagian pasien mengalami resistansi primer atau sekunder yang dapat dipengaruhi oleh komponen TME termasuk TAM (DeNardo & Ruffell, 2019). TAM pada melanoma dapat menekan fungsi sel T melalui PD-L1, IL-10, TGF-β, ARG1, dan

metabolit imunosupresif (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, TAM menjadi salah satu faktor penting dalam resistansi imunoterapi melanoma (DeNardo & Ruffell, 2019).

TAM juga dapat mendukung angiogenesis, invasi, dan remodeling matriks pada melanoma (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Subpopulasi TAM tertentu dapat membentuk niche yang membatasi infiltrasi sel T meskipun tumor memiliki antigenisitas tinggi (DeNardo & Ruffell, 2019). Interaksi TAM dengan sel T dan checkpoint molecules dapat menentukan apakah melanoma tetap "hot" atau berubah menjadi lingkungan yang lebih imunosupresif (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, keberadaan sel T saja tidak selalu cukup bila TAM menghambat fungsi efektornya (DeNardo & Ruffell, 2019).

Strategi terapi melanoma dapat mencakup kombinasi checkpoint inhibitor dengan modulasi TAM (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Reprogramming TAM melalui TLR, STING, CD40, PI3Kγ inhibition, atau CSF1R blockade dapat meningkatkan respons imun antitumor dalam konteks tertentu (Cassetta & Pollard, 2018). Karena melanoma memiliki respons imun adaptif yang kuat pada sebagian pasien, mengurangi hambatan mieloid dapat menjadi pendekatan penting untuk memperluas manfaat imunoterapi (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, TAM pada melanoma perlu dipahami sebagai regulator resistansi dan target kombinasi terapi (DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: TAM pada melanoma berperan dalam resistansi checkpoint inhibitor, hambatan sel T, angiogenesis, dan remodeling matriks, sehingga menjadi target kombinasi imunoterapi (DeNardo & Ruffell, 2019).
Sumber: Diadaptasi dari Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

Gambar 4. 9 TAM pada Melanoma

TAM pada melanoma berperan dalam resistansi checkpoint inhibitor, hambatan sel T, angiogenesis, dan remodeling matriks, sehingga menjadi target kombinasi imunoterapi (DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

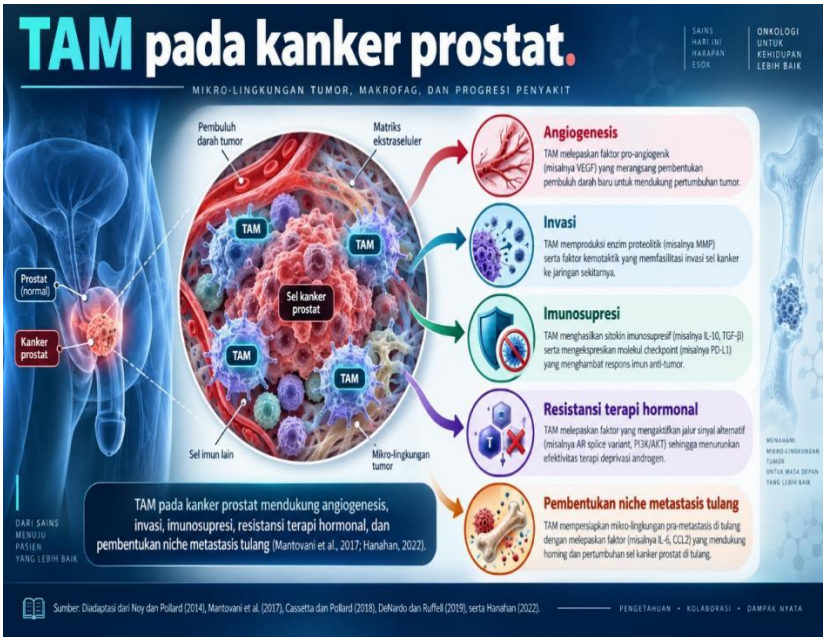
4.9 TAM pada Kanker Prostat

Kanker prostat memiliki mikrolingkungan tumor yang dipengaruhi oleh androgen, stroma fibromuskular, inflamasi kronis, metastasis tulang, dan terapi hormonal (Hanahan, 2022). TAM pada kanker prostat dapat mendukung pertumbuhan tumor, angiogenesis, invasi, immunosuppression, dan resistansi terhadap terapi androgen deprivation dalam beberapa konteks (Cassetta &

Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Makrofag dapat berinteraksi dengan sel kanker prostat dan fibroblas untuk membentuk niche stromal yang mendukung perkembangan tumor (Mantovani *et al*., 2017). Pada penyakit lanjut, interaksi TAM dengan lingkungan tulang juga menjadi penting karena metastasis tulang merupakan ciri utama kanker prostat agresif (Hanahan, 2022).

TAM pada kanker prostat dapat menghasilkan CCL2, IL-10, TGF-β, VEGF, dan faktor pertumbuhan yang mendukung invasi serta angiogenesis (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Sumbu CCL2–CCR2 dapat berperan dalam rekrutmen monosit ke tumor dan metastasis (Noy & Pollard, 2014). TAM juga dapat menekan respons sel T dan berkontribusi pada lingkungan imun yang relatif kurang responsif terhadap checkpoint inhibitor pada banyak kasus kanker prostat (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, terapi yang menargetkan TAM dapat menjadi bagian dari strategi untuk membuat kanker prostat lebih responsif terhadap imunoterapi (DeNardo & Ruffell, 2019).

Metastasis tulang menambah kompleksitas peran makrofag pada kanker prostat (Hanahan, 2022). Makrofag dapat berinteraksi dengan osteoklas, osteoblas, sel stromal tulang, dan sel kanker untuk membentuk niche metastasis tulang (Noy & Pollard, 2014). Faktor yang diproduksi TAM dapat memengaruhi remodeling tulang dan survival sel kanker di sumsum tulang (Mantovani *et al*., 2017). Dengan demikian, TAM pada kanker prostat perlu dikaji tidak hanya dalam tumor primer, tetapi juga dalam metastasis tulang (Hanahan, 2022).



Gambar 4. 10 TAM pada Kanker Prostat

TAM pada kanker prostat mendukung angiogenesis, invasi, imunosupresi, resistansi terapi hormonal, dan pembentukan niche metastasis tulang (Mantovani *et al*., 2017; Hanahan, 2022). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Hanahan (2022).

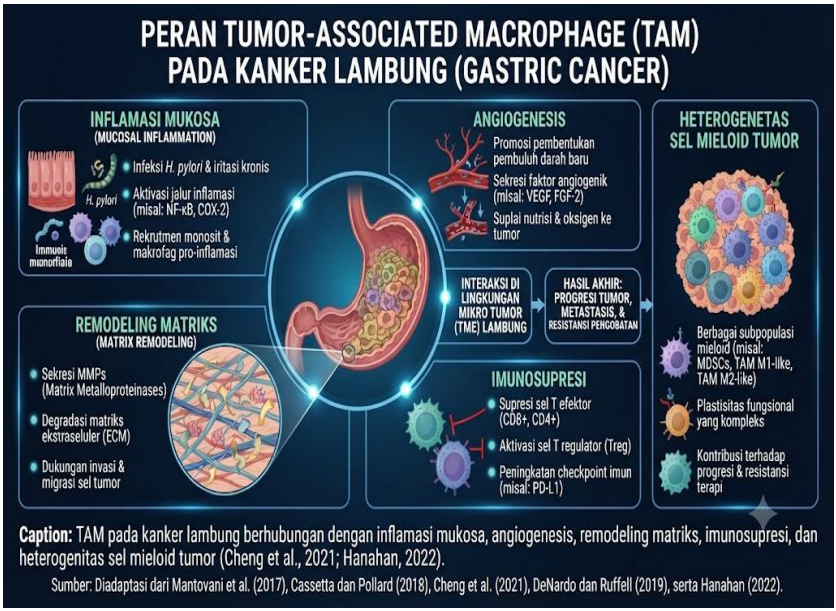
4.10 TAM pada Kanker Lambung

Kanker lambung berkembang dalam konteks inflamasi mukosa, infeksi Helicobacter pylori, perubahan mikrobiota, fibrosis, dan remodeling jaringan (Hanahan, 2022). TAM pada kanker lambung dapat mendukung inflamasi kronis, angiogenesis, invasi, metastasis peritoneal, dan imunosupresi (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Karena lambung memiliki paparan antigen dan inflamasi mukosa

yang kuat, makrofag dapat berperan sejak fase prakanker hingga progresi tumor (Mantovani *et al*., 2017). Oleh karena itu, TAM pada kanker lambung harus dipahami sebagai bagian dari hubungan antara inflamasi kronis dan karsinogenesis (Hanahan, 2022).

TAM dalam kanker lambung dapat menghasilkan IL-10, TGF-β, VEGF, MMP, dan chemokine yang mendukung progresi tumor (Mantovani *et al*., 2017). Subpopulasi TAM tertentu dapat berinteraksi dengan fibroblas dan endotel untuk memperkuat remodeling matriks serta angiogenesis (Cassetta & Pollard, 2018). Single-cell atlas pada tumor infiltrating myeloid cells memasukkan kanker lambung sebagai salah satu konteks penting dalam analisis heterogenitas makrofag tumor (Cheng *et al*., 2021). Temuan ini menunjukkan bahwa kanker lambung memiliki kompartemen mieloid yang kompleks dan relevan secara klinis (Cheng *et al*., 2021).

TAM juga dapat memengaruhi respons terapi pada kanker lambung (DeNardo & Ruffell, 2019). Tumor dengan dominasi TAM imunosupresif dapat menghambat fungsi sel T dan menurunkan efektivitas imunoterapi (DeNardo & Ruffell, 2019). Kombinasi terapi yang menargetkan TAM, angiogenesis, dan checkpoint imun dapat menjadi pendekatan rasional pada subkelompok tertentu (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Namun, biomarker subpopulasi TAM masih perlu divalidasi dalam kohort kanker lambung yang lebih luas (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022).



Gambar 4. 11 TAM pada Kanker Lambung

TAM pada kanker lambung berhubungan dengan inflamasi mukosa, angiogenesis, remodeling matriks, imunosupresi, dan heterogenitas sel mieloid tumor (Cheng *et al*., 2021; Hanahan, 2022). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Hanahan (2022).

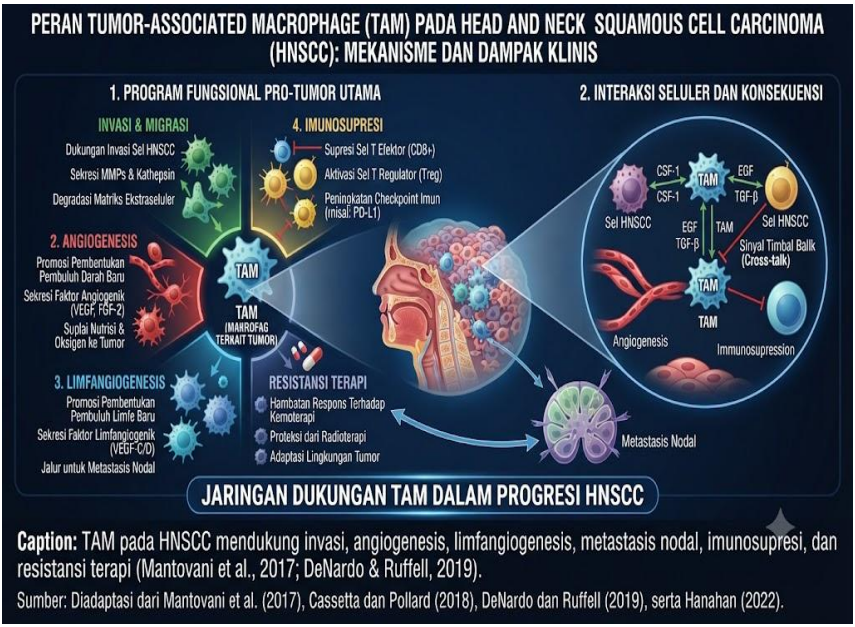
4.11 TAM pada Kanker Kepala dan Leher

Head and neck squamous cell carcinoma atau HNSCC berkembang pada jaringan mukosa yang dipengaruhi oleh paparan rokok, alkohol, infeksi human papillomavirus, mikrobiota lokal, dan inflamasi kronis (Hanahan, 2022). TAM pada HNSCC dapat mendukung invasi, angiogenesis, limfangiogenesis, metastasis nodal, imunosupresi, dan

resistansi terapi (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Karena HNSCC sering memiliki interaksi kuat antara tumor, stroma, dan sel imun, TAM dapat menjadi regulator penting dari ekosistem tumor lokal (DeNardo & Ruffell, 2019). Kepadatan TAM M2-like pada HNSCC sering dikaji sebagai biomarker prognosis dan respons terapi (Mantovani *et al*., 2017).

TAM pada HNSCC dapat berperan dalam metastasis kelenjar limfa melalui limfangiogenesis dan remodeling matriks (Mantovani *et al*., 2017). Makrofag dapat menghasilkan VEGF-C, VEGF-D, MMP, dan mediator yang mendukung penyebaran limfatik pada beberapa konteks tumor (Mantovani *et al*., 2017). TAM juga dapat menekan sel T melalui PD-L1, IL-10, TGF-β, dan metabolit imunosupresif (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, TAM dapat memengaruhi respons terhadap checkpoint inhibitor pada HNSCC (DeNardo & Ruffell, 2019).

HNSCC terkait HPV dapat memiliki ekosistem imun yang berbeda dibandingkan HNSCC non-HPV (Hanahan, 2022). Perbedaan antigen virus, inflamasi mukosa, dan infiltrasi limfosit dapat memengaruhi fungsi TAM (DeNardo & Ruffell, 2019). Karena itu, interpretasi TAM pada HNSCC perlu mempertimbangkan status HPV, lokasi anatomi, dan paparan karsinogenik (Hanahan, 2022). Dengan demikian, terapi TAM pada HNSCC sebaiknya dikembangkan dengan pendekatan biomarker yang membedakan konteks biologis tumor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: TAM pada HNSCC mendukung invasi, angiogenesis, limfangiogenesis, metastasis nodal, imunosupresi, dan resistansi terapi (Mantovani et al., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019).

Sumber: Diadaptasi dari Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Hanahan (2022).

Gambar 4. 12 TAM pada Kanker Kepala dan Leher

TAM pada HNSCC mendukung invasi, angiogenesis, limfangiogenesis, metastasis nodal, imunosupresi, dan resistansi terapi (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Hanahan (2022).

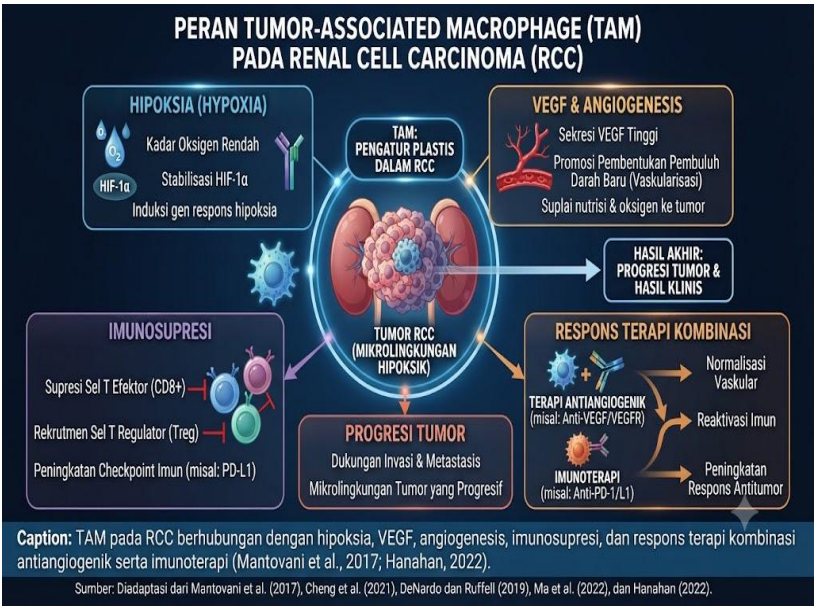
4.12 TAM pada Kanker Ginjal

Renal cell carcinoma atau RCC dikenal sebagai tumor dengan lingkungan imun yang aktif, vaskularisasi tinggi, dan respons terhadap terapi antiangiogenik serta imunoterapi pada sebagian pasien (Hanahan, 2022). TAM pada RCC dapat berhubungan dengan angiogenesis, imunosupresi, dan resistansi terapi (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Karena RCC sering memiliki aktivasi jalur hypoxia-

inducible factors akibat perubahan VHL, interaksi antara hipoksia, VEGF, dan TAM menjadi sangat relevan (Hanahan, 2022). TAM dapat menghasilkan VEGF dan mediator proangiogenik lain yang memperkuat vaskularisasi tumor (Mantovani *et al*., 2017).

TAM pada RCC dapat menekan respons sel T melalui IL-10, TGF-β, PD-L1, dan metabolit imunosupresif (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Kombinasi anti-VEGF dan immune checkpoint blockade yang digunakan pada RCC menunjukkan bahwa angiogenesis dan imunitas saling berhubungan dalam tumor ini (Hanahan, 2022). TAM dapat menjadi penghubung antara kedua proses tersebut karena berperan dalam angiogenesis dan regulasi sel T (Mantovani *et al*., 2017). Oleh karena itu, TAM dapat menjadi target tambahan untuk meningkatkan respons terapi kombinasi pada RCC (DeNardo & Ruffell, 2019).

Heterogenitas TAM pada RCC perlu dikaji dengan pendekatan single-cell dan spatial karena subpopulasi TAM dapat berbeda pada area hipoksik, perivaskular, dan invasive margin (Ma *et al*., 2022). TAM proangiogenik dapat memiliki implikasi berbeda dibandingkan TAM interferon-responsive atau antigen-presenting (Cheng *et al*., 2021). Identifikasi subpopulasi dominan dapat membantu menentukan apakah pasien lebih sesuai menerima strategi antiangiogenik, checkpoint blockade, atau TAM reprogramming (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, RCC merupakan contoh kanker yang menghubungkan TAM, hipoksia, VEGF, dan imunoterapi (Hanahan, 2022).



Gambar 4. 13 TAM pada Renal Cell Carcinoma

TAM pada RCC berhubungan dengan hipoksia, VEGF, angiogenesis, imunosupresi, dan respons terapi kombinasi antiangiogenik serta imunoterapi (Mantovani *et al*., 2017; Hanahan, 2022). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Cheng *et al*. (2021), DeNardo dan Ruffell (2019), Ma *et al*. (2022), dan Hanahan (2022).

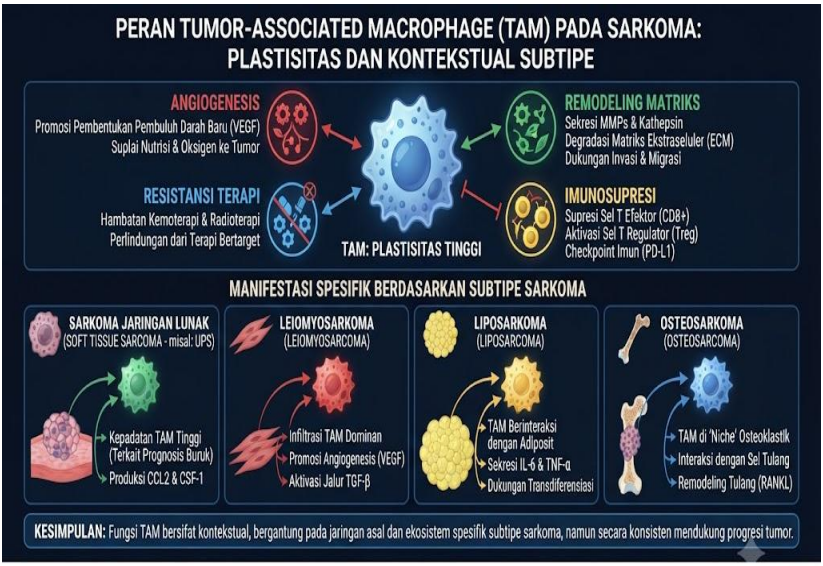
4.13 TAM pada Sarkoma dan Tumor Jaringan Lunak

Sarkoma adalah kelompok tumor heterogen yang berasal dari jaringan mesenkimal, sehingga mikrolingkungan tumornya sangat dipengaruhi oleh matriks ekstraseluler, fibroblas, pembuluh darah, dan sel mieloid (Hanahan, 2022). TAM pada sarkoma dapat mendukung angiogenesis, remodeling matriks, invasi, imunosupresi, dan resistansi

terapi (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Karena sarkoma sangat beragam secara histologis dan molekuler, peran TAM juga dapat berbeda antar subtipe seperti leiomyosarcoma, liposarcoma, osteosarcoma, dan undifferentiated pleomorphic sarcoma (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, biomarker TAM pada sarkoma perlu dianalisis berdasarkan subtipe tumor (Ma *et al*., 2022).

TAM dapat berperan dalam osteosarcoma melalui interaksi dengan tulang, osteoklas, osteoblas, dan matriks mineral (Hanahan, 2022). Pada sarkoma jaringan lunak, TAM dapat berperan dalam remodeling matriks dan angiogenesis yang mendukung pertumbuhan massa tumor (Mantovani *et al*., 2017). Beberapa sarkoma memiliki infiltrasi sel T yang terbatas, sehingga TAM imunosupresif dapat menjadi hambatan respons imunoterapi (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, strategi reprogramming TAM dapat menjadi pendekatan untuk meningkatkan imunogenisitas sarkoma tertentu (DeNardo & Ruffell, 2019).

Pendekatan terapi TAM pada sarkoma masih memerlukan pemetaan subpopulasi yang lebih dalam (Ma *et al*., 2022). Single-cell dan spatial profiling dapat membantu membedakan TAM yang berhubungan dengan angiogenesis, matrix remodeling, antigen presentation, atau immunosuppression (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Karena sarkoma memiliki keragaman biologis tinggi, pendekatan one-size-fits-all kemungkinan kurang efektif (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, terapi TAM pada sarkoma perlu berbasis profil imun dan jaringan masing-masing subtipe (DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: TAM pada sarkoma dapat mendukung angiogenesis, remodeling matriks, invasi, imunosupresi, dan resistansi terapi, tetapi perannya sangat bergantung pada subtipe sarkoma (Cassetta & Pollard, 2018; Hanahan, 2022).

Sumber: Diadaptasi dari Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng et al. (2021), DeNardo dan Ruffell (2019), Ma et al. (2022), dan Hanahan (2022).

Gambar 4. 14 TAM pada Sarkoma

TAM pada sarkoma dapat mendukung angiogenesis, remodeling matriks, invasi, imunosupresi, dan resistansi terapi, tetapi perannya sangat bergantung pada subtipe sarkoma (Cassetta & Pollard, 2018; Hanahan, 2022). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), DeNardo dan Ruffell (2019), Ma *et al*. (2022), dan Hanahan (2022).

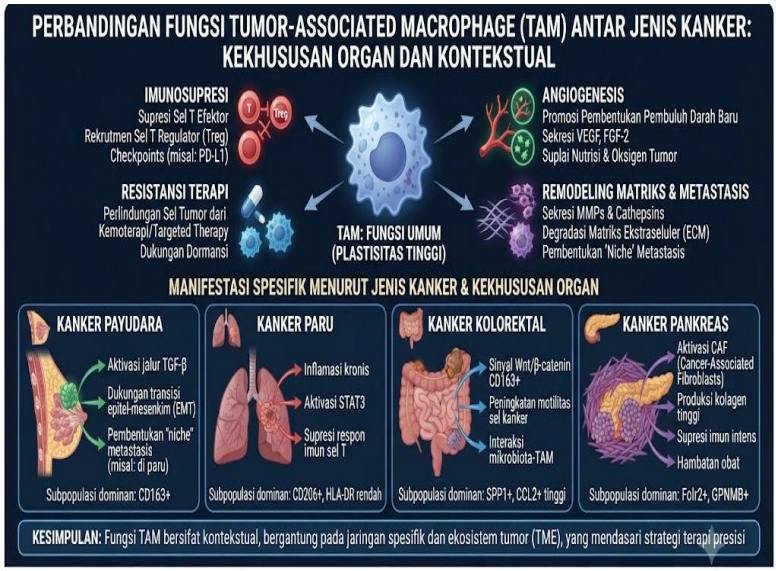
4.14 Perbandingan Peran TAM Antar Jenis Kanker

Peran TAM pada berbagai kanker memiliki pola umum sekaligus kekhususan organ (Cassetta & Pollard, 2018). Pola umum TAM meliputi rekrutmen monosit, survival melalui CSF1R, imunosupresi, angiogenesis, remodeling matriks, dan resistansi terapi (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell,

2019). Kekhususan organ muncul karena setiap jaringan memiliki makrofag residen, metabolisme, vaskularisasi, barrier, mikrobiota, dan tekanan imun yang berbeda (Ginhoux & Guilliams, 2016; Lavin *et al*., 2017). Oleh karena itu, TAM pada kanker paru tidak identik dengan TAM pada glioma, HCC, kanker kolorektal, atau kanker ovarium (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021).

Kanker payudara menonjol sebagai model interaksi TAM dengan intravasasi dan metastasis hematogen (Noy & Pollard, 2014). Kanker paru menonjol karena hubungan TAM dengan imunosupresi dan resistansi imunoterapi (Zhu *et al*., 2025). Kanker kolorektal menonjol karena interaksi TAM dengan mukosa, mikrobiota, stroma, dan metastasis hati (Hanahan, 2022). Kanker pankreas menonjol karena desmoplasia dan immune exclusion yang kuat (DeNardo & Ruffell, 2019). Glioma menonjol karena adanya microglia-derived TAM dan hambatan blood–brain barrier (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta & Pollard, 2018).

Klasifikasi lintas kanker juga menunjukkan bahwa subpopulasi TAM tertentu dapat muncul berulang, seperti SPP1+ TAM, C1Q+ TAM, TREM2+ TAM, FCN1+ monocyte-like macrophage, dan interferon-responsive TAM (Cheng *et al*., 2021; Wei *et al*., 2024). Namun, fungsi subpopulasi yang sama dapat berbeda tergantung lokasi dan jenis tumor (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Karena itu, biomarker TAM harus divalidasi dalam kanker spesifik sebelum digunakan untuk keputusan klinis (DeNardo & Ruffell, 2019). Pendekatan pan-cancer berguna untuk menemukan pola umum, tetapi terapi presisi membutuhkan validasi tumor-spesifik (Cheng *et al*., 2021; Wei *et al*., 2024).



Caption: TAM memiliki fungsi umum lintas kanker, tetapi kekhususan organ menentukan subpopulasi dominan, lokasi, fungsi, dan strategi terapi (Cassetta & Pollard, 2018; Wei et al., 2024).

Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Ginhoux dan Guilliams (2016), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng et al. (2021), Hanahan (2022), dan Wei et al. (2024).

Gambar 4. 15 Perbandingan Fungsi TAM Antar Jenis Kanker

TAM memiliki fungsi umum lintas kanker, tetapi kekhususan organ menentukan subpopulasi dominan, lokasi, fungsi, dan strategi terapi (Cassetta & Pollard, 2018; Wei *et al*., 2024). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Ginhoux dan Guilliams (2016), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), Hanahan (2022), dan Wei *et al*. (2024).

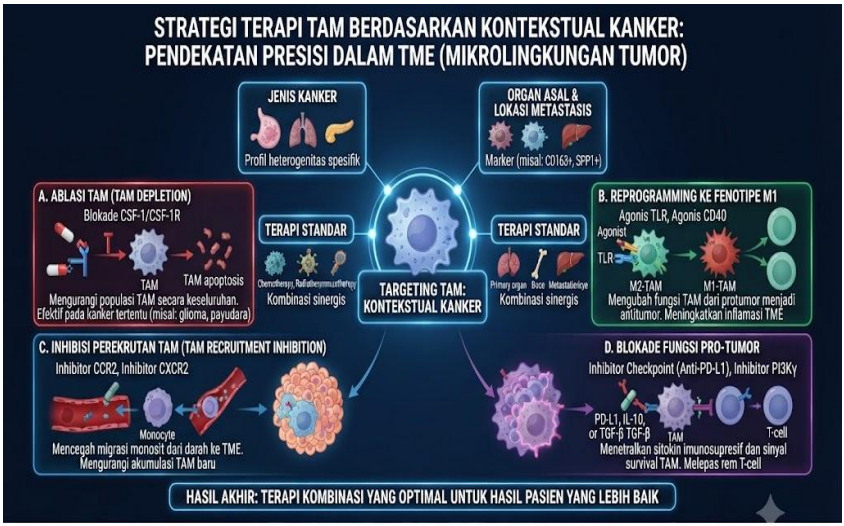
4.15 Implikasi Terapeutik Berdasarkan Jenis Kanker

Terapi yang menargetkan TAM perlu disesuaikan dengan jenis kanker karena jalur dominan TAM berbeda antar tumor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Pada kanker payudara, strategi yang menargetkan

CSF1R, CCL2–CCR2, atau reprogramming TAM dapat diarahkan untuk mengurangi invasi dan metastasis (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Pada kanker paru dan melanoma, kombinasi TAM-targeted therapy dengan checkpoint inhibitor menjadi relevan karena resistansi imunoterapi sering dipengaruhi oleh sel mieloid imunosupresif (DeNardo & Ruffell, 2019; Zhu *et al*., 2025). Pada kanker pankreas, strategi yang menargetkan TAM harus mempertimbangkan desmoplasia, CAF, dan immune exclusion (Beatty *et al*., 2011; DeNardo & Ruffell, 2019).

Pada HCC, terapi TAM harus mempertimbangkan inflamasi kronis, toleransi imun hati, dan peran Kupffer-like macrophage (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Pada glioma, terapi TAM harus membedakan microglia-derived dan monocyte-derived TAM serta memperhatikan blood–brain barrier (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Pada kanker ovarium, targeting TAM perlu mempertimbangkan ascites, metastasis peritoneal, dan angiogenesis (Cassetta & Pollard, 2018; Zou *et al*., 2025). Pada kanker kolorektal, terapi TAM dapat diarahkan pada subpopulasi stromal-remodeling, metastasis hati, atau kombinasi dengan imunoterapi pada subkelompok tertentu (Cheng *et al*., 2021; Xie *et al*., 2024).

Strategi TAM lintas kanker dapat mencakup depletion, reprogramming, checkpoint fagositosis, dan kombinasi imunoterapi (Cassetta & Pollard, 2018). Depletion TAM dapat menargetkan CSF1R, tetapi berisiko menghilangkan makrofag protektif atau memicu kompensasi (Cassetta & Pollard, 2018). Reprogramming melalui CD40, TLR, STING, atau PI3Kγ dapat mengubah TAM menjadi lebih mendukung respons antitumor (Beatty *et al*., 2011; Kaneda *et al*., 2016). Blokade CD47–SIRPα dapat meningkatkan fagositosis, terutama jika dikombinasikan dengan antibodi terapeutik (Chao *et al*., 2012; Cassetta & Pollard, 2018).



Caption: Terapi TAM perlu disesuaikan dengan jenis kanker, subpopulasi TAM dominan, organ asal, lokasi metastasis, dan terapi standar yang digunakan (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).

Sumber: Diadaptasi dari Beatty et al. (2011), Chao et al. (2012), Kaneda et al. (2016), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Zhu et al. (2025).

Gambar 4. 16 Strategi Terapi TAM Berdasarkan Konteks Kanker

Terapi TAM perlu disesuaikan dengan jenis kanker, subpopulasi TAM dominan, organ asal, lokasi metastasis, dan terapi standar yang digunakan (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Beatty *et al*. (2011), Chao *et al*. (2012), Kaneda *et al*. (2016), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Zhu *et al*. (2025).

TAM memiliki peran penting pada berbagai jenis kanker, tetapi fungsi spesifiknya sangat bergantung pada organ, asal-usul makrofag, subpopulasi, lokasi spasial, dan tekanan terapi (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021). Pada kanker payudara, TAM menonjol dalam invasi, intravasasi, dan metastasis (Noy & Pollard, 2014). Pada kanker paru dan melanoma, TAM sangat relevan dalam resistansi imunoterapi dan hambatan fungsi sel T (DeNardo & Ruffell, 2019; Zhu *et*

al., 2025). Pada kanker pankreas, TAM berperan kuat dalam desmoplasia dan immune exclusion (Beatty *et al*., 2011; DeNardo & Ruffell, 2019).

Pada kanker kolorektal, TAM berhubungan dengan mikro-lingkungan mukosa, subpopulasi SPP1+, dan metastasis hati (Cheng *et al*., 2021; Xie *et al*., 2024). Pada HCC, TAM dipengaruhi oleh inflamasi kronis, fibrosis, dan makrofag residen hati (Ginhoux & Guilliams, 2016; Hanahan, 2022). Pada glioma, TAM terdiri atas microglia-derived dan monocyte-derived macrophage yang memiliki implikasi terapi berbeda (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Pada kanker ovarium, TAM berperan dalam ascites, metastasis peritoneal, angiogenesis, dan imunosupresi (Cassetta & Pollard, 2018; Zou *et al*., 2025).

Pemahaman peran TAM per jenis kanker penting untuk mengembangkan terapi presisi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Pendekatan pan-cancer membantu menemukan pola umum, tetapi keputusan terapi memerlukan validasi tumor-spesifik dan biomarker subpopulasi (Cheng *et al*., 2021; Wei *et al*., 2024). Dengan demikian, Bab 4 menegaskan bahwa TAM bukan target universal sederhana, melainkan sistem seluler yang harus dipahami menurut konteks kanker, jaringan, dan ekosistem imun lokal (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).

DAFTAR PUSTAKA

Beatty, G. L., Chiorean, E. G., Fishman, M. P., Saboury, B., Teitelbaum, U. R., Sun, W., Huhn, R. D., Song, W., Li, D., Sharp, L. L., Torigian, D. A., O'Dwyer, P. J., & Vonderheide, R. H. (2011). CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science, 331*(6024), 1612–1616.

Cassetta, L., & Pollard, J. W. (2018). Targeting macrophages: Therapeutic approaches in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery, 17*(12), 887–904.

Chao, M. P., Weissman, I. L., & Majeti, R. (2012). The CD47–SIRPα pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications. *Current Opinion in Immunology, 24*(2), 225–232.

Cheng, S., Li, Z., Gao, R., Xing, B., Gao, Y., Yang, Y., Qin, S., Zhang, L., Ouyang, H., Du, P., Jiang, L., Zhang, B., Yang, Y., Wang, X., Ren, X., Bei, J. X., Hu, X., Bu, Z., Ji, J., & Zhang, Z. (2021). A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell, 184*(3), 792–809.e23.

DeNardo, D. G., & Ruffell, B. (2019). Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology, 19*(6), 369–382.

Ginhoux, F., & Guilliams, M. (2016). Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity, 44*(3), 439–449.

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery, 12*(1), 31–46.

Kaneda, M. M., Messer, K. S., Ralainirina, N., Li, H., Leem, C. J., Gorjestani, S., Woo, G., Nguyen, A. V., Figueiredo, C. C., Foubert, P., Schmid, M. C., Pink, M., Winkler, D. G., Rausch, M., Palombella, V. J., Kutok, J., McGovern, K., Frazer, K. A., Wu, X., ... Varner, J. A. (2016). PI3Kγ is a molecular switch that controls immune suppression. *Nature, 539*(7629), 437–442.

Lavin, Y., Kobayashi, S., Leader, A., Amir, E. A. D., Elefant, N., Bigenwald, C., Remark, R., Sweeney, R., Becker, C. D., Levine, J. H., Meinhof, K., Chow, A., Kim-Shulze, S., Wolf, A., Medaglia, C., Li, H., Rytlewski, J. A., Emerson, R. O., Solovyov, A., ... Merad, M. (2017). Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses. *Cell, 169*(4), 750–765.e17.

Liu, Y., *et al*. (2025). Integrative analysis of single-cell and spatial transcriptomics in hepatocellular carcinoma. *Journal/Review Article*.

Ma, R. Y., Black, A., & Qian, B. Z. (2022). Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single-cell omics. *Trends in Immunology, 43*(7), 546–563.

Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L., & Allavena, P. (2017). Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology, 14*(7), 399–416.

Noy, R., & Pollard, J. W. (2014). Tumor-associated macrophages: From mechanisms to therapy. *Immunity, 41*(1), 49–61.

Rakina, M., *et al*. (2024). Macrophage diversity in human cancers: New insight from single-cell and spatial technologies. *Heliyon*.

Wang, J., *et al*. (2025). Tumor-associated CD19+ macrophages induce immunosuppressive microenvironment in hepatocellular carcinoma. *Preprint*.

Wei, C., *et al*. (2024). Tumor-associated macrophage clusters linked to immune microenvironment and clinical outcome across cancers. *npj Precision Oncology*.

Xie, Z., *et al*. (2024). SPP1+ macrophages in colorectal cancer: Markers of tumor microenvironment remodeling. *Review Article*.

Zhu, R., *et al*. (2025). The role of tumor-associated macrophages in lung cancer. *Frontiers in Immunology*.

Zou, S., *et al*. (2025). Unraveling tumor associated macrophage biology in gynecological cancers. *iScience*.

BAB 5

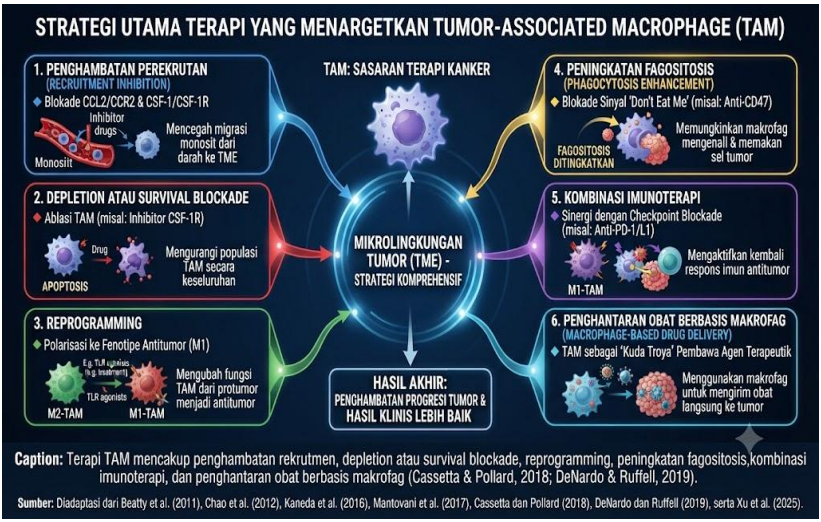
TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM) SEBAGAI TARGET TERAPI KANKER

Tumor-associated macrophage atau TAM menjadi target terapi kanker karena sel ini berperan dalam imunosupresi, angiogenesis, invasi, metastasis, resistansi terapi, dan pembentukan tumor microenvironment yang mendukung progresi kanker (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). TAM tidak hanya menjadi penanda biologis tumor, tetapi juga dapat dimanipulasi secara terapeutik melalui penghambatan rekrutmen, pengurangan survival, reprogramming, peningkatan fagositosis, atau kombinasi dengan imunoterapi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Tinjauan terbaru menegaskan bahwa reseptor permukaan TAM dan jalur rekrutmen makrofag sedang aktif dikembangkan sebagai target imunoterapi kanker, tetapi keberhasilannya masih dipengaruhi oleh heterogenitas dan plasticity TAM (Gomes Alves Martins *et al*., 2025).

Terapi yang menargetkan TAM dapat dibagi menjadi lima kelompok besar, yaitu menghambat rekrutmen monosit, menekan survival TAM, memprogram ulang TAM, meningkatkan fagositosis sel kanker, dan menggunakan TAM sebagai kendaraan penghantar terapi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Penghambatan rekrutmen biasanya menargetkan sumbu CCL2–CCR2 atau CCL5–CCR5 (Noy & Pollard, 2014; Gomes Alves Martins *et al*., 2025).

Penghambatan survival banyak berfokus pada CSF1–CSF1R karena jalur ini penting untuk diferensiasi dan kelangsungan hidup makrofag tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Reprogramming TAM dapat dilakukan melalui CD40, TLR, STING, PI3Kγ, metabolisme, atau terapi berbasis nanopartikel (Beatty *et al*., 2011; Kaneda *et al*., 2016; Cassetta & Pollard, 2018).

Target TAM menarik karena dapat mengubah tumor yang imunosupresif menjadi lebih responsif terhadap sel T dan immune checkpoint blockade (DeNardo & Ruffell, 2019). Namun, terapi TAM tidak sederhana karena makrofag juga memiliki fungsi homeostatik, fagositik, dan antitumor yang tidak boleh dihilangkan secara luas (Cassetta & Pollard, 2018). Selain itu, subpopulasi TAM yang berbeda dapat memberikan respons berbeda terhadap terapi yang sama (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, terapi TAM masa depan perlu berbasis biomarker, subpopulasi, lokasi spasial, dan konteks jenis kanker (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).



Gambar 5. 1 Strategi Utama Terapi yang Menargetkan TAM

Terapi TAM mencakup penghambatan rekrutmen, depletion atau survival blockade, reprogramming, peningkatan fagositosis, kombinasi imunoterapi, dan penghantaran obat berbasis makrofag (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Beatty *et al*. (2011), Chao *et al*. (2012), Kaneda *et al*. (2016), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Xu *et al*. (2025).

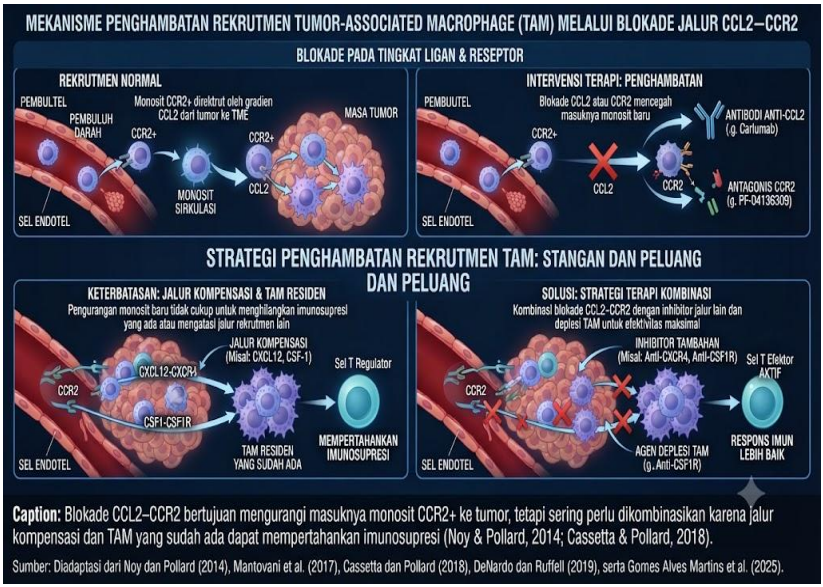
5.1 Penghambatan Rekrutmen TAM: CCL2–CCR2 dan Jalur Kemokin

Penghambatan rekrutmen monosit merupakan strategi terapi TAM yang bertujuan mengurangi masuknya prekursor TAM dari sirkulasi ke jaringan tumor (Noy & Pollard, 2014). Jalur CCL2–CCR2 adalah salah satu sumbu paling penting karena CCL2 yang dihasilkan sel kanker dan stroma dapat menarik monosit CCR2+ ke dalam tumor (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Setelah masuk ke tumor,

monosit dapat berdiferensiasi menjadi TAM imunosupresif di bawah pengaruh CSF1, IL-10, TGF-β, hipoksia, dan metabolit tumor (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). Kajian terbaru menyebutkan bahwa targeting rekrutmen TAM dan sumbu CCR2/CCL2 tetap menjadi area penting dalam imunoterapi kanker, terutama karena TAM terlibat dalam tumorigenesis, metastasis, dan resistansi terapi (Gomes Alves Martins *et al*., 2025).

Inhibisi CCL2–CCR2 dapat menurunkan suplai monosit baru ke tumor dan mengurangi pembentukan TAM baru (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Strategi ini relevan pada kanker yang sangat bergantung pada monocyte-derived TAM, seperti kanker pankreas, kanker payudara, dan metastasis hati dalam beberapa konteks (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Namun, penghambatan CCL2–CCR2 saja sering tidak cukup karena TAM yang sudah berada di tumor dapat bertahan melalui sinyal survival lain seperti CSF1–CSF1R (Cassetta & Pollard, 2018). Tumor juga dapat menggunakan jalur kompensasi seperti CCL5–CCR5, CXCL12–CXCR4, atau faktor pertumbuhan lain untuk mempertahankan infiltrasi sel mieloid (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).

Penghambatan rekrutmen TAM perlu dirancang dengan mempertimbangkan waktu terapi, jenis kanker, dan dinamika rekrutmen monosit (Cassetta & Pollard, 2018). Pada tumor lanjut, populasi TAM dapat berasal dari campuran monosit rekrutmen dan makrofag residen jaringan, sehingga blokade rekrutmen saja tidak menghilangkan seluruh TAM (Lavin *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Strategi yang lebih rasional adalah mengombinasikan hambatan rekrutmen dengan reprogramming TAM, checkpoint blockade, atau kemoterapi (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, CCL2–CCR2 lebih tepat dipahami sebagai salah satu node dalam jaringan terapi TAM, bukan satu-satunya target universal (Cassetta & Pollard, 2018).



Gambar 5. 2 Penghambatan Rekrutmen TAM melalui CCL2–CCR2

Blokade CCL2–CCR2 bertujuan mengurangi masuknya monosit CCR2+ ke tumor, tetapi sering perlu dikombinasikan karena jalur kompensasi dan TAM yang sudah ada dapat mempertahankan imunosupresi (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Gomes Alves Martins *et al*. (2025).

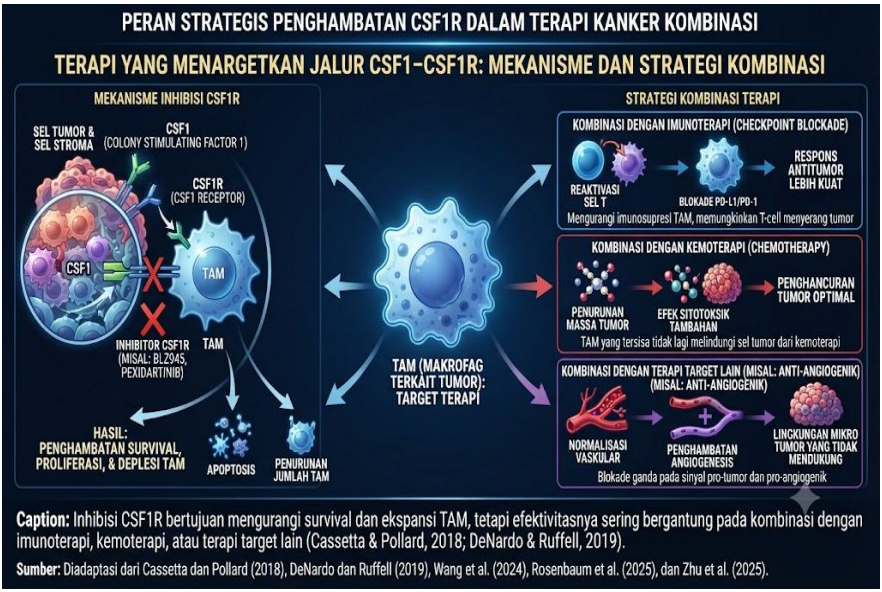
5.2 Penghambatan Survival TAM: CSF1–CSF1R

CSF1–CSF1R adalah jalur utama yang mengatur survival, proliferasi, diferensiasi, dan fungsi makrofag dalam jaringan tumor (Cassetta & Pollard, 2018). CSF1 dapat dihasilkan oleh sel kanker, fibroblas, endotel, dan sel imun lokal, kemudian mengaktifkan CSF1R pada monosit dan makrofag (Cassetta &

Pollard, 2018). Aktivasi CSF1R mendorong jalur hilir seperti PI3K–Akt, MAPK–ERK, dan JAK–STAT yang mendukung survival TAM (Cassetta & Pollard, 2018). Tinjauan 2024 menyatakan bahwa CSF1R inhibitor bekerja dengan menghambat aktivasi jalur hilir CSF1R sehingga mengurangi survival, proliferasi, dan rekrutmen makrofag dalam TME (Wang *et al*., 2024).

CSF1R blockade dapat menurunkan jumlah TAM atau mengubah komposisi sel mieloid dalam tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Beberapa inhibitor CSF1R seperti pexidartinib, emactuzumab, cabiralizumab, dan vimseltinib dikembangkan untuk menargetkan jalur ini dalam konteks onkologi dan penyakit terkait makrofag (Cassetta & Pollard, 2018; Wang *et al*., 2024). Studi fase I vimseltinib pada tumor padat lanjut menunjukkan bahwa vimseltinib merupakan inhibitor CSF1R kinase yang dirancang untuk memodulasi sel mieloid yang dipengaruhi CSF1R (Rosenbaum *et al*., 2025). Namun, efek klinis CSF1R blockade pada kanker padat dapat bervariasi karena heterogenitas TAM, jalur kompensasi, dan perbedaan ketergantungan tumor terhadap makrofag (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).

Penghambatan CSF1R sering lebih menjanjikan sebagai terapi kombinasi daripada monoterapi (DeNardo & Ruffell, 2019). Kombinasi CSF1R blockade dengan immune checkpoint blockade dapat meningkatkan infiltrasi atau fungsi sel T dalam beberapa model dan konteks klinis awal (DeNardo & Ruffell, 2019). Pada kanker paru, ulasan terbaru menyatakan bahwa kombinasi CSF1R inhibition dengan terapi lain dapat meningkatkan infiltrasi CD8+ T cell dan memperlambat progresi tumor dalam konteks tertentu (Zhu *et al*., 2025). Dengan demikian, CSF1R blockade perlu diposisikan sebagai strategi untuk mengurangi imunosupresi mieloid dan memperbaiki efektivitas terapi lain (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).



Gambar 5. 3 Terapi yang Menargetkan CSF1–CSF1R

Inhibisi CSF1R bertujuan mengurangi survival dan ekspansi TAM, tetapi efektivitasnya sering bergantung pada kombinasi dengan imunoterapi, kemoterapi, atau terapi target lain (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Wang *et al*. (2024), Rosenbaum *et al*. (2025), dan Zhu *et al*. (2025).

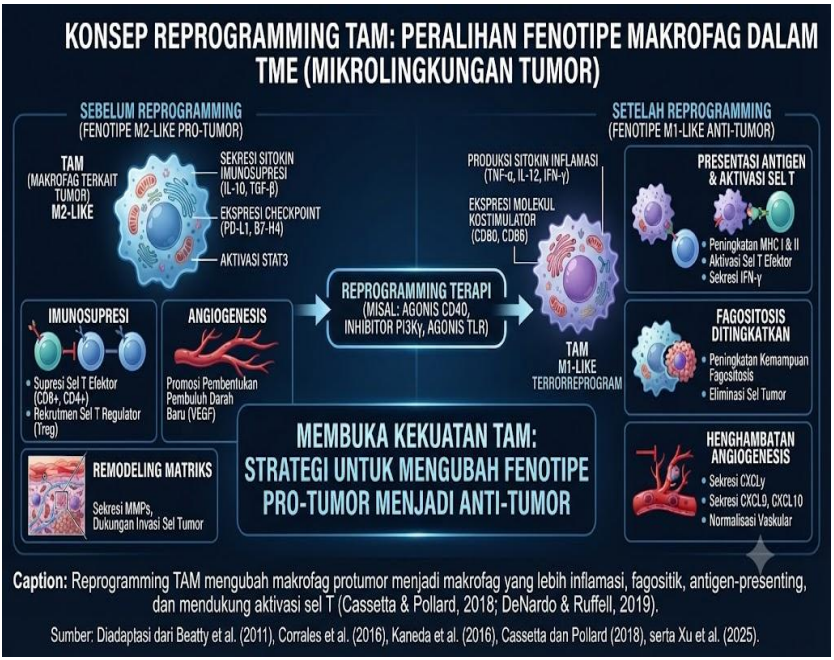
5.3 Reprogramming TAM sebagai Strategi Antitumor

Reprogramming TAM adalah strategi yang bertujuan mengubah TAM protumor menjadi makrofag yang mendukung imunitas antitumor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Pendekatan ini berbeda dari depletion karena tidak menghilangkan seluruh makrofag,

tetapi mengarahkan fungsi TAM ke arah fagositosis, presentasi antigen, produksi sitokin proinflamasi, dan aktivasi sel T (Cassetta & Pollard, 2018). Reprogramming menjadi penting karena sebagian makrofag memiliki potensi antitumor bila mendapat stimulus yang tepat (Murray, 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Tinjauan 2025 menyebutkan bahwa reprogramming TAM ke keadaan antitumor merupakan salah satu konsep penting dalam terapi berbasis TAM modern (Xu *et al*., 2025).

Reprogramming TAM dapat dilakukan melalui aktivasi CD40, TLR, STING, atau inhibisi jalur imunosupresif seperti PI3Kγ (Beatty *et al*., 2011; Kaneda *et al*., 2016; Cassetta & Pollard, 2018). CD40 agonist dapat meningkatkan ekspresi MHC, molekul kostimulator, IL-12, dan fungsi antigen-presenting pada makrofag (Beatty *et al*., 2011). TLR agonist dan STING agonist dapat mengaktifkan NF-κB, IRF, interferon tipe I, dan sitokin proinflamasi yang meningkatkan imunogenisitas tumor (Corrales *et al*., 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Inhibisi PI3Kγ dapat menggeser TAM dari keadaan imunosupresif menuju keadaan yang lebih mendukung aktivasi sel T (Kaneda *et al*., 2016).

Reprogramming lebih sesuai pada tumor dengan TAM tinggi tetapi masih memiliki potensi infiltrasi atau aktivasi sel T (DeNardo & Ruffell, 2019). Pada tumor yang sangat immune-excluded, reprogramming TAM dapat membantu membuka barrier stromal dan meningkatkan presentasi antigen (Beatty *et al*., 2011; DeNardo & Ruffell, 2019). Namun, respons terhadap reprogramming bergantung pada jenis kanker, lokasi TAM, sinyal metabolik, dan terapi yang dikombinasikan (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, reprogramming TAM harus dirancang berdasarkan profil imun tumor, bukan diterapkan secara seragam pada semua pasien (DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: Reprogramming TAM mengubah makrofag protumor menjadi makrofag yang lebih inflamasi, fagositik, antigen-presenting, dan mendukung aktivasi sel T (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).

Sumber: Diadaptasi dari Beatty et al. (2011), Corrales et al. (2016), Kaneda et al. (2016), Cassetta dan Pollard (2018), serta Xu et al. (2025).

Gambar 5. 4 Konsep Reprogramming TAM

Reprogramming TAM mengubah makrofag protumor menjadi makrofag yang lebih inflamasi, fagositik, antigen-presenting, dan mendukung aktivasi sel T (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Beatty *et al*. (2011), Corrales *et al*. (2016), Kaneda *et al*. (2016), Cassetta dan Pollard (2018), serta Xu *et al*. (2025).

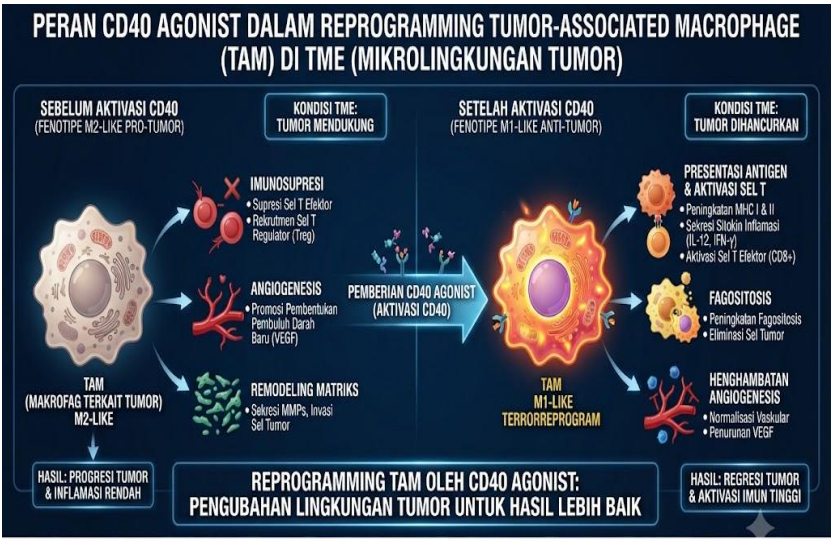
5.4 CD40 Agonist dan Aktivasi Makrofag Antitumor

CD40 adalah reseptor kostimulator yang diekspresikan pada antigen-presenting cells, termasuk makrofag dan sel dendritik (Beatty *et al*., 2011). Aktivasi CD40 dapat meningkatkan presentasi antigen, ekspresi molekul kostimulator, produksi IL-12, dan kemampuan makrofag

untuk mendukung aktivasi sel T (Beatty *et al*., 2011). Dalam kanker, CD40 agonist dapat digunakan untuk memprogram ulang TAM agar lebih bersifat antitumor (Beatty *et al*., 2011; Cassetta & Pollard, 2018). Strategi ini sangat relevan pada tumor dengan stroma padat dan infiltrasi TAM tinggi, seperti pancreatic ductal adenocarcinoma (Beatty *et al*., 2011; DeNardo & Ruffell, 2019).

Studi klasik pada kanker pankreas menunjukkan bahwa agonis CD40 dapat mengubah stroma tumor dan memicu aktivitas antitumor melalui aktivasi makrofag (Beatty *et al*., 2011). Aktivasi CD40 dapat meningkatkan kemampuan makrofag menyerang kompartemen tumor-stroma dan memperbaiki pengenalan imun terhadap tumor (Beatty *et al*., 2011). Pendekatan ini menunjukkan bahwa TAM tidak selalu harus dideplesi, tetapi dapat diubah menjadi sel efektor yang membantu terapi (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, CD40 agonist merupakan contoh kuat dari strategi reprogramming TAM berbasis aktivasi imun bawaan dan adaptif (DeNardo & Ruffell, 2019).

Tantangan terapi CD40 adalah risiko inflamasi sistemik dan toksisitas terkait aktivasi imun (Cassetta & Pollard, 2018). Efek terapi dapat dipengaruhi oleh dosis, jadwal, jenis antibodi, kombinasi obat, dan status imun pasien (DeNardo & Ruffell, 2019). Kombinasi CD40 agonist dengan kemoterapi, checkpoint blockade, atau terapi target dapat meningkatkan efektivitas, tetapi juga memerlukan pengelolaan toksisitas yang cermat (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, CD40 agonist membutuhkan desain klinis yang hati-hati dan biomarker untuk memilih pasien yang paling mungkin mendapat manfaat (Cassetta & Pollard, 2018).



Caption: Aktivasi CD40 meningkatkan fungsi antigen-presenting, kostimulasi, IL-12, dan potensi antitumor TAM, terutama dalam kombinasi dengan terapi lain (Beatty et al., 2011; Cassetta & Pollard, 2018).
Sumber: Diadaptasi dari Beatty et al. (2011), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

Gambar 5. 5 CD40 Agonist dalam Reprogramming TAM

Aktivasi CD40 meningkatkan fungsi antigen-presenting, kostimulasi, IL-12, dan potensi antitumor TAM, terutama dalam kombinasi dengan terapi lain (Beatty *et al*., 2011; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Beatty *et al*. (2011), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

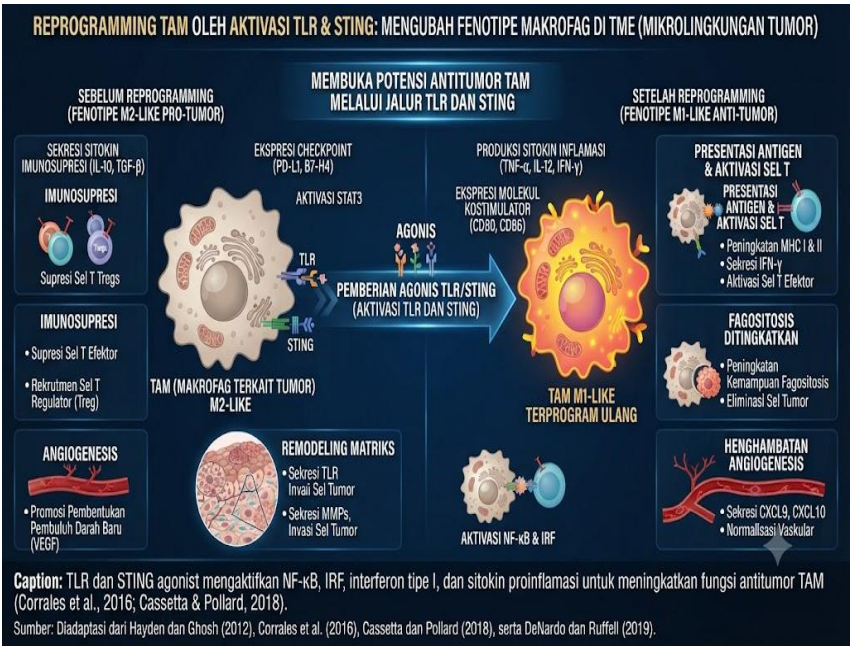
5.5 TLR dan STING Agonist untuk Mengaktifkan Innate Immunity

Toll-like receptor atau TLR adalah reseptor pengenal pola yang dapat mengaktifkan respons imun bawaan melalui NF-κB dan IRF (Hayden & Ghosh, 2012). Aktivasi TLR pada TAM dapat meningkatkan produksi sitokin proinflamasi, chemokine, dan sinyal kostimulator (Cassetta & Pollard, 2018). Dalam terapi kanker, TLR agonist dapat digunakan

untuk menggeser TAM dari fenotip imunosupresif menuju fenotip yang lebih inflamasi (Cassetta & Pollard, 2018). Namun, efek TLR agonist sangat tergantung pada reseptor yang ditargetkan, rute pemberian, dosis, dan kondisi TME (Cassetta & Pollard, 2018).

STING adalah sensor imun bawaan yang mendeteksi DNA sitosolik dan menginduksi interferon tipe I melalui jalur TBK1–IRF3 (Corrales *et al*., 2016). Aktivasi STING dapat meningkatkan presentasi antigen, infiltrasi sel T, dan aktivasi imun antitumor (Corrales *et al*., 2016). Pada TAM, STING agonist dapat mendorong reprogramming ke arah fenotip yang lebih imunostimulatorik (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, STING agonist berpotensi mengubah tumor yang dingin secara imunologis menjadi lebih panas dan responsif terhadap checkpoint blockade (Corrales *et al*., 2016; DeNardo & Ruffell, 2019).

Kombinasi TLR atau STING agonist dengan immune checkpoint blockade menjadi strategi rasional karena aktivasi innate immunity dapat meningkatkan priming dan infiltrasi sel T (Corrales *et al*., 2016; DeNardo & Ruffell, 2019). Namun, aktivasi imun bawaan yang terlalu kuat dapat menimbulkan inflamasi sistemik atau efek samping lokal (Cassetta & Pollard, 2018). Selain itu, respons interferon kronis dapat memicu peningkatan PD-L1 dan mekanisme feedback inhibitor lain (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, terapi TLR/STING harus diseimbangkan antara aktivasi imun dan kontrol toksisitas (Cassetta & Pollard, 2018).



Gambar 5. 6 Aktivasi TLR/STING untuk Reprogramming TAM

TLR dan STING agonist mengaktifkan NF-κB, IRF, interferon tipe I, dan sitokin proinflamasi untuk meningkatkan fungsi antitumor TAM (Corrales *et al*., 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Hayden dan Ghosh (2012), Corrales *et al*. (2016), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

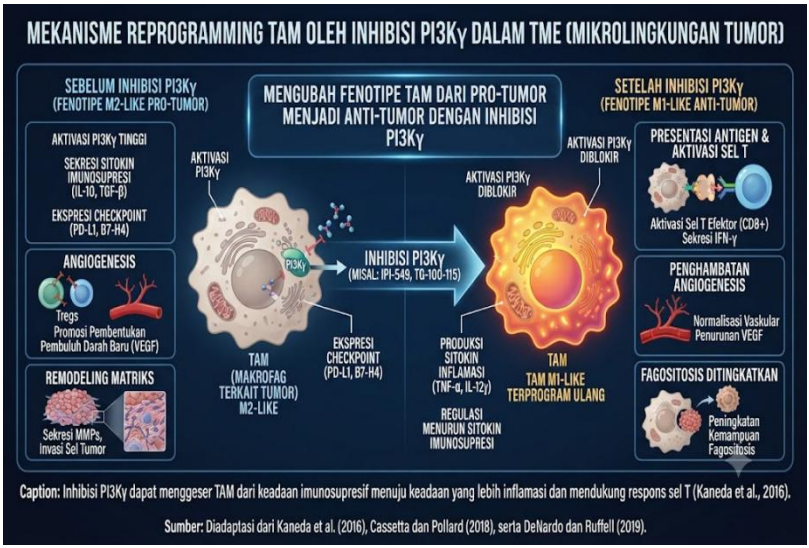
5.6 PI3Kγ Inhibition sebagai Myeloid Immune Checkpoint

PI3Kγ adalah isoform phosphoinositide 3-kinase yang dominan pada sel mieloid dan mengatur migrasi, survival, metabolisme, serta fungsi imunosupresif makrofag (Kaneda *et al*., 2016). Aktivasi PI3Kγ pada TAM dapat

mempertahankan program imunosupresif yang menekan respons sel T antitumor (Kaneda *et al*., 2016). Inhibisi PI3Kγ dapat memprogram ulang TAM dari keadaan imunosupresif menjadi keadaan yang lebih inflamasi dan mendukung aktivasi sel T (Kaneda *et al*., 2016). Oleh karena itu, PI3Kγ sering disebut sebagai myeloid immune checkpoint yang dapat dimodulasi secara terapeutik (Kaneda *et al*., 2016; DeNardo & Ruffell, 2019).

PI3Kγ inhibition dapat menurunkan mediator imunosupresif dan meningkatkan sitokin yang mendukung respons antitumor (Kaneda *et al*., 2016). Dalam model preklinis, penghambatan PI3Kγ dapat meningkatkan respons terhadap checkpoint blockade dengan memperbaiki fungsi sel T di dalam tumor (Kaneda *et al*., 2016). Strategi ini relevan pada tumor yang resisten terhadap checkpoint inhibitor karena dominasi sel mieloid imunosupresif (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, PI3Kγ inhibition dapat digunakan sebagai pendekatan untuk memperbaiki keseimbangan myeloid–T cell dalam TME (Kaneda *et al*., 2016).

Tantangan terapi PI3Kγ adalah kebutuhan selektivitas dan penentuan biomarker pasien yang tepat (DeNardo & Ruffell, 2019). Jalur PI3K memiliki banyak isoform yang berfungsi pada berbagai sel imun dan jaringan, sehingga inhibisi yang tidak selektif dapat menyebabkan efek samping (Kaneda *et al*., 2016). Selain itu, tidak semua tumor bergantung pada PI3Kγ-mediated myeloid suppression (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, profiling TAM dan sel mieloid diperlukan untuk menentukan apakah PI3Kγ inhibition rasional pada pasien tertentu (Ma *et al*., 2022).



Gambar 5. 7 PI3Kγ Inhibition untuk Reprogramming TAM

Inhibisi PI3Kγ dapat menggeser TAM dari keadaan imunosupresif menuju keadaan yang lebih inflamasi dan mendukung respons sel T (Kaneda *et al*., 2016). Sumber: Diadaptasi dari Kaneda *et al*. (2016), Cassetta dan Pollard (2018), serta DeNardo dan Ruffell (2019).

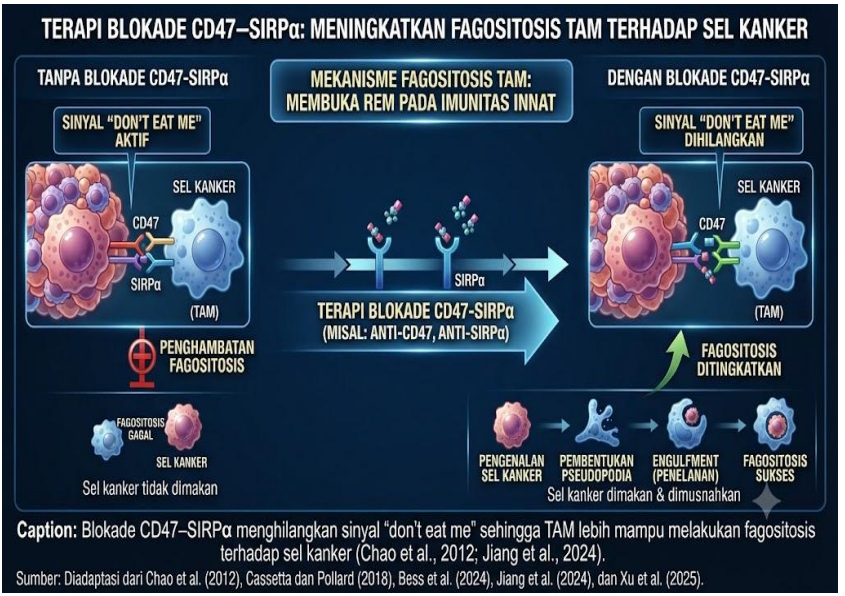
5.7 Blokade CD47–SIRPα dan Peningkatan Fagositosis Sel Kanker

CD47 adalah protein permukaan yang dapat diekspresikan oleh sel kanker untuk mengirim sinyal anti-fagositosis melalui SIRPα pada makrofag (Chao *et al*., 2012). Interaksi CD47–SIRPα dikenal sebagai sinyal "don't eat me" karena menghambat makrofag menelan sel tumor (Chao *et al*., 2012). Blokade jalur ini bertujuan membebaskan kemampuan fagositosis makrofag terhadap sel kanker (Chao *et al*., 2012; Cassetta & Pollard, 2018). Tinjauan 2024 menekankan bahwa CD47 memiliki peran fisiologis dan

terapeutik penting dalam kanker, termasuk melalui pengaruhnya terhadap tumor microenvironment (Bess *et al*., 2024).

Terapi anti-CD47 atau anti-SIRPα dapat meningkatkan antibody-dependent cellular phagocytosis, terutama bila dikombinasikan dengan antibodi antitumor yang memberi sinyal "eat me" melalui Fc receptor (Cassetta & Pollard, 2018). Strategi ini relevan untuk kanker hematologi dan tumor padat, tetapi keberhasilannya bergantung pada keseimbangan sinyal "eat me" dan "don't eat me" (Chao *et al*., 2012). Studi dan tinjauan terbaru menunjukkan bahwa blokade CD47/SIRPα masih menjanjikan, tetapi pengembangan klinisnya menghadapi tantangan terkait toksisitas, selektivitas, dan efektivitas kombinasi (Jiang *et al*., 2024).

Tantangan utama terapi CD47 adalah ekspresi CD47 pada sel normal seperti eritrosit dan trombosit (Chao *et al*., 2012). Karena itu, terapi yang menargetkan CD47 dapat menimbulkan risiko anemia, trombositopenia, atau toksisitas hematologis lain (Chao *et al*., 2012; Jiang *et al*., 2024). Pendekatan alternatif adalah menargetkan SIRPα atau menggunakan desain antibodi yang lebih selektif terhadap sel tumor (Jiang *et al*., 2024). Selain itu, TAM yang sangat imunosupresif mungkin perlu direprogram agar fagositosis yang dipulihkan benar-benar menghasilkan respons antitumor efektif (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).



Gambar 5. 8 Terapi Blokade CD47–SIRPα

Blokade CD47–SIRPα menghilangkan sinyal "don't eat me" sehingga TAM lebih mampu melakukan fagositosis terhadap sel kanker (Chao *et al*., 2012; Jiang *et al*., 2024). Sumber: Diadaptasi dari Chao *et al*. (2012), Cassetta dan Pollard (2018), Bess *et al*. (2024), Jiang *et al*. (2024), dan Xu *et al*. (2025).

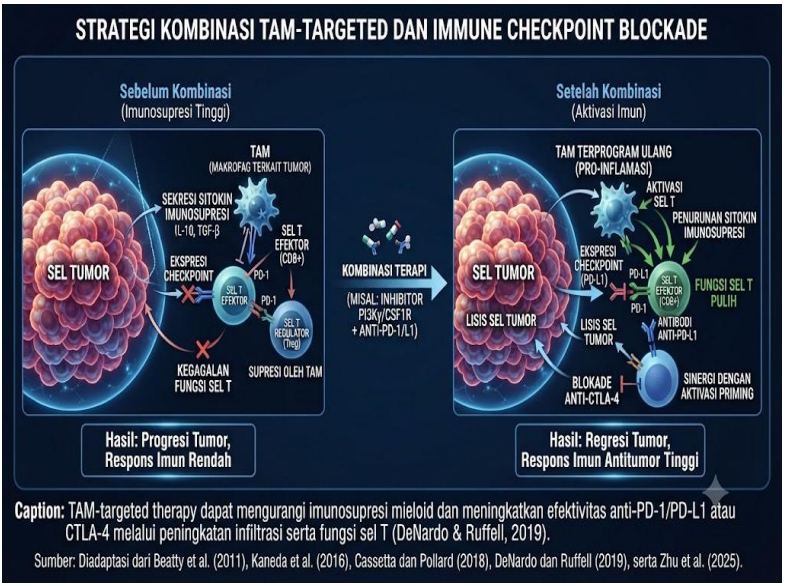
5.8 Kombinasi TAM-Targeted Therapy dengan Immune Checkpoint Blockade

Immune checkpoint blockade seperti anti-PD-1, anti-PD-L1, dan anti-CTLA-4 bekerja terutama dengan memulihkan fungsi sel T antitumor (DeNardo & Ruffell, 2019). Namun, respons terhadap checkpoint inhibitor dapat terhambat bila TME didominasi TAM imunosupresif yang menekan infiltrasi dan fungsi sel T (DeNardo & Ruffell, 2019). TAM dapat menekan sel T melalui PD-L1, IL-10, TGF-β, ARG1, IDO, Treg

recruitment, dan barrier stromal (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, mengombinasikan checkpoint blockade dengan terapi TAM merupakan strategi rasional untuk mengatasi resistansi imunoterapi (DeNardo & Ruffell, 2019).

Terapi TAM dapat meningkatkan efektivitas checkpoint blockade melalui beberapa mekanisme (Cassetta & Pollard, 2018). CSF1R blockade dapat mengurangi populasi TAM imunosupresif dan meningkatkan infiltrasi sel T dalam beberapa konteks (DeNardo & Ruffell, 2019; Zhu *et al*., 2025). PI3Kγ inhibition dapat memprogram ulang TAM sehingga sel T lebih aktif (Kaneda *et al*., 2016). CD40, TLR, dan STING agonist dapat meningkatkan presentasi antigen dan produksi chemokine yang menarik sel T (Beatty *et al*., 2011; Corrales *et al*., 2016). Dengan demikian, terapi TAM dapat mengubah ekosistem tumor agar lebih kompatibel dengan checkpoint blockade (DeNardo & Ruffell, 2019).

Kombinasi terapi tetap memiliki tantangan klinis (Cassetta & Pollard, 2018). Aktivasi imun yang berlebihan dapat meningkatkan toksisitas, sedangkan depletion TAM yang terlalu luas dapat menghilangkan makrofag protektif (Cassetta & Pollard, 2018). Selain itu, tidak semua tumor memiliki ketergantungan yang sama terhadap TAM, sehingga biomarker diperlukan untuk memilih pasien (Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, kombinasi TAM-targeted therapy dan checkpoint blockade perlu dikembangkan dengan stratifikasi pasien berdasarkan profil myeloid, infiltrasi sel T, dan signature imunosupresif (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022).



Gambar 5. 9 Kombinasi Terapi TAM dengan immune checkpoint blockade

TAM-targeted therapy dapat mengurangi imunosupresi mieloid dan meningkatkan efektivitas anti-PD-1/PD-L1 atau anti-CTLA-4 melalui peningkatan infiltrasi serta fungsi sel T (DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Beatty *et al*. (2011), Kaneda *et al*. (2016), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Zhu *et al*. (2025).

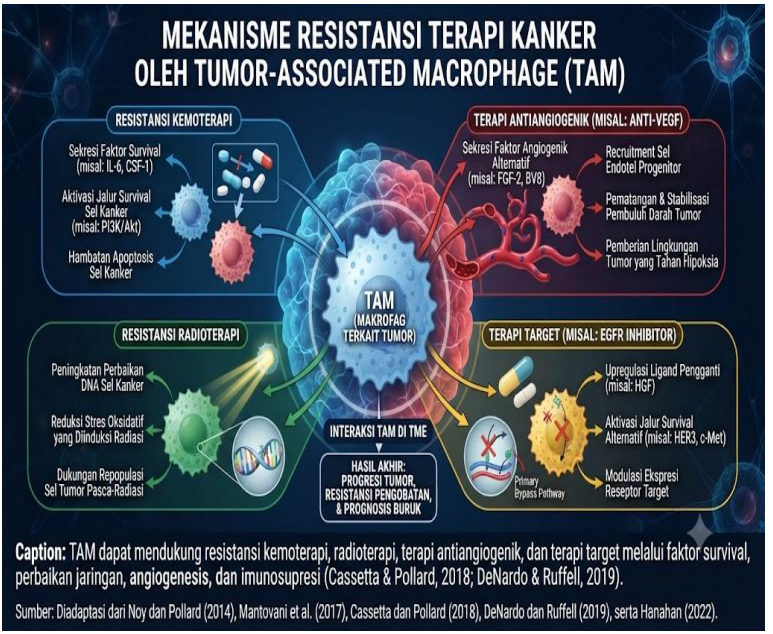
5.9 TAM dan Resistansi Kemoterapi, Radioterapi, serta Terapi Target

TAM dapat berkontribusi terhadap resistansi kemoterapi melalui produksi faktor survival, sitokin, growth factor, dan mediator perbaikan jaringan yang membantu sel kanker bertahan dari stres terapi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Kemoterapi juga dapat memicu kematian sel dan inflamasi yang menarik monosit baru ke

tumor (Noy & Pollard, 2014). Monosit yang direkrut dapat berdiferensiasi menjadi TAM yang mendukung pemulihan tumor setelah terapi (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, terapi TAM dapat meningkatkan efektivitas kemoterapi dengan mengurangi mekanisme protektif TME (DeNardo & Ruffell, 2019).

TAM juga dapat memengaruhi respons radioterapi (Cassetta & Pollard, 2018). Radiasi dapat mengubah TME, meningkatkan pelepasan antigen tumor, dan mengaktivasi respons imun, tetapi juga dapat menarik sel mieloid yang memperkuat perbaikan jaringan dan imunosupresi (Cassetta & Pollard, 2018). Reprogramming TAM setelah radioterapi dapat membantu menggeser respons jaringan dari perbaikan protumor menuju aktivasi antitumor (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, kombinasi radioterapi dengan modulasi TAM berpotensi meningkatkan efek abscopal dan respons imun sistemik (DeNardo & Ruffell, 2019).

Terapi target seperti antiangiogenik atau tyrosine kinase inhibitor juga dapat dipengaruhi oleh TAM (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). TAM dapat menghasilkan VEGF, MMP, dan mediator angiogenik yang membantu tumor mengatasi tekanan antiangiogenik (Mantovani *et al*., 2017). TAM juga dapat berinteraksi dengan cancer-associated fibroblast dan endotel untuk mempertahankan barrier stromal serta vaskularisasi abnormal (Cassetta & Pollard, 2018). Karena itu, targeting TAM dapat menjadi strategi untuk mengurangi resistansi terhadap terapi target tertentu (DeNardo & Ruffell, 2019).



Gambar 5. 10 TAM dalam Resistansi Terapi Kanker

TAM dapat mendukung resistansi kemoterapi, radioterapi, terapi antiangiogenik, dan terapi target melalui faktor survival, perbaikan jaringan, angiogenesis, dan imunosupresi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Hanahan (2022).

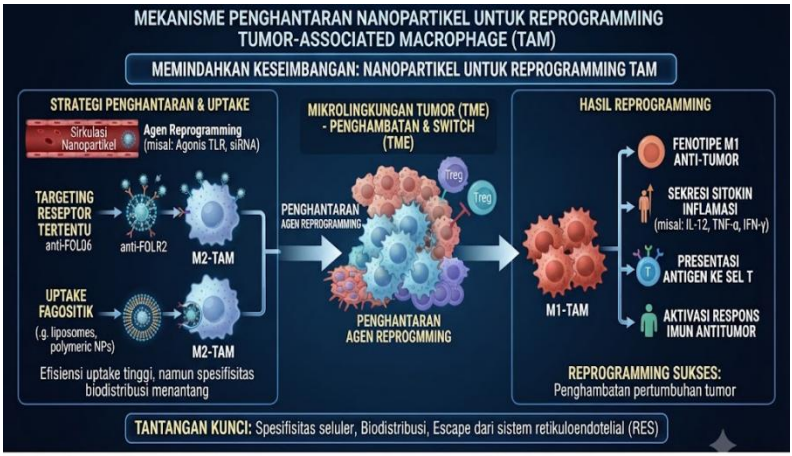
5.10 Nanopartikel dan Sistem Penghantaran Obat untuk Menargetkan TAM

Nanopartikel menjadi pendekatan menarik untuk menargetkan TAM karena makrofag secara alami memiliki kemampuan fagositosis dan uptake partikel (Cassetta & Pollard, 2018). Sistem nanopartikel dapat dirancang untuk

mengantarkan obat, siRNA, agonis imun, inhibitor metabolik, atau agen reprogramming langsung ke TAM (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Pendekatan ini dapat meningkatkan konsentrasi obat pada TME dan mengurangi efek samping sistemik dibandingkan pemberian obat bebas (Cassetta & Pollard, 2018). Karena TAM berada dalam stroma tumor dan area hipoksik, delivery system dapat membantu mencapai kompartemen tumor yang sulit dijangkau (Hanahan, 2022).

Nanopartikel dapat menargetkan reseptor yang diekspresikan oleh TAM, seperti mannose receptor CD206, scavenger receptor, folate receptor beta, atau marker spesifik lain dalam konteks tertentu (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Obat yang dikemas dapat berupa TLR agonist, STING agonist, PI3Kγ inhibitor, siRNA terhadap gen imunosupresif, atau agen metabolik yang mengubah fenotip TAM (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, nanopartikel dapat digunakan untuk reprogramming TAM daripada sekadar membunuh makrofag (DeNardo & Ruffell, 2019). Pendekatan ini sesuai dengan konsep terapi presisi yang menargetkan subpopulasi TAM tertentu (Ma *et al*., 2022).

Tantangan nanopartikel adalah heterogenitas TAM, biodistribusi, toksisitas, clearance oleh sistem retikuloendotelial, dan perbedaan model hewan dengan manusia (Cassetta & Pollard, 2018). Nanopartikel yang efektif pada model preklinis belum tentu mencapai distribusi yang sama pada tumor manusia (Cassetta & Pollard, 2018). Selain itu, makrofag normal di hati, limpa, dan paru juga dapat mengambil nanopartikel, sehingga spesifisitas tumor perlu ditingkatkan (Ginhoux & Guilliams, 2016). Oleh karena itu, desain nanopartikel TAM harus mempertimbangkan target reseptor, ukuran, muatan, stabilitas, dan konteks organ (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).



Caption: Nanopartikel dapat menghantarkan agen reprogramming ke TAM melalui uptake fagositik atau target reseptor tertentu, tetapi spesifisitas dan biodistribusi tetap menjadi tantangan (Cassetta & Pollard, 2018; Ma et al., 2022).
Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Hanahan (2022), dan Ma et al. (2022).

Gambar 5. 11 Nanopartikel untuk Reprogramming TAM

Nanopartikel dapat menghantarkan agen reprogramming ke TAM melalui uptake fagositik atau target reseptor tertentu, tetapi spesifisitas dan biodistribusi tetap menjadi tantangan (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Hanahan (2022), dan Ma *et al*. (2022).

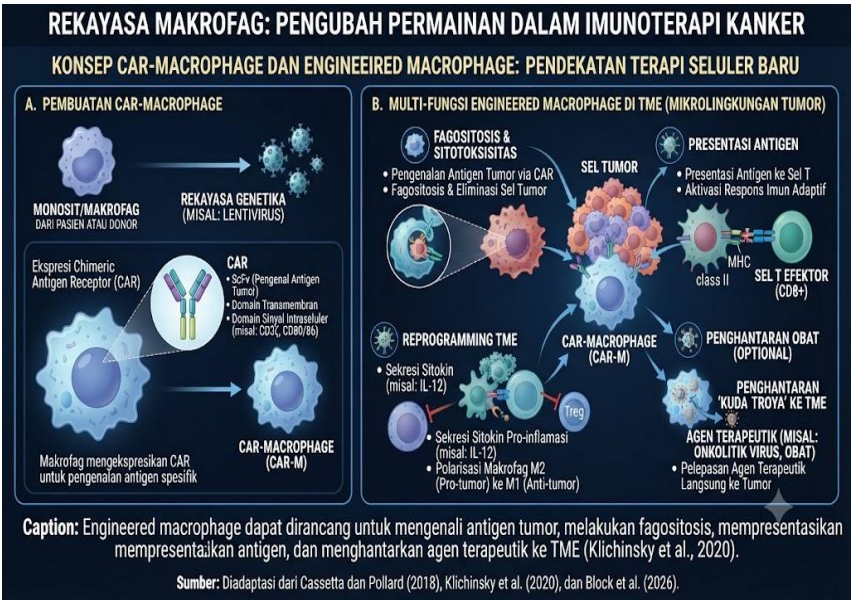
5.11 Engineered Macrophage dan CAR-Macrophage

Engineered macrophage adalah pendekatan terapi yang memodifikasi makrofag agar mampu mengenali, menyerang, atau mengubah lingkungan tumor (Klichinsky *et al*., 2020). Salah satu bentuknya adalah chimeric antigen receptor macrophage atau CAR-macrophage yang dirancang untuk mengenali antigen tumor melalui reseptor buatan (Klichinsky *et al*., 2020). Berbeda dari CAR-T cell, CAR-macrophage

memiliki potensi fagositosis, presentasi antigen, produksi sitokin, dan penetrasi ke tumor padat (Klichinsky *et al*., 2020). Pendekatan ini menarik karena makrofag secara alami dapat masuk ke jaringan tumor dan berinteraksi dengan kompartemen stroma (Cassetta & Pollard, 2018).

CAR-macrophage dapat membunuh sel tumor melalui fagositosis dan sekaligus memicu aktivasi sel T melalui presentasi antigen (Klichinsky *et al*., 2020). Engineered macrophage juga dapat dirancang untuk membawa sitokin, enzim, nanopartikel, atau agen reprogramming ke TME (Klichinsky *et al*., 2020). Tinjauan terbaru mengenai engineered macrophages menekankan potensi strategi genetik seperti CAR dan strategi non-genetik seperti "Trojan horse" atau "backpacking" untuk menghantarkan terapi serta mengubah TME imunosupresif (Block *et al*., 2026). Dengan demikian, engineered macrophage menggabungkan cell therapy dan immunomodulation (Klichinsky *et al*., 2020).

Tantangan CAR-macrophage mencakup produksi sel, stabilitas fenotip, ekspansi, trafficking ke tumor, keamanan, dan kontrol inflamasi (Klichinsky *et al*., 2020). Makrofag dapat berubah fenotip setelah masuk ke TME yang imunosupresif, sehingga desain rekayasa harus mempertahankan fungsi antitumor di lingkungan tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Selain itu, antigen tumor yang ditargetkan harus cukup spesifik untuk mengurangi risiko off-tumor toxicity (Klichinsky *et al*., 2020). Oleh karena itu, CAR-macrophage masih memerlukan pengembangan teknologi dan validasi klinis yang kuat (Klichinsky *et al*., 2020).



Gambar 5. 12 Konsep CAR-Macrophage dan Engineered Macrophage

Engineered macrophage dapat dirancang untuk mengenali antigen tumor, melakukan fagositosis, mempresentasikan antigen, dan menghantarkan agen terapeutik ke TME (Klichinsky *et al*., 2020). Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), Klichinsky *et al*. (2020), dan Block *et al*. (2026).

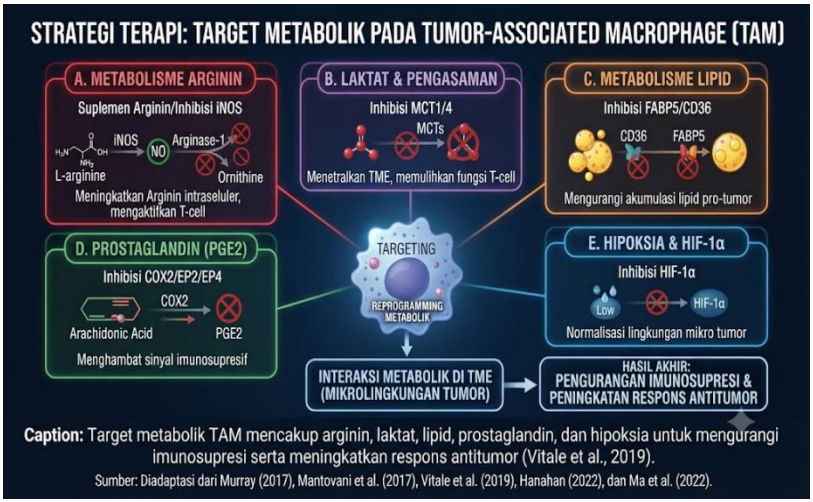
5.12 Targeting TAM Metabolism

Metabolisme TAM menjadi target terapi karena TAM diprogram oleh hipoksia, laktat, asidosis, arginin, lipid, dan sinyal nutrien dalam tumor (Vitale *et al*., 2019). TAM imunosupresif sering berkaitan dengan metabolisme arginin melalui ARG1, metabolisme lipid, dan adaptasi terhadap laktat (Murray, 2017; Vitale *et al*., 2019). Targeting

metabolisme dapat bertujuan mengurangi imunosupresi, meningkatkan fungsi sel T, atau memprogram ulang TAM (Vitale *et al*., 2019). Pendekatan ini relevan karena metabolisme tumor dan imunitas saling mengatur dalam TME (Hanahan, 2022).

Target metabolik potensial mencakup ARG1, IDO, LDHA, monocarboxylate transporter, fatty acid oxidation, dan jalur prostaglandin (Vitale *et al*., 2019). Penghambatan ARG1 dapat meningkatkan ketersediaan arginin bagi sel T dan mengurangi imunosupresi TAM dalam konteks tertentu (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). Targeting laktat atau transport laktat dapat mengurangi program proangiogenik dan imunosupresif TAM (Vitale *et al*., 2019). Targeting metabolisme lipid dapat memengaruhi subset TREM2+ atau lipid-associated TAM dalam beberapa konteks kanker (Ma *et al*., 2022).

Tantangan targeting metabolisme TAM adalah bahwa jalur metabolik juga penting untuk sel normal dan sel imun efektor (Vitale *et al*., 2019). Misalnya, glikolisis dibutuhkan oleh sel T aktif, sedangkan fatty acid metabolism berperan pada beberapa sel imun regulatori dan jaringan normal (Vitale *et al*., 2019). Oleh karena itu, terapi metabolik harus diarahkan pada konteks TME dan subpopulasi sel yang tepat (Ma *et al*., 2022). Kombinasi metabolisme TAM dengan checkpoint blockade atau reprogramming dapat menjadi strategi yang lebih selektif dan efektif (DeNardo & Ruffell, 2019).



Gambar 5. 13 Target Metabolik pada TAM

Target metabolik TAM mencakup arginin, laktat, lipid, prostaglandin, dan hipoksia untuk mengurangi imunosupresi serta meningkatkan respons antitumor (Vitale *et al*., 2019). Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Mantovani *et al*. (2017), Vitale *et al*. (2019), Hanahan (2022), dan Ma *et al*. (2022).

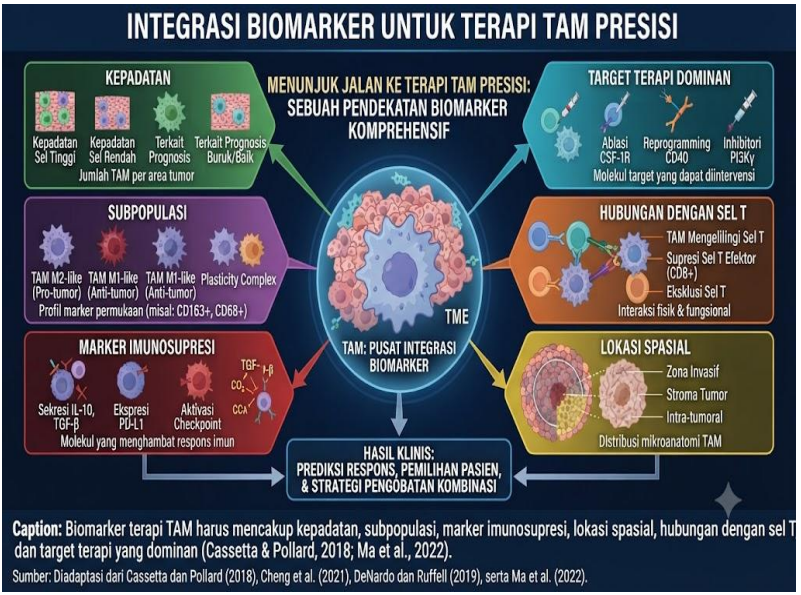
5.13 Biomarker untuk Memilih Pasien dalam Terapi TAM

Biomarker sangat penting dalam terapi TAM karena tidak semua tumor bergantung pada TAM dan tidak semua TAM bersifat protumor (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Biomarker sederhana seperti kepadatan CD68+ macrophage tidak cukup untuk menentukan terapi karena CD68 tidak membedakan fungsi TAM (Cassetta & Pollard, 2018). Marker seperti CD163, CD206, TREM2, SPP1, C1Q, MARCO, FOLR2, PD-L1, dan ARG1 dapat memberikan informasi tambahan, tetapi tetap harus ditafsirkan dalam

konteks tumor (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, biomarker TAM ideal harus menggabungkan marker protein, signature transkriptomik, lokasi spasial, dan hubungan dengan sel T (Ma *et al*., 2022).

Single-cell RNA sequencing dapat membantu menemukan subpopulasi TAM yang dominan pada tumor pasien (Cheng *et al*., 2021). Spatial transcriptomics dapat menunjukkan apakah TAM berada di invasive margin, stroma, perivaskular, atau dekat sel T (Ma *et al*., 2022). Multiplex immunofluorescence dapat memvalidasi marker TAM dan hubungan spasialnya dengan CD8+ T cell, Treg, CAF, dan endotel (Ma *et al*., 2022). Kombinasi metode ini dapat membantu menentukan apakah pasien lebih cocok untuk CSF1R blockade, CCR2 blockade, reprogramming, CD47–SIRPα blockade, atau kombinasi checkpoint inhibitor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).

Biomarker juga harus memprediksi risiko toksisitas dan respons terapi (DeNardo & Ruffell, 2019). Pada terapi CD47, ekspresi CD47 pada sel normal dan risiko hematologis harus dipertimbangkan (Chao *et al*., 2012). Pada CSF1R blockade, komposisi makrofag residen dan monocyte-derived TAM dapat memengaruhi manfaat serta risiko (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, biomarker terapi TAM harus bersifat fungsional dan klinis, bukan hanya deskriptif (Ma *et al*., 2022).



Gambar 5. 14 Biomarker untuk terapi TAM Presisi

Biomarker terapi TAM harus mencakup kepadatan, subpopulasi, marker imunosupresi, lokasi spasial, hubungan dengan sel T, dan target terapi yang dominan (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Ma *et al*. (2022).

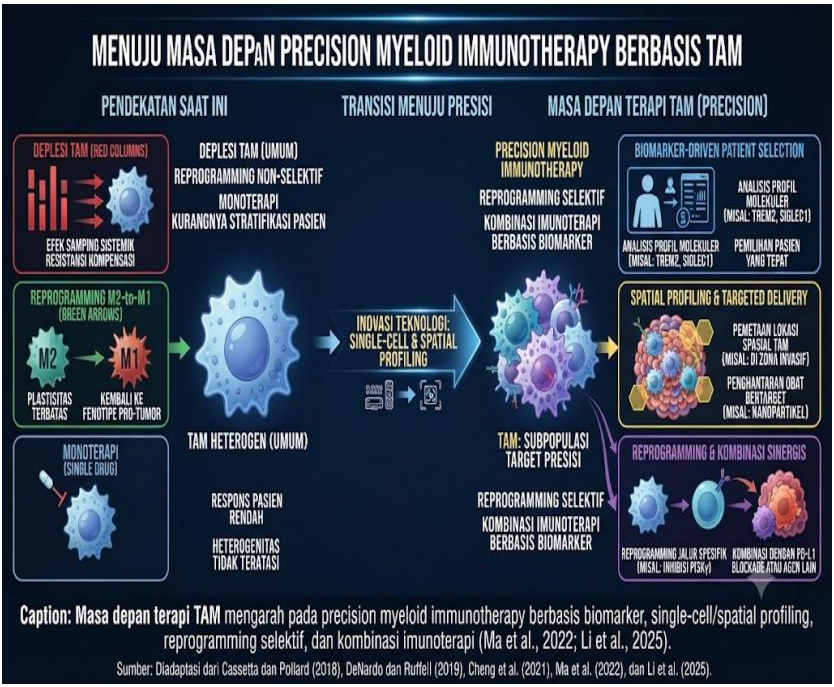
5.14 Tantangan Klinis dan Masa Depan Terapi TAM

Tantangan utama terapi TAM adalah heterogenitas dan plasticity makrofag dalam tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Subpopulasi TAM yang berbeda dapat memiliki fungsi yang berbeda, sehingga terapi yang efektif pada satu subpopulasi belum tentu efektif pada subpopulasi lain (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). TAM juga dapat berubah setelah terapi karena tekanan seleksi, perubahan metabolisme, atau

kompensasi jalur sinyal (Cassetta & Pollard, 2018). Tinjauan terbaru menekankan bahwa kompleksitas dan diversitas TAM menjadi tantangan besar dalam pengembangan obat anti-TAM, sehingga teknologi single-cell omics menjadi penting untuk mengidentifikasi peluang terapi (Li *et al*., 2025).

Tantangan kedua adalah keamanan terapi (Cassetta & Pollard, 2018). Makrofag normal berperan dalam homeostasis jaringan, pertahanan infeksi, perbaikan jaringan, dan pembersihan debris (Murray & Wynn, 2011). Terapi yang menghilangkan makrofag secara luas dapat mengganggu fungsi normal tersebut (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, terapi masa depan harus lebih selektif terhadap TAM protumor atau menggunakan pendekatan reprogramming daripada depletion luas (DeNardo & Ruffell, 2019).

Masa depan terapi TAM kemungkinan akan menggabungkan profil single-cell, spatial transcriptomics, biomarker protein, dan data klinis untuk memilih terapi yang tepat (Ma *et al*., 2022). Strategi kombinasi akan menjadi lebih penting karena TAM berinteraksi dengan sel T, CAF, endotel, metabolit, dan checkpoint imun (DeNardo & Ruffell, 2019). Kombinasi yang mungkin mencakup CSF1R inhibitor dengan checkpoint inhibitor, CCR2 blockade dengan kemoterapi, CD40 agonist dengan kemoterapi, PI3Kγ inhibitor dengan anti-PD-1, atau CD47 blockade dengan antibodi terapeutik (Beatty *et al*., 2011; Chao *et al*., 2012; Kaneda *et al*., 2016; DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, terapi TAM masa depan akan bergerak menuju precision myeloid immunotherapy (Ma *et al*., 2022).



Gambar 5. 15 Masa Depan Terapi TAM

Masa depan terapi TAM mengarah pada precision myeloid immunotherapy berbasis biomarker, single-cell/spatial profiling, reprogramming selektif, dan kombinasi imunoterapi (Ma *et al*., 2022; Li *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), dan Li *et al*. (2025).

TAM merupakan target terapi kanker yang penting karena berperan dalam imunosupresi, angiogenesis, invasi, metastasis, dan resistansi terapi (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Strategi terapi TAM mencakup penghambatan rekrutmen monosit melalui CCL2–CCR2, penghambatan survival melalui CSF1–CSF1R, reprogramming melalui CD40/TLR/STING/PI3Kγ,

peningkatan fagositosis melalui CD47–SIRPα, targeting metabolisme, nanopartikel, dan engineered macrophage (Beatty *et al*., 2011; Chao *et al*., 2012; Kaneda *et al*., 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Terapi TAM paling rasional digunakan sebagai bagian dari kombinasi dengan checkpoint inhibitor, kemoterapi, radioterapi, antiangiogenik, atau terapi target lain (DeNardo & Ruffell, 2019).

Keberhasilan terapi TAM sangat bergantung pada pemahaman heterogenitas, plasticity, asal-usul, lokasi spasial, dan subpopulasi TAM yang dominan pada tumor pasien (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Pendekatan depletion luas dapat berisiko mengganggu makrofag normal, sehingga reprogramming selektif dan terapi berbasis biomarker menjadi arah yang lebih presisi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Single-cell omics, spatial transcriptomics, multiplex imaging, dan biomarker fungsional akan menjadi alat penting untuk memilih pasien dan memantau respons terapi TAM (Ma *et al*., 2022; Li *et al*., 2025). Dengan demikian, terapi TAM merupakan salah satu fondasi penting dalam pengembangan imunoterapi kanker generasi berikutnya (DeNardo & Ruffell, 2019; Xu *et al*., 2025).

DAFTAR PUSTAKA

Beatty, G. L., Chiorean, E. G., Fishman, M. P., Saboury, B., Teitelbaum, U. R., Sun, W., Huhn, R. D., Song, W., Li, D., Sharp, L. L., Torigian, D. A., O'Dwyer, P. J., & Vonderheide, R. H. (2011). CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science, 331*(6024), 1612–1616.

Bess, S. N., *et al*. (2024). The physiological and therapeutic role of CD47 in cancer. *Review Article*.

Block, A., *et al*. (2026). Engineering macrophages for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Bioengineering*.

Cassetta, L., & Pollard, J. W. (2018). Targeting macrophages: Therapeutic approaches in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery, 17*(12), 887–904.

Chao, M. P., Weissman, I. L., & Majeti, R. (2012). The CD47–SIRPα pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications. *Current Opinion in Immunology, 24*(2), 225–232.

Cheng, S., Li, Z., Gao, R., Xing, B., Gao, Y., Yang, Y., Qin, S., Zhang, L., Ouyang, H., Du, P., Jiang, L., Zhang, B., Yang, Y., Wang, X., Ren, X., Bei, J. X., Hu, X., Bu, Z., Ji, J., & Zhang, Z. (2021). A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell, 184*(3), 792–809.e23.

Corrales, L., McWhirter, S. M., Dubensky, T. W., & Gajewski, T. F. (2016). The host STING pathway at the interface of cancer and immunity. *Journal of Clinical Investigation, 126*(7), 2404–2411.

DeNardo, D. G., & Ruffell, B. (2019). Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology, 19*(6), 369–382.

Ginhoux, F., & Guilliams, M. (2016). Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity, 44*(3), 439–449.

Gomes Alves Martins, R., *et al*. (2025). Therapeutic targeting of tumour-associated macrophage recruitment and the CCR2/CCL2 axis. *Immunotherapy Advances*.

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery, 12*(1), 31–46.

Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2012). NF-κB, the first quarter-century: Remarkable progress and outstanding questions. *Genes & Development, 26*(3), 203–234.

Jiang, C., *et al*. (2024). Targeting the CD47/SIRPα pathway in malignancies: Progress and challenges. *Frontiers in Oncology*.

Kaneda, M. M., Messer, K. S., Ralainirina, N., Li, H., Leem, C. J., Gorjestani, S., Woo, G., Nguyen, A. V., Figueiredo, C. C., Foubert, P., Schmid, M. C., Pink, M., Winkler, D. G., Rausch, M., Palombella, V. J., Kutok, J., McGovern, K., Frazer, K. A., Wu, X., ... Varner, J. A. (2016). PI3Kγ is a molecular switch that controls immune suppression. *Nature, 539*(7629), 437–442.

Klichinsky, M., Ruella, M., Shestova, O., Lu, X. M., Best, A., Zeeman, M., Schmierer, M., Gabrusiewicz, K., Anderson, N. R., Petty, N. E., Cummins, K. D., Shen, F., Shan, X., Veliz, K., Blouch, K., Yashiro-Ohtani, Y., Kenderian, S. S., Kim, M. Y., O'Connor, R. S., ... Gill, S. (2020). Human chimeric antigen receptor macrophages for cancer immunotherapy. *Nature Biotechnology, 38*(8), 947–953.

Li, A. Q., *et al*. (2025). Understanding the complexity of tumor-associated macrophages and drug development. *Cancer Letters / Review Article*.

Ma, R. Y., Black, A., & Qian, B. Z. (2022). Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single-cell omics. *Trends in Immunology, 43*(7), 546–563.

Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L., & Allavena, P. (2017). Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology, 14*(7), 399–416.

Murray, P. J. (2017). Macrophage polarization. *Annual Review of Physiology, 79*, 541–566.

Murray, P. J., & Wynn, T. A. (2011). Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature Reviews Immunology, 11*(11), 723–737.

Noy, R., & Pollard, J. W. (2014). Tumor-associated macrophages: From mechanisms to therapy. *Immunity, 41*(1), 49–61.

Rosenbaum, E., *et al*. (2025). A phase I study of the CSF1R inhibitor vimseltinib in patients with advanced solid tumors. *ESMO Open*.

Vitale, I., Manic, G., Coussens, L. M., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2019). Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment. *Cell Metabolism, 30*(1), 36–50.

Wang, Q., *et al*. (2024). Targeting the CSF1/CSF1R signaling pathway in cancer. *Frontiers in Immunology*.

Xu, J., *et al*. (2025). Dual roles and therapeutic targeting of tumor-associated macrophages. *Signal Transduction and Targeted Therapy*.

Zhu, R., *et al*. (2025). The role of tumor-associated macrophages in lung cancer. *Frontiers in Immunology*.

BAB 6

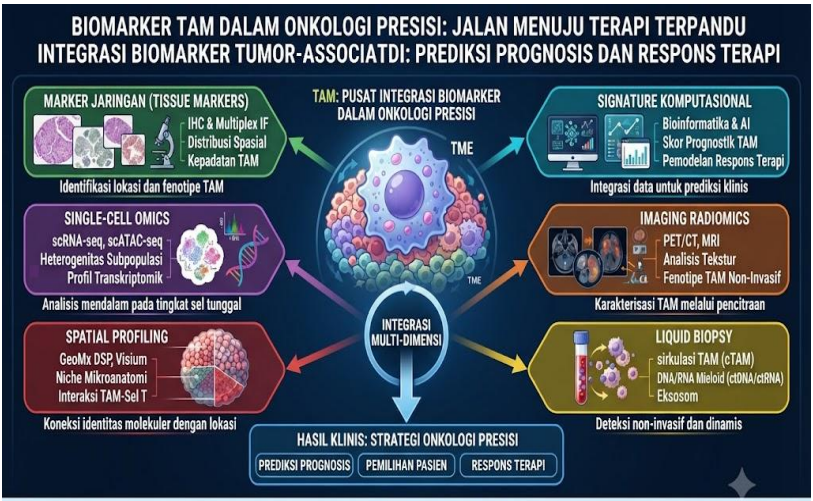
TAM SEBAGAI BIOMARKER PROGNOSTIK, PREDIKTIF, DAN STRATIFIKASI PASIEN DALAM ONKOLOGI PRESISI

Tumor-associated macrophage atau TAM memiliki potensi sebagai biomarker kanker karena kepadatan, fenotip, lokasi, dan interaksinya dengan sel imun lain dapat mencerminkan keadaan tumor microenvironment (TME) (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Biomarker TAM dapat bersifat prognostik bila berkaitan dengan luaran klinis seperti survival, metastasis, kekambuhan, atau progresi penyakit (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). Biomarker TAM dapat bersifat prediktif bila membantu memperkirakan respons pasien terhadap terapi tertentu seperti immune checkpoint blockade, kemoterapi, antiangiogenik, terapi target, atau TAM-targeted therapy (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022). Pendekatan modern menekankan bahwa biomarker TAM tidak cukup hanya menilai jumlah makrofag total, tetapi harus mempertimbangkan subpopulasi, fungsi, dan posisi spasial TAM (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022).

Marker konvensional seperti CD68, CD163, dan CD206 masih banyak digunakan dalam penelitian histopatologi TAM (Cassetta & Pollard, 2018). CD68 umumnya digunakan untuk mendeteksi makrofag total, sedangkan CD163 dan CD206 sering digunakan untuk memperkirakan TAM M2-like atau

immunosuppressive-skewed macrophage (Mantovani *et al*., 2017; Rakina *et al*., 2024). Namun, marker tersebut memiliki keterbatasan karena TAM manusia sangat heterogen dan tidak dapat dipetakan secara lengkap melalui satu atau dua marker (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021). Tinjauan tahun 2024 menyatakan bahwa CD206 dan CD163 merupakan marker populer untuk M2-skewed TAM dan sering dikaitkan dengan metastasis serta luaran penyakit yang buruk dalam berbagai kanker, tetapi interpretasinya tetap memerlukan konteks biologis dan metode yang tepat.

Kemajuan single-cell omics, spatial transcriptomics, spatial proteomics, dan liquid biopsy membuka peluang untuk mengembangkan biomarker TAM yang lebih presisi (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Integrasi spatial omics dan single-cell omics kini digunakan untuk menemukan biomarker imunoterapi dengan mempertimbangkan heterogenitas tumor, immune evasion, dan dinamika TME (Zhang *et al*., 2025). Selain itu, extracellular vesicles atau EVs menjadi kandidat biomarker liquid biopsy karena membawa DNA, RNA, protein, dan molekul lain yang dapat merefleksikan keadaan sel asal serta ekosistem tumor (Assunção *et al*., 2025). Dengan demikian, biomarker TAM masa depan kemungkinan akan menggabungkan jaringan, darah, omics, imaging, dan analisis komputasional untuk stratifikasi pasien yang lebih akurat (Ma *et al*., 2022; Zhang *et al*., 2025).



Caption: Biomarker TAM dapat berasal dari marker jaringan, single-cell omics, spatial profiling, liquid biopsy, imaging, dan signature komputasional untuk memprediksi prognosis serta respons terapi (Cassetta & Pollard, 2018; Ma et al., 2022).

Sumber: Diadaptasi dari Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng et al. (2021), Ma et al. (2022), Rakina et al. (2024), dan Zhang et al. (2025).

Gambar 6. 1 Konsep Biomarker TAM dalam Onkologi Presisi

Biomarker TAM dapat berasal dari marker jaringan, single-cell omics, spatial profiling, liquid biopsy, imaging, dan signature komputasional untuk memprediksi prognosis serta respons terapi (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), Rakina *et al*. (2024), dan Zhang *et al*. (2025).

6.1 Biomarker Prognostik dan Biomarker Prediktif pada TAM

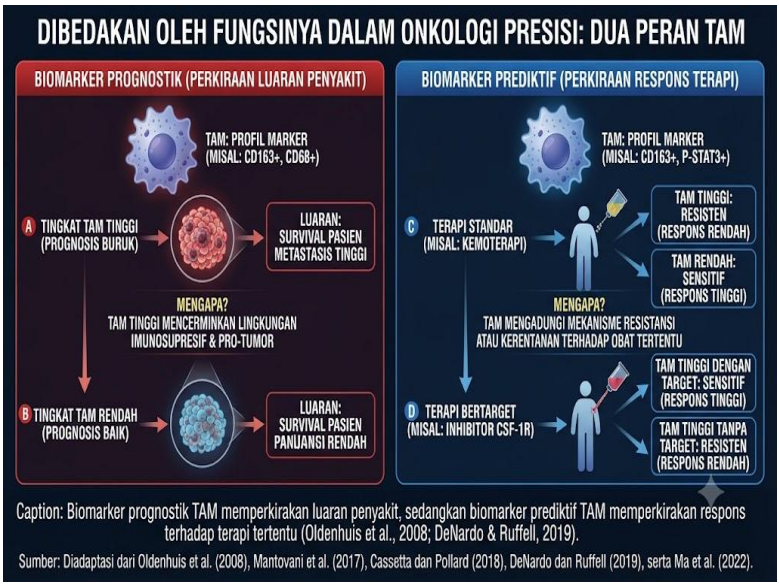
Biomarker prognostik adalah biomarker yang memberikan informasi tentang kemungkinan perjalanan penyakit terlepas dari jenis terapi yang diberikan (Oldenhuis *et al*., 2008). Dalam konteks TAM, biomarker prognostik dapat berupa kepadatan CD68+ macrophage, proporsi

CD163+ TAM, lokasi TAM di stroma atau invasive margin, atau signature gen makrofag tertentu (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Kepadatan TAM tinggi sering dikaitkan dengan prognosis buruk pada banyak tumor padat, tetapi hubungan tersebut tidak selalu universal karena fungsi TAM bergantung pada tipe kanker dan lokasi mikroanatomi (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, biomarker prognostik berbasis TAM harus ditafsirkan dengan hati-hati dan tidak boleh disederhanakan hanya sebagai "TAM tinggi berarti buruk" (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).

Biomarker prediktif adalah biomarker yang membantu memperkirakan kemungkinan respons terhadap terapi tertentu (Oldenhuis *et al*., 2008). Dalam konteks TAM, biomarker prediktif dapat membantu memilih pasien untuk CSF1R blockade, CCR2 inhibition, CD47–SIRPα blockade, CD40 agonist, PI3Kγ inhibition, atau kombinasi dengan checkpoint inhibitor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Misalnya, tumor dengan dominasi TAM imunosupresif dan infiltrasi sel T rendah dapat lebih membutuhkan strategi reprogramming TAM sebelum atau bersama checkpoint blockade (DeNardo & Ruffell, 2019). Sebaliknya, tumor dengan subpopulasi TAM fagositik tetapi terhambat CD47–SIRPα dapat lebih rasional untuk pendekatan anti-CD47 atau anti-SIRPα dalam kombinasi yang tepat (Chao *et al*., 2012; Cassetta & Pollard, 2018).

Perbedaan prognostik dan prediktif penting karena satu marker dapat memiliki makna berbeda tergantung pertanyaan klinis (Oldenhuis *et al*., 2008). CD163+ TAM dapat menjadi biomarker prognosis buruk dalam beberapa kanker, tetapi belum tentu menjadi biomarker prediktif untuk satu terapi tertentu tanpa bukti tambahan (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Sebaliknya, ekspresi target seperti CSF1R, CCR2, TREM2, SPP1, CD47, atau PD-L1 pada kompartemen makrofag dapat lebih relevan sebagai

biomarker prediktif bila dikaitkan langsung dengan mekanisme obat (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, desain biomarker TAM harus dimulai dari pertanyaan klinis yang jelas, apakah untuk prognosis, prediksi terapi, monitoring, atau penemuan target baru (Ma *et al*., 2022).



Gambar 6. 2 Perbedaan Biomarker Prognostik dan Prediktif TAM

Biomarker prognostik TAM memperkirakan luaran penyakit, sedangkan biomarker prediktif TAM memperkirakan respons terhadap terapi tertentu (Oldenhuis *et al*., 2008; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Oldenhuis *et al*. (2008), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Ma *et al*. (2022).

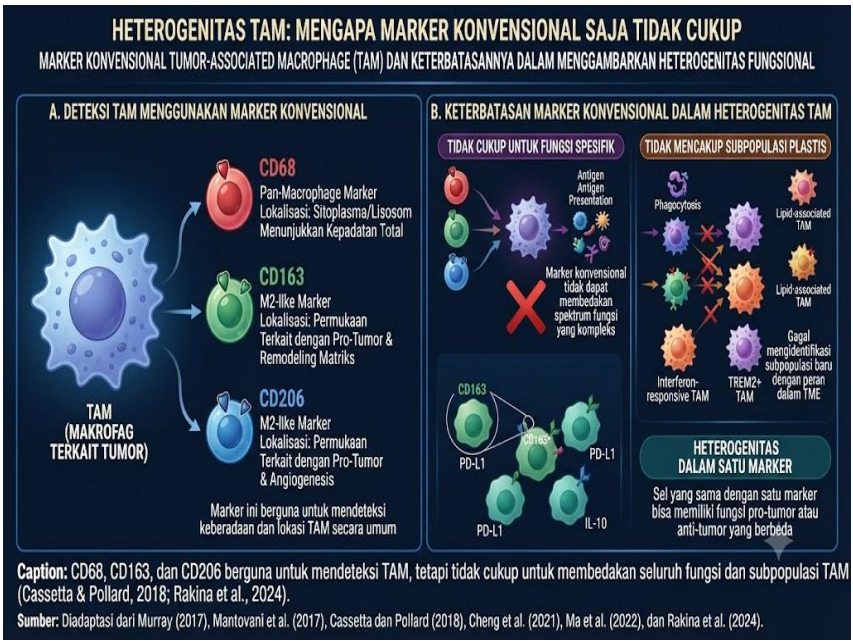
6.2 Marker Konvensional TAM: CD68, CD163, dan CD206

CD68 merupakan marker makrofag yang paling sering digunakan untuk mengukur infiltrasi makrofag total pada jaringan tumor (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). CD68 berguna sebagai marker kuantitatif awal, tetapi marker ini tidak membedakan makrofag antitumor, makrofag imunosupresif, makrofag residen, atau monocyte-derived TAM (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, interpretasi CD68 sebagai biomarker prognostik sering bervariasi antar kanker dan antar studi (Cassetta & Pollard, 2018). CD68 lebih kuat bila dikombinasikan dengan marker lain, lokasi jaringan, dan analisis spasial (Ma *et al*., 2022).

CD163 merupakan marker scavenger receptor yang sering dikaitkan dengan makrofag anti-inflammatory atau M2-skewed TAM (Mantovani *et al*., 2017). CD163+ TAM sering dikaitkan dengan imunosupresi, angiogenesis, metastasis, dan prognosis buruk pada beberapa tumor padat (Mantovani *et al*., 2017; Rakina *et al*., 2024). Namun, CD163 bukan marker universal protumor karena fungsi makrofag dipengaruhi oleh jaringan, stimulus lokal, dan subpopulasi molekuler (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh sebab itu, CD163 sebaiknya dipakai sebagai bagian dari panel biomarker, bukan sebagai satu-satunya dasar stratifikasi pasien (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).

CD206 atau MRC1 merupakan mannose receptor yang juga sering digunakan untuk menilai TAM M2-like atau makrofag dengan fungsi scavenging dan tissue remodeling (Murray, 2017; Mantovani *et al*., 2017). CD206+ TAM dapat berkaitan dengan perbaikan jaringan, endositosis, dan imunosupresi dalam beberapa konteks tumor (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Tinjauan terbaru mengenai diversitas makrofag manusia menegaskan bahwa CD206 dan CD163 adalah marker populer untuk M2-skewed TAM, tetapi

marker konvensional ini tidak cukup untuk memahami diversitas fungsional TAM secara penuh. Oleh karena itu, panel CD68/CD163/CD206 harus dilengkapi dengan marker fungsional seperti PD-L1, ARG1, TREM2, SPP1, C1Q, MARCO, atau FOLR2 (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022).



Gambar 6. 3 Marker Konvensional TAM dan Keterbatasannya

CD68, CD163, dan CD206 berguna untuk mendeteksi TAM, tetapi tidak cukup untuk membedakan seluruh fungsi dan subpopulasi TAM (Cassetta & Pollard, 2018; Rakina *et al*., 2024). Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), dan Rakina *et al*. (2024).

6.3 Marker Molekuler Baru: TREM2, SPP1, C1Q, MARCO, FOLR2, dan SIGLEC1

Kemajuan single-cell RNA sequencing menghasilkan marker TAM baru yang lebih spesifik terhadap subpopulasi dan fungsi tertentu (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). TREM2+ TAM sering dikaitkan dengan metabolisme lipid, fagositosis, adaptasi jaringan, dan imunosupresi dalam beberapa konteks kanker (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). SPP1+ TAM sering dikaitkan dengan remodeling matriks, invasi, interaksi CAF, dan lingkungan tumor yang lebih agresif (Cheng *et al*., 2021; Xie *et al*., 2024). SPP1+ macrophage telah diidentifikasi pada banyak kanker manusia melalui single-cell RNA sequencing dan spatial transcriptomics, termasuk kanker kolorektal, paru, payudara, hepatoseluler, ovarium, kepala-leher, tiroid anaplastik, dan pankreas.

C1Q+ atau C1QC+ TAM sering dikaitkan dengan program resident-like macrophage, fagositosis, dan regulasi imun, meskipun efeknya dapat berbeda antar kanker (Cheng *et al*., 2021; Nguyen *et al*., 2025). MARCO+ TAM sering dikaitkan dengan reseptor scavenger, imunosupresi, dan target potensial dalam beberapa tumor (Cassetta & Pollard, 2018; Rakina *et al*., 2024). FOLR2+ TAM dapat merepresentasikan niche immunoregulatory atau resident-like macrophage dalam beberapa dataset (Ma *et al*., 2022). SIGLEC1+ TAM dapat berhubungan dengan interaksi glikan, antigen capture, dan regulasi imun dalam TME (Ma *et al*., 2022; Rakina *et al*., 2024).

Marker baru ini memiliki nilai biomarker yang lebih tinggi bila dipakai bersama fungsi dan lokasi spasial (Ma *et al*., 2022). SPP1+ TAM dekat CAF dapat memiliki makna berbeda dari SPP1+ TAM yang berada di area lain (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). TREM2+ TAM yang dominan pada tumor dengan sel T rendah dapat menunjukkan lingkungan mieloid imunosupresif yang mungkin cocok untuk reprogramming

TAM (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, marker molekuler baru perlu dipandang sebagai bagian dari signature ekosistem, bukan sebagai label tunggal yang berdiri sendiri (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).



Caption: Marker seperti TREM2, SPP1, C1Q, MARCO, FOLR2, dan SIGLEC1 membantu mengidentifikasi subpopulasi TAM yang lebih spesifik daripada marker konvensional (Cheng et al., 2021; Ma et al., 2022).

Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), Cheng et al. (2021), Ma et al. (2022), Xie et al. (2024), Rakina et al. (2024), dan Wang et al. (2025).

Gambar 6. 4 Marker Molekuler Baru Untuk Subpopulasi TAM

Marker seperti TREM2, SPP1, C1Q, MARCO, FOLR2, dan SIGLEC1 membantu mengidentifikasi subpopulasi TAM yang lebih spesifik daripada marker konvensional (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), Xie *et al*. (2024), Rakina *et al*. (2024), dan Wang *et al*. (2025).

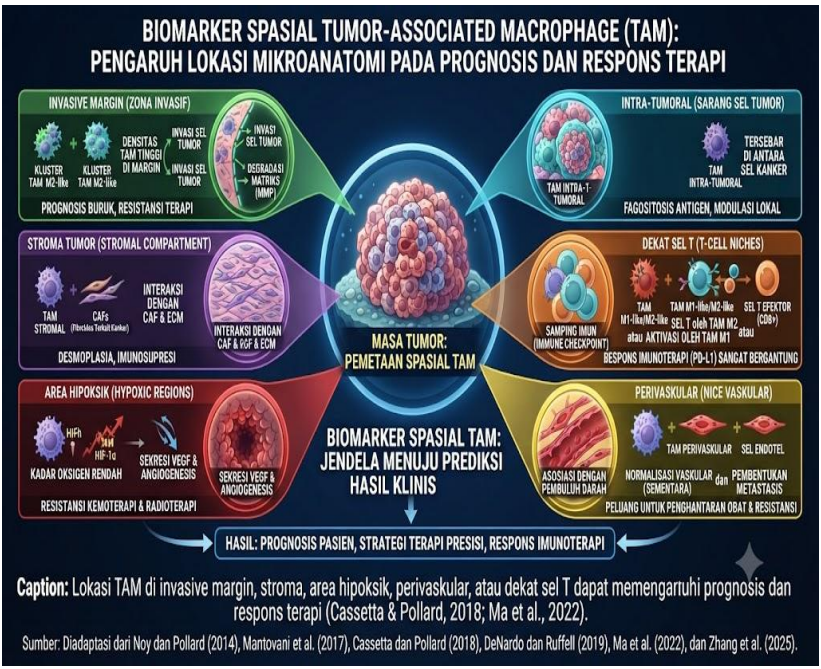
6.4 Biomarker Spasial: Lokasi TAM dalam Jaringan Tumor

Lokasi TAM dalam tumor dapat menentukan fungsi biologisnya dan nilai klinisnya (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). TAM di invasive margin dapat berkaitan dengan invasi lokal dan metastasis, sedangkan TAM perivaskular dapat berkaitan dengan angiogenesis dan intravasasi (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). TAM di area hipoksik dapat memiliki program HIF, VEGF, dan imunosupresi yang berbeda dari TAM di area yang lebih teroksigenasi (Vitale *et al*., 2019). TAM yang berada dekat sel T dapat berperan langsung dalam hambatan sel T melalui PD-L1, IL-10, TGF-β, atau metabolit imunosupresif (DeNardo & Ruffell, 2019).

Spatial transcriptomics dan multiplex imaging memungkinkan analisis lokasi TAM sekaligus fenotip molekulernya (Ma *et al*., 2022). Integrasi spatial omics dan single-cell omics digunakan untuk mengatasi tantangan heterogenitas tumor, immune evasion, dan dinamika TME dalam penemuan biomarker imunoterapi (Zhang *et al*., 2025). Spatial proteomics juga dapat mengidentifikasi signature respons atau resistansi imunoterapi berdasarkan susunan sel tumor, vaskular, granulosit, makrofag, dan sel T dalam jaringan tumor (Aung *et al*., 2025). Oleh karena itu, biomarker TAM masa depan akan sangat bergantung pada informasi "di mana TAM berada", bukan hanya "berapa banyak TAM" (Ma *et al*., 2022).

Biomarker spasial TAM dapat digunakan untuk memprediksi respons imunoterapi (DeNardo & Ruffell, 2019). Tumor dengan TAM imunosupresif yang mengelilingi sel T dapat menunjukkan kondisi functional exclusion, sedangkan tumor dengan TAM inflamasi yang mendukung chemokine CXCL9/CXCL10 dapat lebih mendukung infiltrasi sel T (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022). Interaksi TAM–CAF juga dapat menjadi biomarker resistansi karena

stroma padat dapat menghambat penetrasi sel T dan obat (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, biomarker spasial memungkinkan stratifikasi pasien berdasarkan arsitektur imun tumor (Ma *et al*., 2022; Zhang *et al*., 2025).



Gambar 6. 5 Biomarker Spasial TAM

Lokasi TAM di invasive margin, stroma, area hipoksik, perivaskular, atau dekat sel T dapat memengaruhi prognosis dan respons terapi (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Ma *et al*. (2022), dan Zhang *et al*. (2025).

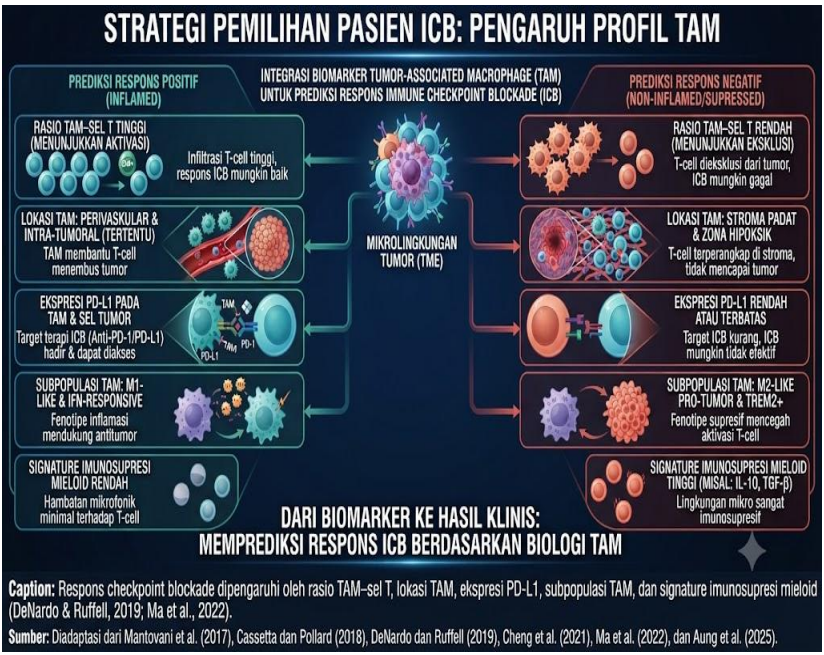
6.5 Biomarker TAM untuk Prediksi Respons Immune Checkpoint Blockade

Immune checkpoint blockade bekerja dengan memulihkan fungsi sel T, tetapi efektivitasnya sangat dipengaruhi oleh komposisi TME (DeNardo & Ruffell, 2019). TAM imunosupresif dapat menyebabkan resistansi checkpoint inhibitor melalui PD-L1, IL-10, TGF-β, ARG1, IDO, rekrutmen Treg, dan hambatan infiltrasi sel T (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, biomarker TAM dapat membantu mengidentifikasi pasien yang membutuhkan kombinasi checkpoint inhibitor dengan TAM-targeted therapy (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Biomarker ini lebih informatif bila mencakup rasio TAM–CD8+ T cell, lokasi TAM terhadap sel T, ekspresi PD-L1 pada TAM, dan signature myeloid suppression (Ma *et al*., 2022).

PD-L1 pada TAM memiliki makna prediktif yang berbeda dari PD-L1 pada sel tumor (Mantovani *et al*., 2017). TAM PD-L1+ dapat menekan sel T di area kontak imun dan berkontribusi pada immune exhaustion (DeNardo & Ruffell, 2019). Tumor dengan banyak TAM PD-L1+ tetapi sedikit sel T efektor dapat memerlukan strategi untuk meningkatkan infiltrasi sel T sekaligus memblokir PD-1/PD-L1 (DeNardo & Ruffell, 2019). Sebaliknya, tumor dengan sel T aktif dan TAM inflamasi dapat memiliki respons yang lebih baik terhadap checkpoint blockade dalam beberapa konteks (DeNardo & Ruffell, 2019).

Subpopulasi TAM seperti TREM2+, SPP1+, C1Q+, atau MARCO+ dapat memiliki implikasi terhadap respons imunoterapi, tetapi nilai prediktifnya perlu divalidasi pada tiap jenis kanker (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). SPP1+ macrophage banyak ditemukan pada berbagai kanker melalui single-cell dan spatial transcriptomics, dan subpopulasi ini sering dikaitkan dengan immunosuppressive

atau stromal-remodeling niche (Wang *et al*., 2025). Spatial signature yang mencakup komposisi makrofag, pembuluh darah, granulosit, dan sel T dapat membantu memprediksi respons atau resistansi imunoterapi (Aung *et al*., 2025). Dengan demikian, biomarker prediksi imunoterapi perlu menggabungkan sel T, TAM, stroma, dan arsitektur jaringan (Ma *et al*., 2022; Zhang *et al*., 2025).



Gambar 6. 6 Biomarker TAM untuk Prediksi Checkpoint Blockade

Respons checkpoint blockade dipengaruhi oleh rasio TAM–sel T, lokasi TAM, ekspresi PD-L1, subpopulasi TAM, dan signature imunosupresi mieloid (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), dan Aung *et al*. (2025).

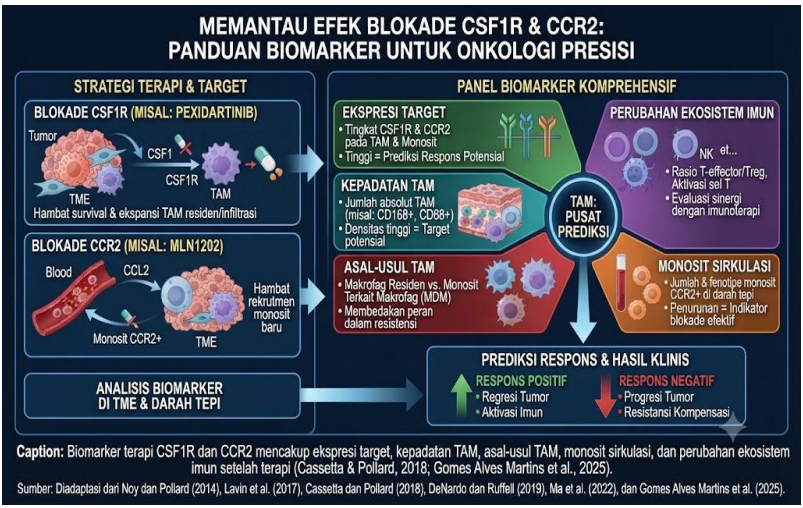
6.6 Biomarker untuk Terapi CSF1R dan CCR2

CSF1R merupakan target penting karena jalur CSF1–CSF1R mendukung survival, diferensiasi, dan ekspansi TAM (Cassetta & Pollard, 2018). Biomarker untuk terapi CSF1R dapat mencakup ekspresi CSF1, CSF1R, IL-34, kepadatan TAM, komposisi monocyte-derived TAM, dan signature makrofag survival-dependent (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Tumor dengan infiltrasi TAM tinggi dan ketergantungan kuat pada CSF1R secara teoritis lebih rasional untuk CSF1R blockade (Cassetta & Pollard, 2018). Namun, karena jalur kompensasi dapat muncul, biomarker harus menilai juga GM-CSF, VEGF, CCL2, dan subpopulasi TAM yang tidak bergantung pada CSF1R (Cassetta & Pollard, 2018).

CCR2 merupakan target untuk menghambat rekrutmen monosit ke tumor melalui CCL2–CCR2 (Noy & Pollard, 2014). Biomarker untuk CCR2 blockade dapat mencakup CCL2 tumor atau plasma, jumlah monosit CCR2+, signature monocyte-derived TAM, dan lokasi TAM baru di tumor (Noy & Pollard, 2014; Gomes Alves Martins *et al*., 2025). Targeting rekrutmen TAM dan sumbu CCR2/CCL2 masih menjadi area aktif dalam imunoterapi kanker karena jalur ini terkait dengan rekrutmen makrofag, metastasis, dan resistansi terapi (Gomes Alves Martins *et al*., 2025). Namun, terapi CCR2 kemungkinan lebih efektif bila diberikan pada tumor dengan rekrutmen monosit aktif daripada tumor yang didominasi makrofag residen (Lavin *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018).

Biomarker untuk CSF1R dan CCR2 perlu membedakan depletion, blocking recruitment, dan reprogramming effect (Cassetta & Pollard, 2018). Penurunan CD68+ macrophage tidak selalu berarti efek terapi optimal bila subpopulasi imunosupresif tetap bertahan atau digantikan oleh sel mieloid lain (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell,

2019). Monitoring terapi dapat mencakup perubahan subpopulasi TAM, peningkatan CD8+ T cell, penurunan marker imunosupresi, dan perubahan spatial exclusion (Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, biomarker terapi CSF1R/CCR2 harus bersifat dinamis dan longitudinal (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).



Gambar 6. 7 Biomarker untuk CSF1R dan CCR2 Blockade

Biomarker terapi CSF1R dan CCR2 mencakup ekspresi target, kepadatan TAM, asal-usul TAM, monosit sirkulasi, dan perubahan ekosistem imun setelah terapi (Cassetta & Pollard, 2018; Gomes Alves Martins *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Lavin *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Ma *et al*. (2022), dan Gomes Alves Martins *et al*. (2025).

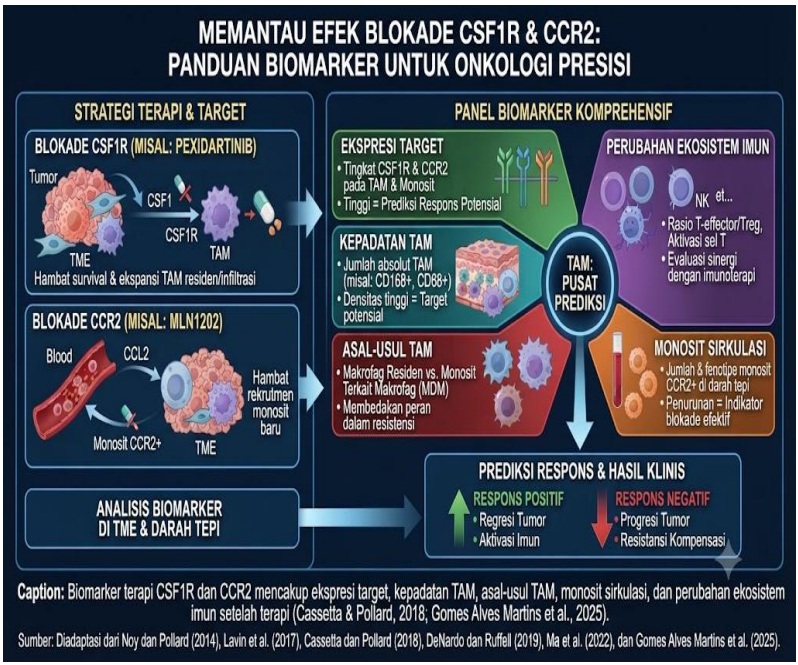
6.7 Biomarker untuk CD47–SIRPα dan Terapi Fagositosis

Blokade CD47–SIRPα bertujuan meningkatkan fagositosis sel kanker oleh makrofag melalui penghilangan sinyal "don't eat me" (Chao *et al*., 2012). Biomarker untuk terapi ini dapat mencakup ekspresi CD47 pada sel tumor, ekspresi SIRPα pada makrofag, keberadaan sinyal "eat me" seperti calreticulin, dan kapasitas fagositosis TAM (Chao *et al*., 2012; Cassetta & Pollard, 2018). Terapi anti-CD47 dapat lebih rasional pada tumor yang memiliki CD47 tinggi dan kompartemen makrofag yang masih dapat diaktifkan (Chao *et al*., 2012; Cassetta & Pollard, 2018). Namun, CD47 juga diekspresikan pada sel normal seperti eritrosit dan trombosit, sehingga biomarker keamanan juga penting (Chao *et al*., 2012).

Respons terapi fagositosis tidak hanya bergantung pada CD47 (Cassetta & Pollard, 2018). Jika TAM terlalu imunosupresif, hipoksik, atau metabolically exhausted, blokade CD47 saja mungkin tidak cukup untuk menghasilkan fagositosis efektif (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Kombinasi dengan antibodi antitumor dapat memberikan sinyal Fc receptor yang memperkuat antibody-dependent cellular phagocytosis (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, biomarker prediktif terapi CD47–SIRPα sebaiknya mencakup CD47, SIRPα, Fc receptor, calreticulin, status TAM, dan target antigen antibodi kombinasi (Chao *et al*., 2012; Cassetta & Pollard, 2018).

Biomarker monitoring untuk terapi fagositosis dapat berupa peningkatan fagositosis tumor, perubahan infiltrasi TAM, pelepasan antigen, aktivasi sel T sekunder, dan penurunan massa tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Efek samping hematologis perlu dipantau karena target CD47 tidak eksklusif pada sel kanker (Chao *et al*., 2012; Jiang *et al*., 2024). Tinjauan terbaru tentang CD47/SIRPα menekankan

bahwa strategi ini menjanjikan tetapi menghadapi tantangan selektivitas, kombinasi terapi, dan toksisitas (Jiang *et al*., 2024). Dengan demikian, biomarker CD47–SIRPα harus mencakup aspek efektivitas dan keamanan (Chao *et al*., 2012; Jiang *et al*., 2024).



Caption: Biomarker terapi CSF1R dan CCR2 mencakup ekspresi target, kepadatan TAM, asal-usul TAM, monosit sirkulasi, dan perubahan ekosistem imun setelah terapi (Cassetta & Pollard, 2018; Gomes Alves Martins et al., 2025).

Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Lavin et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Ma et al. (2022), dan Gomes Alves Martins et al. (2025).

Gambar 6. 8 Biomarker Terapi CD47–SIRPα

Biomarker terapi CD47–SIRPα mencakup ekspresi CD47, SIRPα, sinyal eat-me, status fagositosis TAM, target antibodi kombinasi, dan risiko toksisitas hematologis (Chao *et al*., 2012; Jiang *et al*., 2024). Sumber: Diadaptasi dari Chao *et al*. (2012), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Jiang *et al*. (2024).

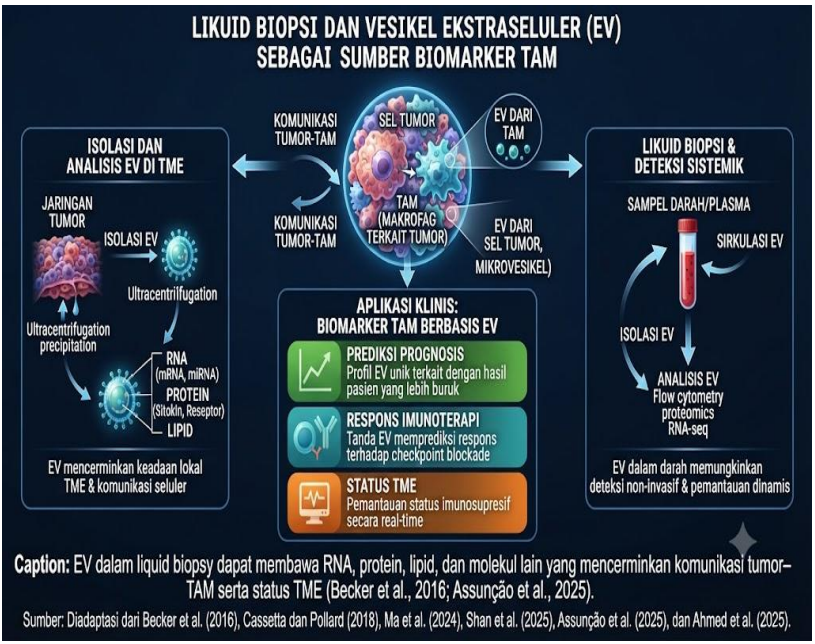
6.8 Liquid Biopsy dan Extracellular Vesicles sebagai Biomarker TAM

Liquid biopsy adalah pendekatan non-invasif yang menganalisis komponen tumor atau TME dalam cairan tubuh seperti darah, plasma, serum, urin, atau cairan lain (Ma *et al*., 2024). Komponen liquid biopsy dapat mencakup circulating tumor DNA, circulating tumor cells, extracellular vesicles, protein, miRNA, metabolit, dan sel imun sirkulasi (Ma *et al*., 2024). Dalam konteks TAM, liquid biopsy dapat membantu memantau sinyal inflamasi, kemokin rekrutmen monosit, EV yang memprogram makrofag, dan perubahan sistem imun selama terapi (Becker *et al*., 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Liquid biopsy penting karena jaringan tumor sulit diulang secara serial, sedangkan respons TAM dapat berubah selama terapi (Ma *et al*., 2024).

Extracellular vesicles atau EVs menjadi kandidat biomarker penting karena membawa DNA, RNA, protein, lipid, dan metabolit dari sel asal (Becker *et al*., 2016). EV dapat berasal dari sel kanker, TAM, CAF, endotel, atau sel imun lain dalam TME (Becker *et al*., 2016; Assunção *et al*., 2025). EV telah dipandang sebagai biomarker liquid biopsy yang menjanjikan untuk diagnosis dini, terapi presisi, dan evaluasi prognosis karena cargo-nya merefleksikan keadaan fisiologis atau patologis sel asal (Shan *et al*., 2025). Dalam kaitannya dengan TAM, EV tumor dapat membawa miRNA atau protein yang memprogram makrofag menjadi protumor, sedangkan EV dari TAM dapat mencerminkan status imunosupresi atau inflamasi (Becker *et al*., 2016; Cassetta & Pollard, 2018).

Tantangan EV sebagai biomarker TAM meliputi isolasi, kemurnian, standardisasi, penentuan sel asal, dan validasi klinis (Assunção *et al*., 2025). Total EV plasma tidak selalu berasal dari sel tumor atau TAM sehingga interpretasinya harus hati-hati (Ahmed *et al*., 2025). Biomarker EV dapat

berasal dari sel kanker, sel TME, atau respons sistemik tubuh terhadap kanker (Ahmed *et al*., 2025). Oleh karena itu, EV-based TAM biomarker sebaiknya dikembangkan dengan marker permukaan EV, cargo molekuler, dan validasi terhadap jaringan tumor (Becker *et al*., 2016; Assunção *et al*., 2025).



Gambar 6. 9 Liquid Biopsy dan EV Sebagai Biomarker TAM

EV dalam liquid biopsy dapat membawa RNA, protein, lipid, dan molekul lain yang mencerminkan komunikasi tumor–TAM serta status TME (Becker *et al*., 2016; Assunção *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Becker *et al*. (2016), Cassetta dan Pollard (2018), Ma *et al*. (2024), Shan *et al*. (2025), Assunção *et al*. (2025), dan Ahmed *et al*. (2025).

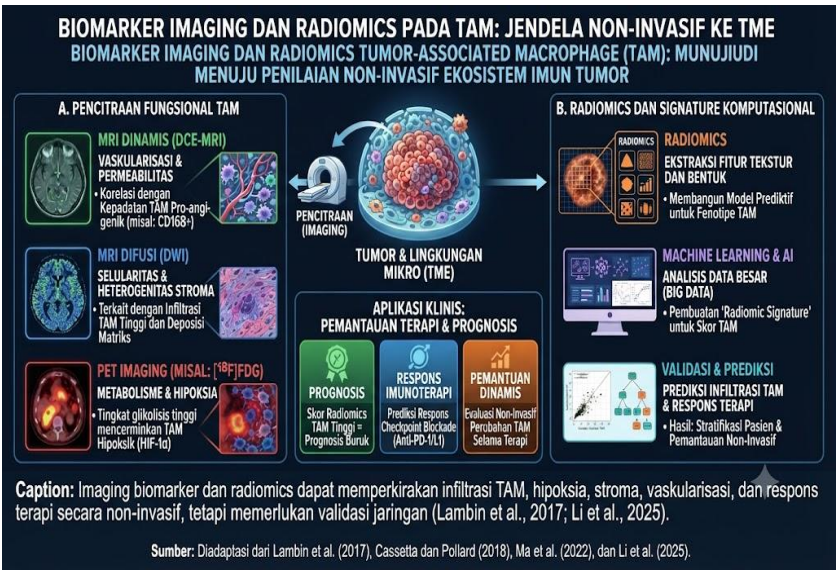
6.9 Imaging Biomarker dan Radiomics Terkait TAM

Imaging biomarker dapat membantu memperkirakan komposisi TME secara non-invasif melalui radiomics, molecular imaging, atau integrasi imaging dengan data klinis dan omics (Li *et al*., 2025). Radiomics mengekstraksi fitur kuantitatif dari CT, MRI, PET, atau modalitas lain untuk memprediksi sifat biologis tumor (Lambin *et al*., 2017). Dalam konteks TAM, imaging biomarker dapat digunakan untuk memperkirakan infiltrasi makrofag, hipoksia, vaskularisasi, stroma, dan risiko metastasis (Li *et al*., 2025). Studi 2025 menunjukkan bahwa signature radiomics berbasis tumor, peritumoral region, dan lymph node features dapat dikaitkan dengan biomarker imaging yang berhubungan dengan TAM dalam konteks kanker tertentu (Li *et al*., 2025).

Molecular imaging terhadap makrofag dapat menargetkan reseptor atau fungsi tertentu seperti translocator protein, mannose receptor, folate receptor beta, scavenger receptor, atau aktivitas fagositosis (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). PET imaging berbasis target makrofag dapat membantu memetakan distribusi TAM secara sistemik dan memantau respons terhadap terapi TAM (Cassetta & Pollard, 2018). Imaging juga penting pada tumor yang sulit di-biopsi berulang, seperti glioma, metastasis dalam, atau tumor dengan heterogenitas spasial tinggi (Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, imaging biomarker dapat melengkapi biopsy jaringan dan liquid biopsy (Lambin *et al*., 2017).

Tantangan imaging biomarker TAM adalah spesifisitas biologis dan validasi histopatologis (Lambin *et al*., 2017). Fitur radiomics dapat berkorelasi dengan banyak proses biologis sekaligus, seperti nekrosis, hipoksia, fibrosis, vaskularisasi, atau infiltrasi imun (Lambin *et al*., 2017). Oleh

karena itu, imaging biomarker TAM perlu divalidasi dengan IHC, multiplex imaging, scRNA-seq, atau spatial transcriptomics (Ma *et al*., 2022). Integrasi radiomics dengan patologi digital dan omics dapat meningkatkan akurasi biomarker TAM dalam onkologi presisi (Lambin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022).



Gambar 6. 10 Imaging Biomarker TAM

Imaging biomarker dan radiomics dapat memperkirakan infiltrasi TAM, hipoksia, stroma, vaskularisasi, dan respons terapi secara non-invasif, tetapi memerlukan validasi jaringan (Lambin *et al*., 2017; Li *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Lambin *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Ma *et al*. (2022), dan Li *et al*. (2025).

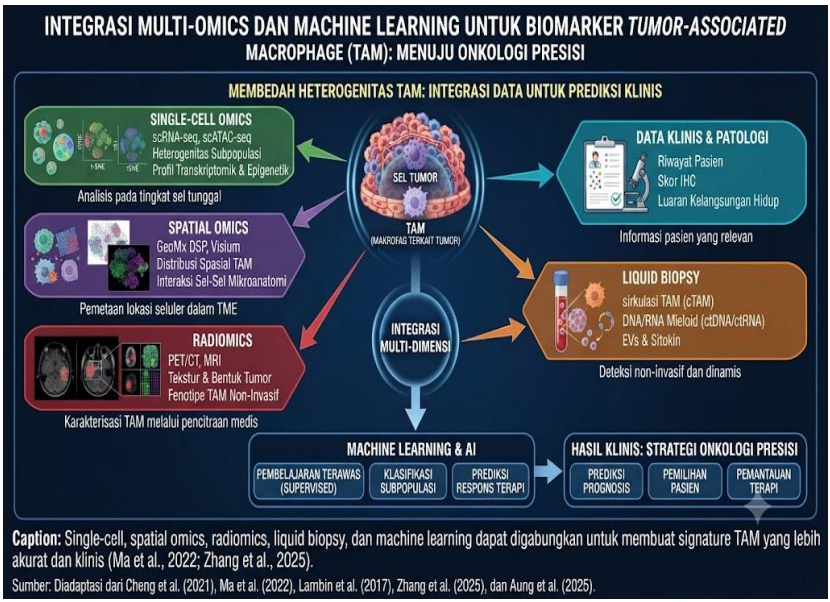
6.10 Integrasi *Single-Cell, Spatial Omics,* dan *Machine Learning*

Single-cell RNA sequencing memungkinkan identifikasi subpopulasi TAM berdasarkan ekspresi gen pada tingkat sel tunggal (Cheng *et al*., 2021). Spatial omics menambahkan informasi lokasi sehingga subpopulasi TAM dapat dipetakan terhadap sel kanker, sel T, CAF, endotel, dan area hipoksik (Ma *et al*., 2022). Integrasi kedua pendekatan ini dapat menghubungkan identitas molekuler, fungsi, dan posisi mikroanatomi TAM (Ma *et al*., 2022; Zhang *et al*., 2025). Review 2025 menyatakan bahwa integrasi spatial dan single-cell omics sangat penting untuk penemuan biomarker imunoterapi karena dapat mengatasi heterogenitas tumor dan dinamika TME (Zhang *et al*., 2025).

Machine learning dapat membantu mengolah data biomarker TAM yang kompleks (Lambin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Model komputasional dapat menggabungkan marker protein, signature gen, spatial features, radiomics, clinical data, dan outcome terapi untuk memprediksi prognosis atau respons imunoterapi (Lambin *et al*., 2017; Zhang *et al*., 2025). Dalam konteks TAM, machine learning dapat digunakan untuk mengidentifikasi pola seperti TAM–T cell proximity, TAM–CAF niche, SPP1+ stromal macrophage signature, atau TREM2+ immunosuppressive niche (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Namun, model komputasional harus divalidasi eksternal dan tidak boleh hanya bergantung pada dataset kecil (Lambin *et al*., 2017).

Integrasi data multi-omics juga membantu membuat biomarker TAM lebih fungsional (Ma *et al*., 2022). Misalnya, CD163 tinggi saja mungkin tidak cukup, tetapi CD163 tinggi bersama SPP1+ signature, lokasi stromal, CD8 exclusion, dan TGF-β pathway dapat lebih kuat menunjukkan niche imunosupresif (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022). Model integratif juga dapat membedakan apakah terapi yang

lebih rasional adalah CSF1R blockade, CCR2 blockade, CD40 agonist, STING agonist, CD47 blockade, atau checkpoint combination (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, integrasi data menjadi fondasi biomarker TAM generasi berikutnya (Ma *et al*., 2022; Zhang *et al*., 2025).



Gambar 6. 11 Integrasi Multi-Omics dan Machine Learning untuk Biomarker TAM

Single-cell, spatial omics, radiomics, liquid biopsy, dan machine learning dapat digabungkan untuk membuat signature TAM yang lebih akurat dan klinis (Ma *et al*., 2022; Zhang *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), Lambin *et al*. (2017), Zhang *et al*. (2025), dan Aung *et al*. (2025).

6.11 Standardisasi dan Validasi Klinis Biomarker TAM

Standardisasi biomarker TAM menjadi tantangan besar karena studi menggunakan marker, antibodi, platform, cut-off, jenis sampel, dan metode analisis yang berbeda (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). IHC CD68/CD163/CD206 dapat memberikan hasil berbeda tergantung klon antibodi, protokol pewarnaan, area tumor yang dianalisis, dan metode kuantifikasi (Cassetta & Pollard, 2018). scRNA-seq dapat dipengaruhi oleh disosiasi jaringan, batch effect, dropout gene, dan metode clustering (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Spatial omics juga memiliki variasi resolusi, platform, dan algoritma dekonvolusi (Ma *et al*., 2022).

Validasi klinis biomarker TAM harus melibatkan kohort independen, endpoint klinis yang jelas, dan analisis multivariat (Oldenhuis *et al*., 2008; Ma *et al*., 2022). Biomarker prognostik harus diuji terhadap survival, progression-free survival, metastasis, atau recurrence secara independen dari faktor klinis lain (Oldenhuis *et al*., 2008). Biomarker prediktif harus diuji dalam konteks terapi tertentu dan idealnya dibandingkan antara pasien yang menerima dan tidak menerima terapi tersebut (Oldenhuis *et al*., 2008). Tanpa validasi seperti ini, biomarker TAM berisiko hanya menjadi temuan asosiasi biologis tanpa nilai klinis langsung (Ma *et al*., 2022).

Standardisasi juga penting untuk liquid biopsy dan EV (Assunção *et al*., 2025). EV-based biomarker menghadapi tantangan isolasi, normalisasi, penentuan sel asal, dan validasi cargo molekuler (Assunção *et al*., 2025). Biomarker EV dapat berasal dari sel kanker, TME, atau respons imun sistemik, sehingga interpretasinya memerlukan metode yang membedakan sumber biologis EV (Ahmed *et al*., 2025). Oleh karena itu, biomarker TAM untuk penggunaan klinis

memerlukan SOP laboratorium, reproduksibilitas antar-pusat, dan standar pelaporan yang kuat (Ma *et al*., 2022).



Caption: Biomarker TAM harus melalui standardisasi teknis, validasi biologis, validasi klinis, dan uji kegunaan klinis sebelum diterapkan dalam keputusan terapi (Oldenhuis et al., 2008; Ma et al., 2022).

Sumber: Diadaptasi dari Oldenhuis et al. (2008), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng et al. (2021), Ma et al. (2022), dan Assunção et al. (2025).

Gambar 6. 12 Tahapan Validasi Biomarker TAM

Biomarker TAM harus melalui standardisasi teknis, validasi biologis, validasi klinis, dan uji kegunaan klinis sebelum diterapkan dalam keputusan terapi (Oldenhuis *et al*., 2008; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Oldenhuis *et al*. (2008), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), dan Assunção *et al*. (2025).

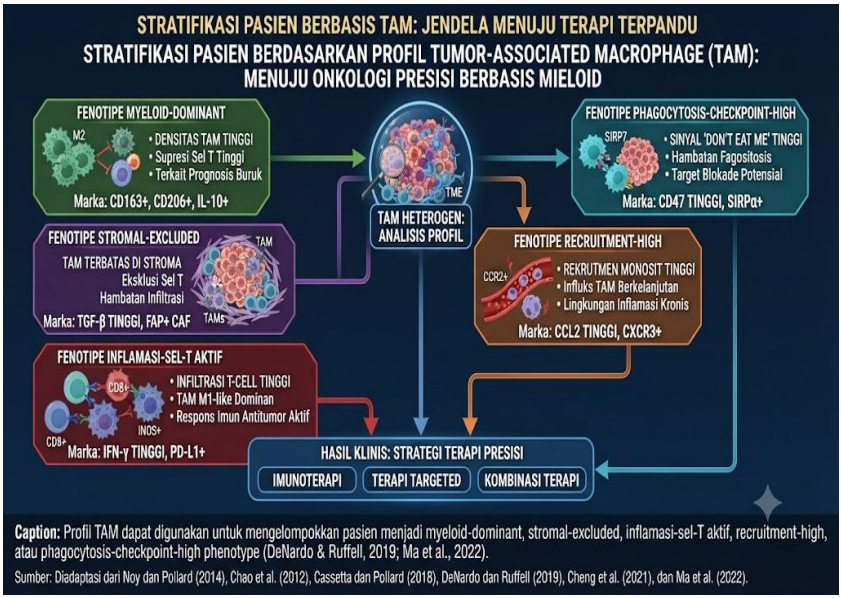
6.12 Stratifikasi Pasien Berdasarkan Profil TAM

Stratifikasi pasien berdasarkan profil TAM bertujuan memilih terapi yang paling sesuai dengan ekosistem imun tumor (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022). Pasien dengan TAM imunosupresif tinggi dan CD8+ T cell rendah dapat dikelompokkan sebagai tumor myeloid-dominant

immune-suppressed (DeNardo & Ruffell, 2019). Pasien dengan TAM stromal-remodeling tinggi dan CAF dominan dapat dikelompokkan sebagai tumor immune-excluded stromal phenotype (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Pasien dengan TAM inflamasi dan sel T aktif dapat lebih mungkin merespons checkpoint inhibitor tanpa modulasi TAM berat (DeNardo & Ruffell, 2019).

Profil TAM dapat membantu menentukan terapi kombinasi (Cassetta & Pollard, 2018). Tumor dengan CCL2/CCR2 tinggi dan monocyte-derived TAM dominan dapat lebih cocok untuk strategi blocking recruitment (Noy & Pollard, 2014; Gomes Alves Martins *et al*., 2025). Tumor dengan CSF1R+ TAM tinggi dapat dipertimbangkan untuk CSF1R blockade dalam kombinasi yang sesuai (Cassetta & Pollard, 2018). Tumor dengan SPP1+ TAM stromal dan CD8 exclusion dapat lebih membutuhkan reprogramming atau stromal modulation (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Tumor dengan CD47 tinggi dan makrofag fagositik aktif dapat lebih rasional untuk terapi CD47–SIRPα (Chao *et al*., 2012; Cassetta & Pollard, 2018).

Stratifikasi TAM juga harus memperhitungkan jenis kanker dan lokasi metastasis (Cassetta & Pollard, 2018). TAM pada glioma berbeda dari TAM pada kanker paru karena kontribusi microglia dan blood–brain barrier (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta & Pollard, 2018). TAM pada HCC berbeda karena toleransi imun hati, inflamasi kronis, dan Kupffer-like macrophage (Ginhoux & Guilliams, 2016; Hanahan, 2022). Oleh karena itu, profil TAM harus dibaca bersama konteks organ, histologi, stadium, terapi sebelumnya, dan status imun pasien (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).



Gambar 6. 13 Stratifikasi Pasien Berdasarkan Profil TAM

Profil TAM dapat digunakan untuk mengelompokkan pasien menjadi myeloid-dominant, stromal-excluded, inflamasi-sel-T aktif, recruitment-high, atau phagocytosis-checkpoint-high phenotype (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Chao *et al*. (2012), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Cheng *et al*. (2021), dan Ma *et al*. (2022).

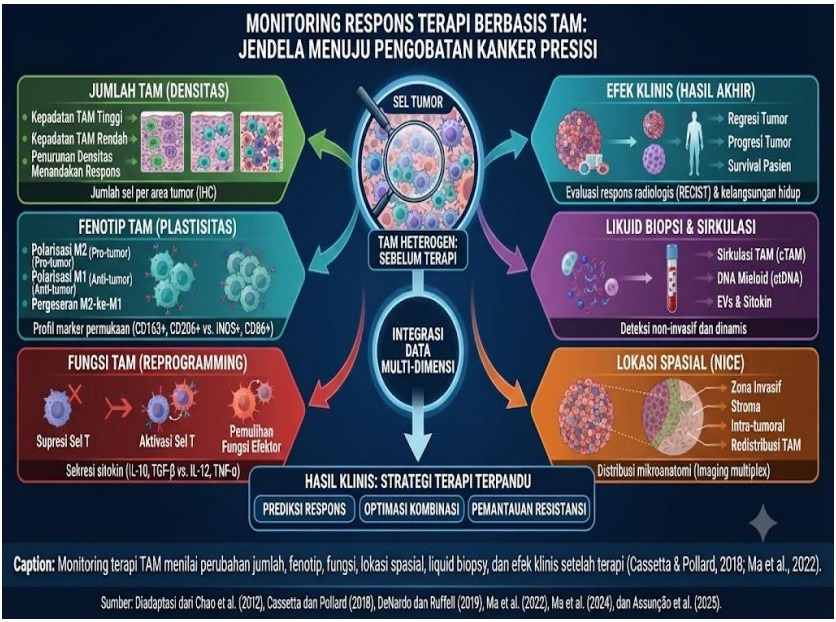
6.13 Monitoring Respons Terapi Berbasis TAM

Monitoring respons terapi berbasis TAM penting karena TAM bersifat plastis dan dapat berubah selama terapi (Cassetta & Pollard, 2018). Perubahan TAM dapat terjadi setelah kemoterapi, radioterapi, checkpoint blockade, antiangiogenik, terapi target, atau TAM-targeted therapy (DeNardo & Ruffell, 2019). Monitoring tidak hanya menilai apakah jumlah TAM berkurang, tetapi juga apakah fenotip

TAM berubah dari imunosupresif menjadi lebih antitumor (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, biomarker monitoring harus mencakup kuantitas, subpopulasi, fungsi, dan posisi spasial TAM (Ma *et al*., 2022).

Monitoring jaringan dapat dilakukan melalui biopsy serial, IHC, multiplex imaging, spatial profiling, atau scRNA-seq pada titik waktu tertentu (Ma *et al*., 2022). Namun, biopsy serial tidak selalu mudah dilakukan karena risiko prosedur, lokasi tumor, heterogenitas sampel, dan kenyamanan pasien (Ma *et al*., 2022). Liquid biopsy dapat melengkapi monitoring jaringan dengan mengukur EV, miRNA, sitokin, kemokin, atau sel imun sirkulasi secara lebih berulang (Ma *et al*., 2024; Assunção *et al*., 2025). EV-based liquid biopsy berpotensi memberikan snapshot dinamis tentang tumor dan TME, tetapi masih memerlukan standardisasi serta validasi klinis (Assunção *et al*., 2025).

Parameter monitoring terapi TAM dapat mencakup penurunan CD163/CD206+ TAM, penurunan ARG1/IL-10/TGF-β, peningkatan MHC-II/CD80/CD86, peningkatan CD8+ T cell, peningkatan fagositosis, dan penurunan spatial exclusion (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Pada terapi CSF1R, monitoring dapat mencakup penurunan TAM dan perubahan komposisi sel mieloid (Cassetta & Pollard, 2018). Pada terapi CD47, monitoring dapat mencakup peningkatan fagositosis dan efek hematologis (Chao *et al*., 2012). Dengan demikian, monitoring respons harus disesuaikan dengan mekanisme terapi yang diberikan (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).



Gambar 6. 14 Monitoring Respons Terapi Berbasis TAM

Monitoring terapi TAM menilai perubahan jumlah, fenotip, fungsi, lokasi spasial, liquid biopsy, dan efek klinis setelah terapi (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Chao *et al*. (2012), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Ma *et al*. (2022), Ma *et al*. (2024), dan Assunção *et al*. (2025).

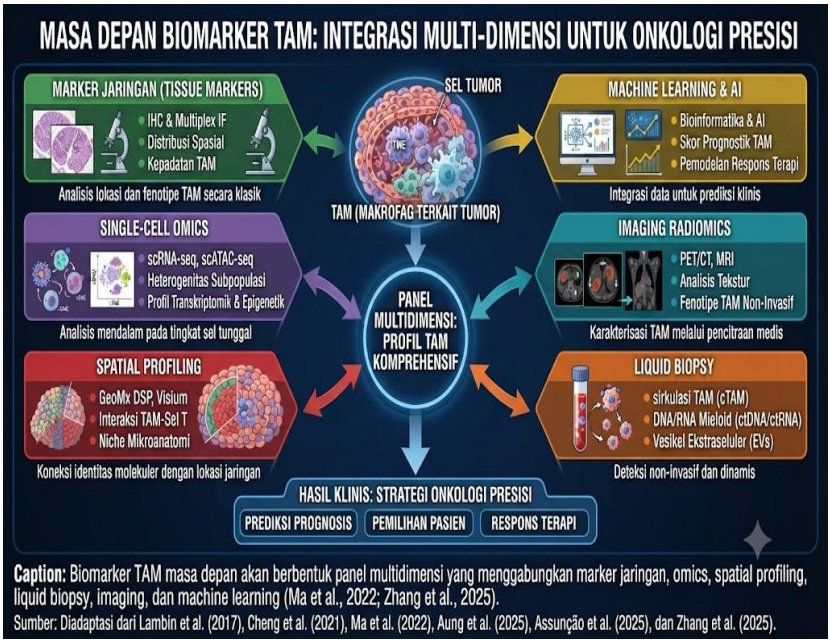
6.14 Tantangan dan Masa Depan Biomarker TAM

Tantangan utama biomarker TAM adalah heterogenitas biologis, variasi teknis, dan kurangnya validasi klinis lintas kohort (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Marker yang sama dapat memiliki makna berbeda pada kanker berbeda atau lokasi berbeda dalam tumor (Cassetta & Pollard, 2018). CD163, TREM2, SPP1, C1Q, atau MARCO tidak boleh diperlakukan sebagai biomarker universal tanpa

mempertimbangkan konteks jaringan dan fungsi (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, biomarker TAM harus dikembangkan sebagai panel atau signature, bukan marker tunggal (Ma *et al*., 2022).

Tantangan kedua adalah transisi dari discovery biomarker ke clinical-grade biomarker (Oldenhuis *et al*., 2008). Banyak biomarker TAM ditemukan melalui omics, tetapi belum memiliki cut-off, assay standar, reproduksibilitas antar-laboratorium, atau bukti bahwa biomarker tersebut mengubah keputusan terapi (Ma *et al*., 2022). Clinical utility harus dibuktikan dengan menunjukkan bahwa penggunaan biomarker meningkatkan pemilihan terapi, outcome pasien, atau efisiensi klinis (Oldenhuis *et al*., 2008). Dengan demikian, biomarker TAM memerlukan jalur translasi yang kuat dari discovery, validasi, hingga implementasi (Ma *et al*., 2022).

Masa depan biomarker TAM kemungkinan akan mengarah pada integrated myeloid immune score (Ma *et al*., 2022). Skor tersebut dapat menggabungkan kepadatan TAM, subpopulasi, ekspresi target terapi, interaksi spasial, infiltrasi CD8+ T cell, liquid biopsy, dan radiomics (Lambin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Spatial proteomics dan spatial transcriptomics akan semakin penting karena respons imunoterapi sangat dipengaruhi oleh organisasi sel di dalam jaringan tumor (Aung *et al*., 2025; Zhang *et al*., 2025). Dengan demikian, biomarker TAM masa depan akan bersifat multidimensi, dinamis, dan berorientasi pada keputusan terapi (Ma *et al*., 2022).



Gambar 6. 15 Masa Depan Biomarker TAM

Biomarker TAM masa depan akan berbentuk panel multidimensi yang menggabungkan marker jaringan, omics, spatial profiling, liquid biopsy, imaging, dan machine learning (Ma *et al*., 2022; Zhang *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Lambin *et al*. (2017), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), Aung *et al*. (2025), Assunção *et al*. (2025), dan Zhang *et al*. (2025).

TAM memiliki potensi besar sebagai biomarker prognostik, prediktif, dan monitoring dalam onkologi presisi (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Marker konvensional seperti CD68, CD163, dan CD206 berguna sebagai dasar, tetapi tidak cukup untuk menjelaskan heterogenitas TAM yang kompleks (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021). Marker baru seperti TREM2, SPP1, C1Q, MARCO, FOLR2, SIGLEC1, PD-L1, ARG1, dan signature

interferon dapat memperkaya stratifikasi pasien bila divalidasi secara klinis (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Biomarker TAM yang kuat harus mempertimbangkan jumlah, subpopulasi, fungsi, lokasi spasial, dan interaksi dengan sel T, CAF, endotel, serta sel kanker (Ma *et al*., 2022).

Teknologi single-cell RNA sequencing, spatial transcriptomics, spatial proteomics, multiplex imaging, radiomics, dan liquid biopsy memungkinkan pengembangan biomarker TAM yang lebih presisi (Ma *et al*., 2022; Zhang *et al*., 2025). EV-based liquid biopsy berpotensi memantau komunikasi tumor–TAM dan perubahan TME secara non-invasif, tetapi masih memerlukan standardisasi dan validasi (Assunção *et al*., 2025; Ahmed *et al*., 2025). Imaging dan radiomics dapat membantu memperkirakan infiltrasi TAM, hipoksia, stroma, dan risiko metastasis secara non-invasif, tetapi tetap harus divalidasi dengan data jaringan (Lambin *et al*., 2017; Li *et al*., 2025). Oleh karena itu, biomarker TAM masa depan akan bersifat integratif dan dinamis (Ma *et al*., 2022).

Dalam praktik klinis, biomarker TAM harus mampu membantu keputusan terapi (DeNardo & Ruffell, 2019). Profil TAM dapat membantu memilih pasien untuk checkpoint inhibitor, CSF1R blockade, CCR2 blockade, CD47–SIRPα blockade, CD40/TLR/STING reprogramming, atau terapi kombinasi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Tantangan utama adalah standardisasi, validasi klinis, interpretasi konteks-spesifik, dan pembuktian clinical utility (Oldenhuis *et al*., 2008; Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, Bab 6 menegaskan bahwa TAM bukan hanya target biologis, tetapi juga sistem biomarker penting untuk stratifikasi pasien dan terapi kanker presisi.

DAFTAR PUSTAKA

Ahmed, N. M., *et al*. (2025). The diagnostic and prognostic potential of extracellular vesicles in cancer. *Journal of Molecular Medicine*.

Assunção, R. R. S., *et al*. (2025). Extracellular vesicles as cancer biomarkers and drug delivery systems in precision oncology. *Review Article*.

Aung, T. N., *et al*. (2025). Spatial signatures for predicting immunotherapy outcomes. *Nature Genetics*.

Becker, A., Thakur, B. K., Weiss, J. M., Kim, H. S., Peinado, H., & Lyden, D. (2016). Extracellular vesicles in cancer: Cell-to-cell mediators of metastasis. *Cancer Cell, 30*(6), 836–848.

Cassetta, L., & Pollard, J. W. (2018). Targeting macrophages: Therapeutic approaches in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery, 17*(12), 887–904.

Chao, M. P., Weissman, I. L., & Majeti, R. (2012). The CD47–SIRPα pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications. *Current Opinion in Immunology, 24*(2), 225–232.

Cheng, S., Li, Z., Gao, R., Xing, B., Gao, Y., Yang, Y., Qin, S., Zhang, L., Ouyang, H., Du, P., Jiang, L., Zhang, B., Yang, Y., Wang, X., Ren, X., Bei, J. X., Hu, X., Bu, Z., Ji, J., & Zhang, Z. (2021). A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell, 184*(3), 792–809.e23.

DeNardo, D. G., & Ruffell, B. (2019). Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology, 19*(6), 369–382.

Gomes Alves Martins, R., *et al*. (2025). Therapeutic targeting of tumour-associated macrophage recruitment and the CCR2/CCL2 axis. *Immunotherapy Advances*.

Jiang, C., *et al*. (2024). Targeting the CD47/SIRPα pathway in malignancies: Progress and challenges. *Frontiers in Oncology*.

Lambin, P., Leijenaar, R. T. H., Deist, T. M., Peerlings, J., De Jong, E. E. C., Van Timmeren, J., Sanduleanu, S., Larue, R. T. H. M., Even, A. J. G., Jochems, A., Van Wijk, Y., Woodruff, H., Van Soest, J., Lustberg, T., Roelofs, E., Van Elmpt, W., Dekker, A., Mottaghy, F. M., Wildberger, J. E., & Walsh, S. (2017). Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology, 14*(12), 749–762.

Li, S., *et al*. (2025). Imaging biomarkers related to tumor-associated macrophage infiltration and radiomics. *Review Article*.

Ma, L., *et al*. (2024). Liquid biopsy in cancer: Current status, challenges and future perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*.

Ma, R. Y., Black, A., & Qian, B. Z. (2022). Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single-cell omics. *Trends in Immunology, 43*(7), 546–563.

Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L., & Allavena, P. (2017). Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology, 14*(7), 399–416.

Murray, P. J. (2017). Macrophage polarization. *Annual Review of Physiology, 79*, 541–566.

Nguyen, T. D. T., *et al*. (2025). Pan-cancer single-cell RNA sequencing analysis refines multi-origin monocyte and macrophage lineages. *Cancer Immunology Research*.

Noy, R., & Pollard, J. W. (2014). Tumor-associated macrophages: From mechanisms to therapy. *Immunity, 41*(1), 49–61.

Oldenhuis, C. N. A. M., Oosting, S. F., Gietema, J. A., & De Vries, E. G. E. (2008). Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *European Journal of Cancer, 44*(7), 946–953.

Rakina, M., *et al*. (2024). Macrophage diversity in human cancers: New insight provided by single-cell and spatial technologies. *Heliyon*.

Shan, Z., *et al*. (2025). Liquid biopsy based on extracellular vesicle biomarkers: A new frontier for early diagnosis and prognosis assessment of cancer. *Review Article*.

Vitale, I., Manic, G., Coussens, L. M., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2019). Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment. *Cell Metabolism, 30*(1), 36–50.

Wang, J., *et al*. (2025). SPP1+ macrophages in tumor immunosuppression. *Frontiers in Immunology*.

Xie, Z., *et al*. (2024). SPP1+ macrophages in colorectal cancer: Markers of tumor microenvironment remodeling. *Review Article*.

Zhang, C., *et al*. (2025). Application of spatial and single-cell omics in tumor immunotherapy biomarker discovery. *Review Article*.

BAB 7

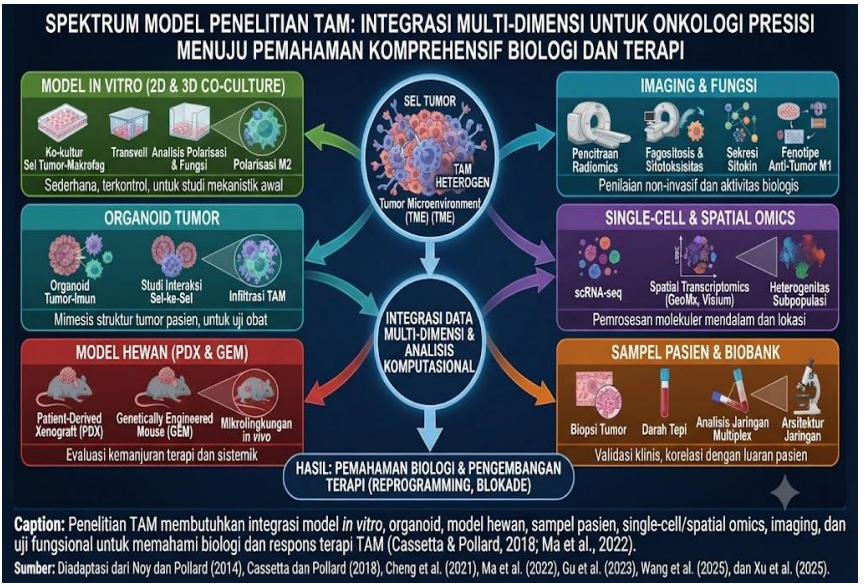
MODEL EKSPERIMENTAL DAN METODE PENELITIAN TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM)

Penelitian tumor-associated macrophage atau TAM memerlukan kombinasi model eksperimental, metode molekuler, analisis fungsional, dan teknologi spasial karena TAM sangat heterogen, plastis, dan bergantung pada konteks tumor (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Model penelitian TAM harus mampu menjawab pertanyaan tentang asal-usul makrofag, rekrutmen monosit, polarisasi, interaksi dengan sel kanker, imunosupresi, angiogenesis, metastasis, serta respons terapi (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). Tidak ada satu model tunggal yang mampu merepresentasikan seluruh kompleksitas TAM manusia karena setiap model memiliki kelebihan dan keterbatasan biologis (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, penelitian TAM modern biasanya menggabungkan kultur in vitro, co-culture, organoid, model hewan, single-cell omics, spatial omics, imaging, dan validasi fungsional (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022).

Model in vitro berguna untuk mempelajari mekanisme dasar interaksi sel kanker dan makrofag dalam kondisi yang lebih terkontrol (Cassetta & Pollard, 2018). Model co-culture dapat menguji bagaimana sel kanker, CAF, endotel, sel T, atau organoid tumor memprogram makrofag menjadi TAM-like

macrophage (Gu *et al*., 2023; Wang *et al*., 2025). Model organoid-immune co-culture berkembang pesat karena dapat mempertahankan sebagian karakteristik tumor pasien dan digunakan untuk mempelajari interaksi tumor dengan sel imun dalam konteks yang lebih menyerupai tumor manusia (Gu *et al*., 2023; Wang *et al*., 2025). Tinjauan 2025 menyatakan bahwa tumor organoid-immune co-culture memberikan perspektif baru untuk memahami kompleksitas dan diversitas tumor microenvironment, termasuk interaksi tumor dengan sel imun.

Model hewan tetap penting untuk mempelajari rekrutmen TAM, angiogenesis, metastasis, imunosupresi sistemik, dan respons terapi dalam organisme utuh (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Model syngeneic, xenograft, patient-derived xenograft, genetically engineered mouse model, dan humanized mouse memiliki kegunaan berbeda dalam penelitian TAM (Cassetta & Pollard, 2018; Xu *et al*., 2025). Tinjauan 2025 tentang TAM menyebutkan bahwa genetically engineered mouse models berperan besar dalam kemajuan penelitian kanker dan TME, termasuk studi makrofag tumor. Namun, perbedaan antara sistem imun tikus dan manusia membuat hasil model hewan perlu divalidasi dengan sampel manusia (Lavin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022).



Gambar 7. 1 Spektrum Model dan Metode Penelitian TAM

Penelitian TAM membutuhkan integrasi model in vitro, organoid, model hewan, sampel pasien, single-cell/spatial omics, imaging, dan uji fungsional untuk memahami biologi dan respons terapi TAM (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), Gu *et al*. (2023), Wang *et al*. (2025), dan Xu *et al*. (2025).

7.1 Sumber Makrofag untuk Model In Vitro TAM

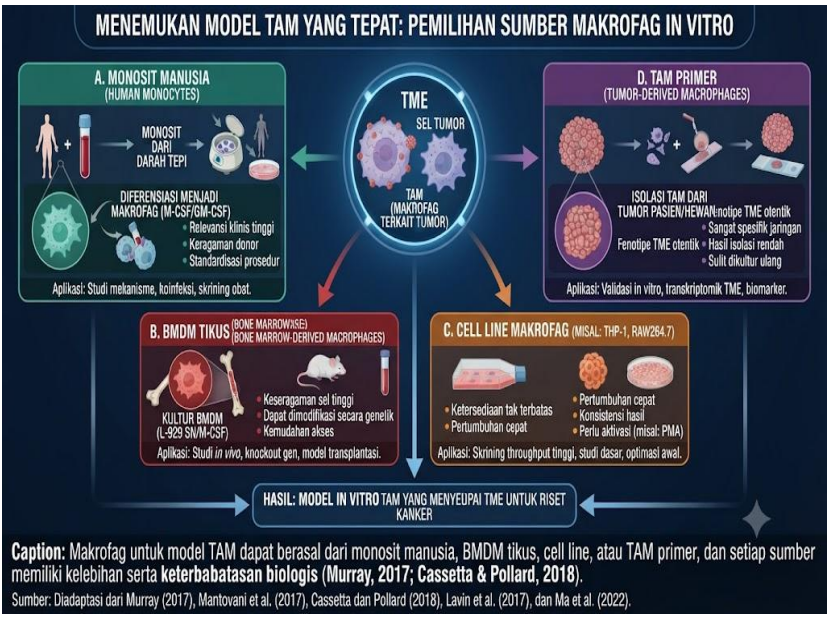
Model in vitro TAM membutuhkan sumber makrofag yang dapat berasal dari monosit darah perifer manusia, bone marrow-derived macrophage tikus, cell line makrofag, atau makrofag primer dari jaringan tumor (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Monocyte-derived macrophage manusia sering digunakan karena lebih relevan dengan biologi

manusia dibandingkan cell line, terutama bila berasal dari donor sehat atau pasien kanker (Cassetta & Pollard, 2018). Monosit manusia dapat diisolasi dari peripheral blood mononuclear cells dan kemudian didiferensiasi menjadi makrofag menggunakan M-CSF atau GM-CSF (Murray, 2017). Setelah diferensiasi, makrofag dapat diprogram menjadi TAM-like macrophage melalui conditioned medium dari sel kanker, sitokin tumor, hipoksia, laktat, atau co-culture langsung dengan sel kanker (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019).

Bone marrow-derived macrophage atau BMDM tikus banyak digunakan untuk eksperimen mekanistik karena dapat dikombinasikan dengan model genetik tikus (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018). BMDM memungkinkan pengujian efek knockout atau knockdown gen tertentu terhadap polarisasi dan fungsi makrofag dalam model kanker (Cassetta & Pollard, 2018). Namun, BMDM tidak sepenuhnya merepresentasikan TAM manusia karena perbedaan spesies, kultur ex vivo, dan hilangnya sinyal jaringan asli (Lavin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Oleh sebab itu, hasil BMDM perlu dikonfirmasi menggunakan sampel manusia atau model yang lebih mendekati konteks klinis (Lavin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022).

Cell line makrofag seperti THP-1-derived macrophage atau RAW264.7 sering digunakan karena mudah diperbanyak dan lebih terstandar (Murray, 2017). THP-1 dapat didiferensiasi menjadi macrophage-like cell menggunakan PMA, lalu distimulasi dengan mediator tumor untuk membentuk fenotip TAM-like (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018). RAW264.7 banyak digunakan dalam sistem tikus untuk skrining mekanistik, tetapi cell line memiliki keterbatasan karena transformasi, adaptasi kultur, dan respons yang tidak selalu sama dengan makrofag primer (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, cell line sebaiknya digunakan untuk eksperimen awal dan divalidasi

pada makrofag primer (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).



Gambar 7. 2 Sumber Makrofag untuk Model In Vitro TAM

Makrofag untuk model TAM dapat berasal dari monosit manusia, BMDM tikus, cell line, atau TAM primer, dan setiap sumber memiliki kelebihan serta keterbatasan biologis (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Lavin *et al*. (2017), dan Ma *et al*. (2022).

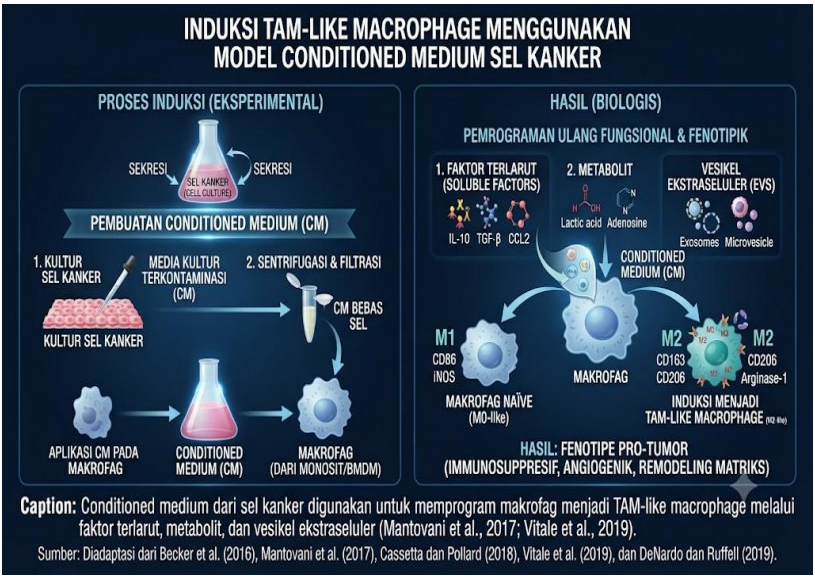
7.2 Model Conditioned Medium untuk Induksi TAM-Like Macrophage

Model conditioned medium merupakan pendekatan sederhana untuk mempelajari bagaimana faktor yang dilepas sel kanker memprogram makrofag (Cassetta & Pollard, 2018). Dalam model ini, medium dari kultur sel kanker

dikumpulkan dan diberikan kepada makrofag untuk menginduksi fenotip TAM-like (Mantovani *et al*., 2017). Conditioned medium dapat mengandung CSF1, CCL2, VEGF, TGF-β, IL-10, prostaglandin, exosome, laktat, dan metabolit lain yang memengaruhi fungsi makrofag (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). Model ini berguna untuk mempelajari efek faktor terlarut tanpa kontak langsung antara sel kanker dan makrofag (Cassetta & Pollard, 2018).

Keunggulan model conditioned medium adalah sederhana, murah, mudah diulang, dan cocok untuk skrining awal faktor tumor yang memengaruhi polarisasi makrofag (Cassetta & Pollard, 2018). Model ini dapat digunakan untuk menguji apakah sel kanker tertentu menghasilkan faktor yang meningkatkan ekspresi CD163, CD206, ARG1, IL-10, TGF-β, VEGF, atau PD-L1 pada makrofag (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Conditioned medium juga dapat dipakai untuk membandingkan efek sel kanker sensitif terapi dan resisten terapi terhadap pemrograman TAM (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, model ini sering menjadi langkah awal sebelum co-culture kompleks atau model in vivo (Cassetta & Pollard, 2018).

Keterbatasan model conditioned medium adalah tidak merepresentasikan kontak fisik, gradien spasial, matriks ekstraseluler, hipoksia lokal, tekanan mekanik, dan interaksi multi-sel dalam tumor (Ma *et al*., 2022). Konsentrasi faktor terlarut dalam medium kultur juga dapat berbeda dari konsentrasi fisiologis di tumor manusia (Cassetta & Pollard, 2018). Selain itu, conditioned medium sering tidak dapat membedakan kontribusi protein, metabolit, dan vesikel ekstraseluler tanpa fraksinasi tambahan (Becker *et al*., 2016). Karena itu, hasil model conditioned medium harus divalidasi dengan co-culture langsung, organoid, atau sampel pasien (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).



Gambar 7. 3 Model Conditioned Medium untuk Induksi TAM-like macrophage

Conditioned medium dari sel kanker digunakan untuk memprogram makrofag menjadi TAM-like macrophage melalui faktor terlarut, metabolit, dan vesikel ekstraseluler (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). Sumber: Diadaptasi dari Becker *et al*. (2016), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Vitale *et al*. (2019), dan DeNardo dan Ruffell (2019).

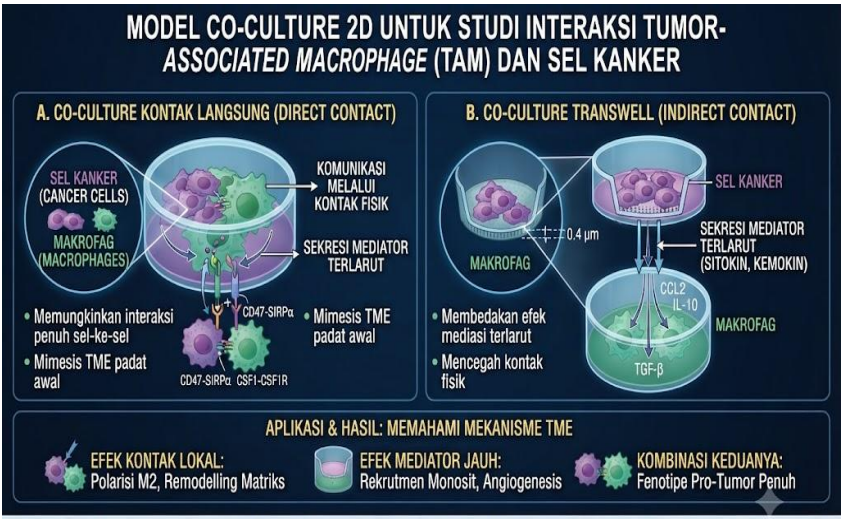
7.3 Model Co-Culture Dua Dimensi antara Sel Kanker dan Makrofag

Model co-culture dua dimensi digunakan untuk mempelajari interaksi langsung atau tidak langsung antara sel kanker dan makrofag dalam sistem yang terkendali (Cassetta & Pollard, 2018). Co-culture langsung memungkinkan kontak sel–sel dan interaksi reseptor–ligan

seperti CD47–SIRPα, PD-L1–PD-1, atau integrin–ECM-related signaling (Chao *et al*., 2012; DeNardo & Ruffell, 2019). Co-culture tidak langsung menggunakan transwell sehingga memungkinkan pertukaran faktor terlarut tanpa kontak fisik (Cassetta & Pollard, 2018). Perbandingan co-culture langsung dan transwell dapat membantu menentukan apakah perubahan fungsi makrofag bergantung pada kontak sel atau mediator terlarut (Cassetta & Pollard, 2018).

Model co-culture dapat digunakan untuk mempelajari efek TAM terhadap proliferasi, migrasi, invasi, epithelial–mesenchymal transition, stemness, dan resistansi obat pada sel kanker (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). Sebaliknya, model ini juga dapat digunakan untuk menguji bagaimana sel kanker menginduksi ekspresi IL-10, TGF-β, ARG1, PD-L1, CD163, CD206, atau SPP1 pada makrofag (Mantovani *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2021). Co-culture juga berguna untuk menguji obat seperti CSF1R inhibitor, CCR2 inhibitor, PI3Kγ inhibitor, CD40 agonist, TLR agonist, STING agonist, atau anti-CD47 dalam kondisi sederhana (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, co-culture dua dimensi tetap menjadi model dasar dalam penelitian mekanistik TAM (Cassetta & Pollard, 2018).

Keterbatasan co-culture dua dimensi adalah tidak adanya struktur tiga dimensi, arsitektur jaringan, gradien oksigen, komposisi matriks, aliran cairan, dan interaksi kompleks multi-sel (Ma *et al*., 2022). Kultur dua dimensi juga dapat mengubah fenotip sel kanker dan makrofag karena substrat plastik tidak menyerupai matriks tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Model ini kurang mampu menangkap kondisi hypoxic niche, perivascular niche, atau stromal barrier yang penting bagi TAM in vivo (Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, co-culture 2D sebaiknya digunakan bersama model 3D, organoid, atau in vivo untuk memperkuat validitas biologis (Gu *et al*., 2023; Wang *et al*., 2025).



Caption: Co-culture langsung dan transwell membantu membedakan efek kontak sel–sel dan mediator terlarut dalam interaksi antara makrofag dan sel kanker (Cassetta & Pollard, 2018).
Sumber: Diadaptasi dari Chao et al. (2012), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma et al. (2022).

Gambar 7. 4 Model Co-Culture 2D TAM–Sel Kanker

Co-culture langsung dan transwell membantu membedakan efek kontak sel–sel dan mediator terlarut dalam interaksi antara makrofag dan sel kanker (Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Chao *et al*. (2012), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma *et al*. (2022).

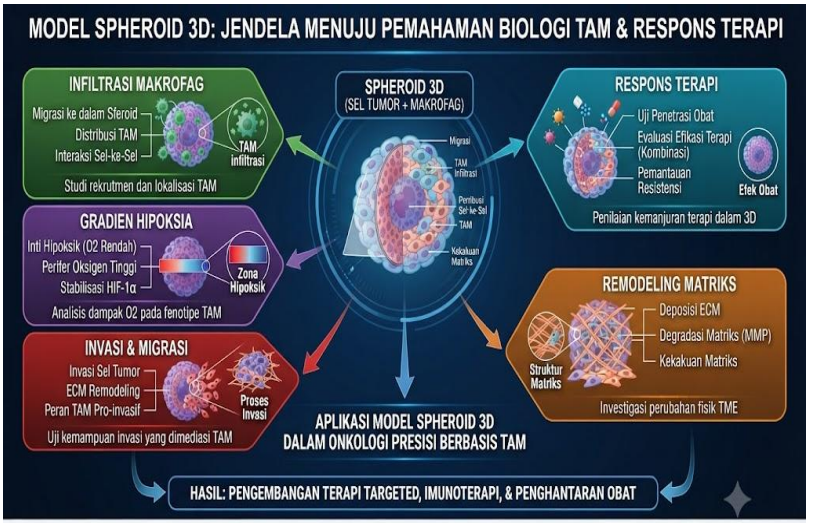
7.4 Model 3D Spheroid dan Matriks Ekstraseluler

Model 3D spheroid digunakan untuk meniru sebagian fitur tumor padat seperti arsitektur tiga dimensi, gradien nutrien, gradien oksigen, dan resistansi obat yang lebih tinggi dibandingkan kultur 2D (Cassetta & Pollard, 2018; Gu *et al*., 2023). Spheroid sel kanker dapat dikombinasikan dengan makrofag untuk mempelajari penetrasi TAM, perubahan fenotip makrofag, dan pengaruh TAM terhadap invasi tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Model ini dapat memperlihatkan

bagaimana makrofag bermigrasi ke area perifer atau masuk ke spheroid berdasarkan chemokine, matriks, dan kepadatan sel tumor (Noy & Pollard, 2014; Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, spheroid lebih mendekati kondisi tumor dibandingkan monolayer 2D (Gu *et al*., 2023).

Matriks ekstraseluler seperti collagen, Matrigel, fibrin, atau hydrogel sintetik dapat ditambahkan untuk mempelajari interaksi TAM dengan ECM dan invasi tumor (Gu *et al*., 2023). TAM dapat menghasilkan MMP, VEGF, TGF-β, dan mediator remodeling matriks yang memfasilitasi invasi sel kanker (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Model 3D memungkinkan pengujian bagaimana kekakuan matriks, densitas kolagen, dan komposisi ECM mengubah fungsi TAM (Ma *et al*., 2022). Hal ini penting karena TAM dalam tumor tidak hanya berinteraksi dengan sel kanker, tetapi juga dengan CAF, endotel, dan matriks (Cassetta & Pollard, 2018; Hanahan, 2022).

Keterbatasan spheroid adalah variasi ukuran, heterogenitas pembentukan, keterbatasan standardisasi, dan kesulitan analisis sel tunggal setelah kultur (Gu *et al*., 2023). Matrigel memiliki komposisi biologis yang tidak sepenuhnya terdefinisi dan dapat memengaruhi hasil eksperimen (Gu *et al*., 2023). Selain itu, spheroid sederhana belum merepresentasikan vaskularisasi, sistem limfatik, imunitas adaptif, dan perfusi cairan tumor (Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, spheroid 3D berguna sebagai model antara sebelum organoid kompleks, tumor-on-chip, atau model hewan (Gu *et al*., 2023).



Caption: Model spheroid 3D memungkinkan studi infiltrasi makrofag, gradien hipoksia, invasi, remodeling matriks, dan respons terapi dalam sistem yang lebih menyerupai tumor padat (Gu et al., 2023).
Sumber: Diadaptasi dari Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Ma et al. (2022), Gu et al. (2023), dan Hanahan (2022).

Gambar 7. 5 Model 3D Spheroid Untuk Studi TAM

Model spheroid 3D memungkinkan studi infiltrasi makrofag, gradien hipoksia, invasi, remodeling matriks, dan respons terapi dalam sistem yang lebih menyerupai tumor padat (Gu *et al*., 2023). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Ma *et al*. (2022), Gu *et al*. (2023), dan Hanahan (2022).

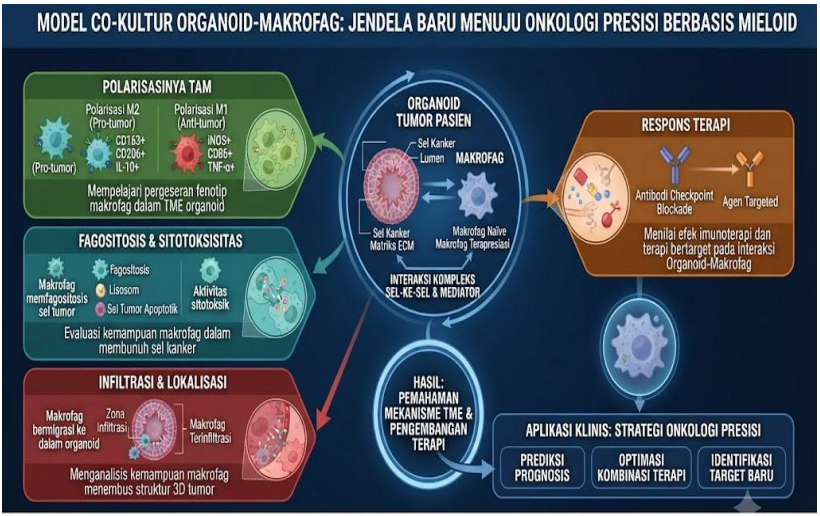
7.5 Organoid Tumor dan Organoid–Immune Co-Culture

Organoid tumor adalah model tiga dimensi yang berasal dari sel tumor pasien atau jaringan tumor dan dapat mempertahankan sebagian karakteristik genetik, fenotipik, serta heterogenitas tumor asal (Gu *et al*., 2023; Wang *et al*., 2025). Organoid tumor dapat digunakan untuk mempelajari respons obat, heterogenitas intratumoral, dan interaksi tumor dengan komponen TME (Gu *et al*., 2023). Organoid-

immune co-culture menggabungkan organoid tumor dengan sel imun seperti makrofag, sel T, NK cell, atau sel dendritik untuk mempelajari interaksi tumor-imun (Wang *et al*., 2025). Tinjauan 2025 menyatakan bahwa co-culture organoid dengan sel imun menjadi pendekatan yang berkembang untuk memahami interaksi kompleks antara tumor dan sistem imun.

Organoid–macrophage co-culture dapat digunakan untuk mempelajari bagaimana tumor pasien memprogram monosit atau makrofag menjadi TAM-like macrophage (Gu *et al*., 2023; Wang *et al*., 2025). Model ini dapat membantu mengevaluasi rekrutmen, infiltrasi, polarisasi, fagositosis, ekspresi checkpoint, dan respons terhadap TAM-targeted therapy (Cassetta & Pollard, 2018; Wang *et al*., 2025). Co-culture organoid juga dapat mempertahankan interaksi dengan matriks dan arsitektur tumor lebih baik dibandingkan model 2D (Gu *et al*., 2023). Review 2023 tentang organoid co-culture menyatakan bahwa model ini digunakan untuk mempelajari interaksi sel–sel dalam TME, mengeksplorasi biologi kanker, dan menguji terapi.

Keterbatasan organoid adalah tidak semua organoid mempertahankan komponen imun dan stromal asli setelah kultur jangka panjang (Gu *et al*., 2023). Banyak organoid tumor harus ditambahkan kembali dengan makrofag, CAF, endotel, atau sel T secara eksogen untuk membentuk TME buatan (Gu *et al*., 2023; Wang *et al*., 2025). Komposisi medium, matriks, dan lama kultur dapat memengaruhi fenotip organoid serta sel imun yang ditambahkan (Gu *et al*., 2023). Oleh karena itu, organoid co-culture perlu distandardisasi dan divalidasi terhadap tumor asal pasien (Gu *et al*., 2023; Wang *et al*., 2025).



Caption: Organoid–macrophage co-culture memungkinkan studi interaksi tumor pasien dengan makrofag, termasuk polarisasi TAM, fagositosis, infiltrasi, dan respons terapi (Gu et al., 2023; al., 2023; Wang et al., 2025).

Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), Gu et al. (2023), dan Wang et al. (2025).

Gambar 7. 6 Organoid–Macrophage Co-Culture Untuk Penelitian TAM

Organoid–macrophage co-culture memungkinkan studi interaksi tumor pasien dengan makrofag, termasuk polarisasi TAM, fagositosis, infiltrasi, dan respons terapi (Gu *et al*., 2023; Wang *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), Gu *et al*. (2023), dan Wang *et al*. (2025).

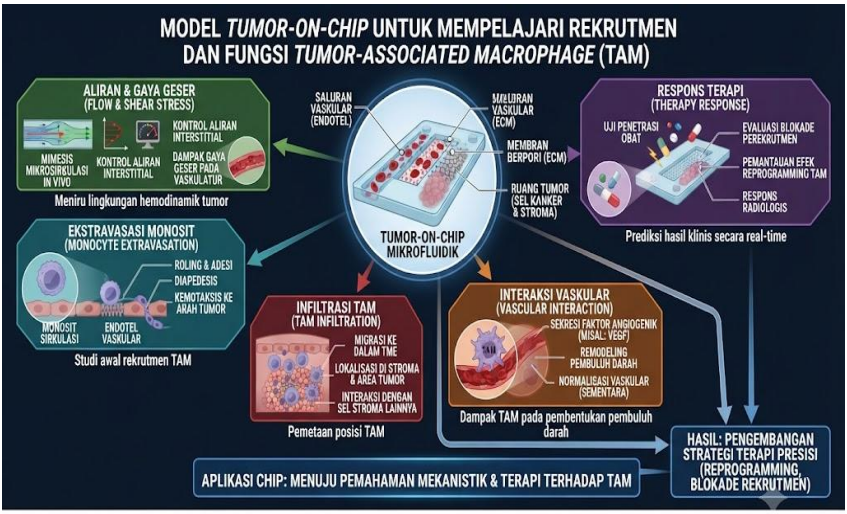
7.6 Tumor-on-Chip dan Microfluidic Model untuk TAM

Tumor-on-chip adalah model mikrofluidik yang memungkinkan kultur sel tumor, makrofag, endotel, fibroblas, dan sel imun dalam sistem dengan aliran cairan serta kontrol mikro-lingkungan (Ma *et al*., 2022; Wang *et al*., 2025). Model ini dapat meniru gradien chemokine, shear stress, perfusi, migrasi sel imun, dan interaksi vaskular yang

sulit direplikasi dalam kultur statis (Ma *et al*., 2022). Tumor-on-chip relevan untuk penelitian TAM karena rekrutmen monosit, ekstravasasi, infiltrasi, dan interaksi perivaskular merupakan proses dinamis (Noy & Pollard, 2014; Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, microfluidic model dapat menjembatani kultur sederhana dan model hewan (Ma *et al*., 2022).

Dalam model TAM-on-chip, monosit dapat dialirkan melalui kanal vaskular dan bermigrasi menuju kompartemen tumor yang menghasilkan CCL2 atau chemokine lain (Noy & Pollard, 2014; Ma *et al*., 2022). Makrofag yang masuk ke kompartemen tumor dapat dianalisis untuk melihat perubahan marker seperti CD163, CD206, PD-L1, ARG1, SPP1, atau TREM2 (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Sistem ini juga dapat digunakan untuk menguji efek obat terhadap rekrutmen monosit, penetrasi makrofag, fagositosis tumor, dan aktivasi sel T (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Model microfluidic juga memungkinkan imaging real-time terhadap migrasi dan interaksi sel (Ma *et al*., 2022).

Keterbatasan tumor-on-chip adalah kompleksitas teknis, biaya, standardisasi perangkat, keterbatasan throughput, dan kebutuhan keahlian analisis citra (Ma *et al*., 2022). Model ini masih menyederhanakan sistem imun dan sering tidak mencakup semua komponen TME secara lengkap (Ma *et al*., 2022). Selain itu, validasi terhadap jaringan pasien tetap diperlukan untuk memastikan bahwa perilaku TAM dalam chip mencerminkan keadaan in vivo (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Walaupun demikian, tumor-on-chip menjadi pendekatan kuat untuk mempelajari dinamika TAM secara real-time dan mekanistik (Ma *et al*., 2022).



Caption: Tumor-on-chip dapat memodelkan aliran, migrasi monosit, ekstravasasi, infiltrasi TAM, interaksi vaskular, dan respons terapi dalam sistem mikrofluidik (Ma et al., 2022).

Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Cheng et al. (2021), dan Ma et al. (2022).

Gambar 7. 7 Tumor-On-Chip untuk Mempelajari Rekrutmen dan Fungsi TAM

Tumor-on-chip dapat memodelkan aliran, migrasi monosit, ekstravasasi, infiltrasi TAM, interaksi vaskular, dan respons terapi dalam sistem mikrofluidik (Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Cheng *et al*. (2021), dan Ma *et al*. (2022).

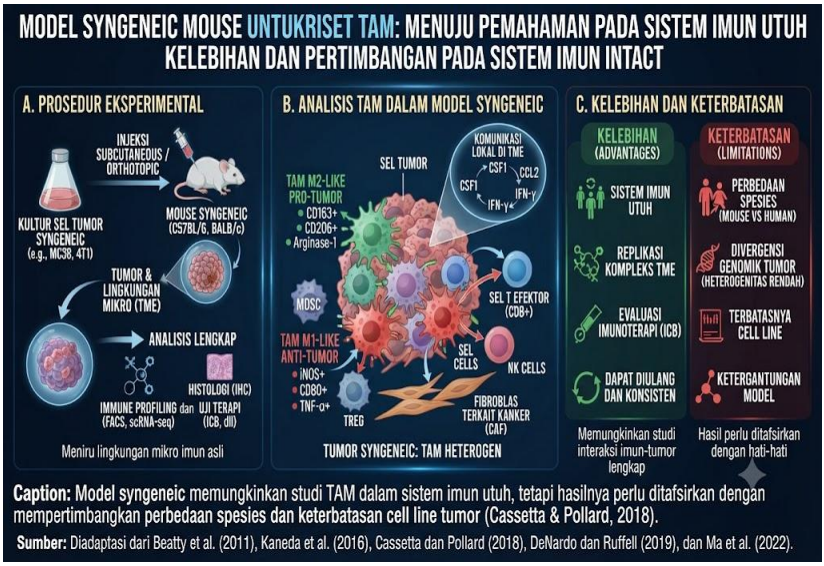
7.7 Model Syngeneic Mouse untuk Penelitian TAM

Model syngeneic mouse menggunakan sel kanker tikus yang ditanam pada tikus imunokompeten dengan latar genetik yang sama (Cassetta & Pollard, 2018). Model ini penting untuk penelitian TAM karena sistem imun tikus tetap utuh, sehingga rekrutmen monosit, aktivasi makrofag, sel T, NK cell, dan stromal interaction dapat diamati dalam organisme hidup (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo &

Ruffell, 2019). Model syngeneic sering digunakan untuk menguji terapi seperti CSF1R inhibitor, CCR2 inhibitor, anti-CD47, CD40 agonist, STING agonist, TLR agonist, PI3Kγ inhibitor, dan checkpoint blockade (Beatty *et al*., 2011; Kaneda *et al*., 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Keunggulan model ini adalah kemampuannya mengevaluasi interaksi TAM dengan sistem imun adaptif (DeNardo & Ruffell, 2019).

Model syngeneic memungkinkan analisis tumor primer dan metastasis dalam konteks imunokompeten (Noy & Pollard, 2014). Misalnya, model kanker payudara tikus dapat digunakan untuk mempelajari peran TAM dalam intravasasi, metastasis paru, dan respons terapi (Noy & Pollard, 2014). Model melanoma syngeneic dapat digunakan untuk mempelajari interaksi TAM dengan checkpoint inhibitor (DeNardo & Ruffell, 2019). Model kanker pankreas syngeneic dapat digunakan untuk mempelajari TAM dalam desmoplasia dan immune exclusion (Beatty *et al*., 2011; DeNardo & Ruffell, 2019).

Keterbatasan model syngeneic adalah sel kanker yang digunakan sering berasal dari cell line yang telah lama dikultur dan tidak selalu merepresentasikan heterogenitas tumor manusia (Cassetta & Pollard, 2018). Model ini juga memiliki perbedaan spesies dalam marker, sitokin, dan regulasi imun makrofag (Lavin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Lokasi implantasi subkutan dapat tidak merepresentasikan organ asal tumor dan niche makrofag residen yang spesifik (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, model syngeneic sebaiknya dikombinasikan dengan model orthotopic, GEMM, atau sampel pasien (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).



Gambar 7. 8 Model Syngeneic Mouse Untuk Penelitian TAM

Model syngeneic memungkinkan studi TAM dalam sistem imun utuh, tetapi hasilnya perlu ditafsirkan dengan mempertimbangkan perbedaan spesies dan keterbatasan cell line tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Beatty *et al*. (2011), Kaneda *et al*. (2016), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma *et al*. (2022).

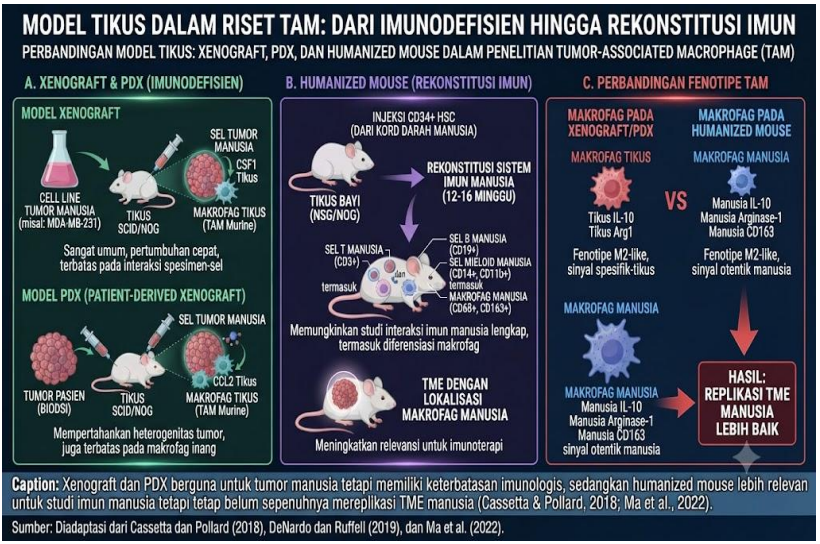
7.8 Xenograft, PDX, dan Humanized Mouse Model

Xenograft menggunakan sel kanker manusia yang ditanam pada tikus imunodefisien (Cassetta & Pollard, 2018). Model ini berguna untuk mempelajari pertumbuhan sel kanker manusia dan respons terapi tumor-directed, tetapi kurang ideal untuk penelitian TAM karena sistem imun tikus tidak utuh (Cassetta & Pollard, 2018). TAM yang terbentuk dalam xenograft umumnya berasal dari sel mieloid tikus,

sehingga interaksi human tumor–mouse macrophage dapat menimbulkan ketidaksesuaian spesies (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, xenograft harus digunakan hati-hati bila pertanyaan utama adalah imunologi TAM manusia (Ma *et al*., 2022).

Patient-derived xenograft atau PDX menggunakan fragmen tumor pasien yang ditanam pada tikus imunodefisien (Cassetta & Pollard, 2018). PDX dapat mempertahankan sebagian heterogenitas tumor pasien pada fase awal, tetapi komponen imun manusia biasanya hilang seiring passage dan digantikan oleh stroma tikus (Cassetta & Pollard, 2018). Karena itu, PDX konvensional kurang lengkap untuk mempelajari interaksi TAM manusia dengan sel T manusia (Ma *et al*., 2022). Walaupun demikian, PDX dapat berguna untuk mempelajari faktor tumor yang mengatur infiltrasi makrofag tikus atau respons terapi tertentu (Cassetta & Pollard, 2018).

Humanized mouse model dikembangkan untuk mengatasi keterbatasan xenograft dan PDX dengan memasukkan komponen sistem imun manusia ke tikus imunodefisien (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022). Model ini dapat digunakan untuk mempelajari interaksi tumor manusia dengan sel imun manusia, termasuk monosit dan makrofag, dalam konteks in vivo (Ma *et al*., 2022). Namun, humanized mouse masih memiliki keterbatasan karena reconstitusi sistem imun tidak sempurna, sitokin tikus tidak selalu mendukung perkembangan mieloid manusia, dan lingkungan jaringan tetap berasal dari tikus (Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, humanized mouse merupakan model berharga tetapi tetap membutuhkan validasi dengan sampel pasien (Ma *et al*., 2022).



Gambar 7. 9 Xenograft, PDX, dan Humanized Mouse Dalam Penelitian TAM

Xenograft dan PDX berguna untuk tumor manusia tetapi memiliki keterbatasan imunologis, sedangkan humanized mouse lebih relevan untuk studi imun manusia tetapi tetap belum sepenuhnya mereplikasi TME manusia (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma *et al*. (2022).

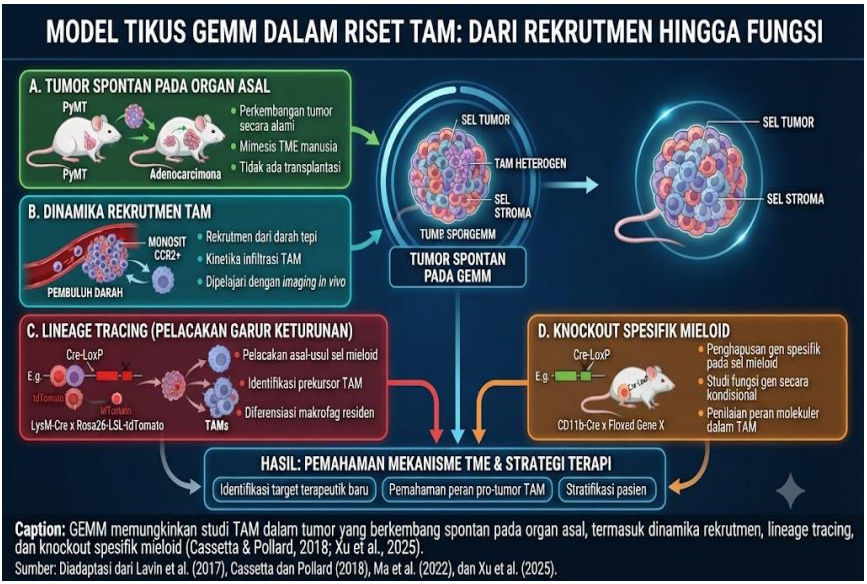
7.9 Genetically Engineered Mouse Models untuk TAM

Genetically engineered mouse models atau GEMM memungkinkan tumor berkembang secara spontan akibat perubahan genetik spesifik dalam jaringan asal (Cassetta & Pollard, 2018; Xu *et al*., 2025). GEMM lebih fisiologis dibandingkan implantasi cell line karena tumor muncul dalam organ asli, mengalami evolusi bertahap, dan

berinteraksi dengan sistem imun serta stroma sejak fase awal (Cassetta & Pollard, 2018). GEMM sangat berguna untuk mempelajari bagaimana TAM direkrut selama tumorigenesis, bagaimana makrofag residen berkontribusi, dan bagaimana TAM berubah selama progresi tumor (Lavin *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Tinjauan 2025 menekankan bahwa genetically engineered mouse models berkontribusi besar terhadap kemajuan penelitian kanker dan pemahaman TME.

GEMM dapat dikombinasikan dengan sistem Cre-lox, reporter fluorescent, lineage tracing, knockout spesifik mieloid, atau depletion system untuk mempelajari fungsi gen tertentu pada TAM (Cassetta & Pollard, 2018). Misalnya, knockout gen pada LysM-Cre atau Cx3cr1-Cre lineage dapat digunakan untuk menguji peran jalur makrofag dalam tumor, walaupun spesifisitas promoter harus dievaluasi hati-hati (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Reporter lineage dapat membantu membedakan makrofag residen dan monocyte-derived macrophage dalam tumor (Lavin *et al*., 2017). Dengan demikian, GEMM sangat kuat untuk memahami dinamika TAM secara temporal dan organ-spesifik (Cassetta & Pollard, 2018).

Keterbatasan GEMM adalah waktu pembuatan lama, biaya tinggi, variasi penetrance tumor, dan perbedaan biologi tikus-manusia (Cassetta & Pollard, 2018). Tumor pada GEMM dapat memiliki beban mutasi dan heterogenitas yang berbeda dari kanker manusia (Ma *et al*., 2022). Selain itu, satu GEMM biasanya merepresentasikan subset molekuler tertentu dan tidak selalu mencerminkan seluruh spektrum pasien (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, GEMM perlu digunakan bersama analisis sampel pasien dan model translasi lain (Ma *et al*., 2022).



Gambar 7. 10 GEMM untuk Studi TAM

GEMM memungkinkan studi TAM dalam tumor yang berkembang spontan pada organ asal, termasuk dinamika rekrutmen, lineage tracing, dan knockout spesifik mieloid (Cassetta & Pollard, 2018; Xu *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Lavin *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Ma *et al*. (2022), dan Xu *et al*. (2025).

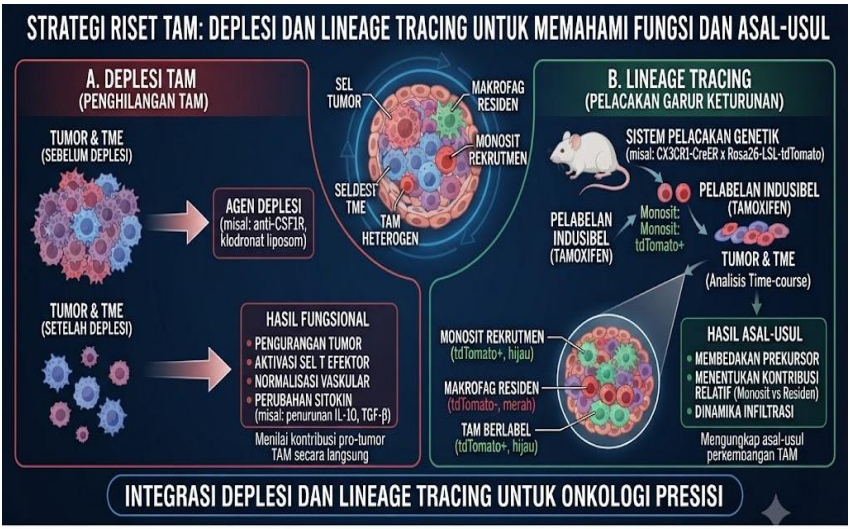
7.10 Depletion dan Lineage Tracing untuk Mempelajari Fungsi TAM

Depletion makrofag digunakan untuk menguji apakah TAM diperlukan untuk pertumbuhan tumor, metastasis, angiogenesis, atau resistansi terapi (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Strategi depletion dapat menggunakan clodronate liposome, CSF1R inhibitor, antibodi target tertentu, atau model genetik seperti diphtheria toxin

receptor dalam lineage mieloid (Cassetta & Pollard, 2018). Jika depletion TAM menurunkan pertumbuhan tumor atau metastasis, hasil tersebut menunjukkan kontribusi fungsional makrofag dalam model tersebut (Noy & Pollard, 2014). Namun, depletion luas dapat memengaruhi makrofag normal, monosit, dendritic cell, atau sel mieloid lain sehingga interpretasi perlu hati-hati (Cassetta & Pollard, 2018).

CSF1R inhibitor sering digunakan sebagai pendekatan depletion atau remodeling TAM karena jalur CSF1R penting untuk survival makrofag (Cassetta & Pollard, 2018). Namun, CSF1R blockade tidak selalu menghilangkan semua TAM karena sebagian subpopulasi dapat bertahan melalui jalur lain atau berasal dari makrofag residen yang kurang bergantung pada CSF1R (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Clodronate liposome dapat menurunkan makrofag fagositik, tetapi distribusi dan efeknya bergantung pada rute pemberian dan jaringan (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, depletion harus dikombinasikan dengan verifikasi flow cytometry, histologi, dan analisis fungsi (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).

Lineage tracing digunakan untuk membedakan asal-usul TAM dari monosit rekrutmen atau makrofag residen jaringan (Lavin *et al*., 2017). Teknik ini dapat menggunakan reporter genetik dan sistem inducible Cre untuk menandai populasi sel tertentu pada waktu tertentu (Lavin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Lineage tracing penting karena TAM yang berasal dari monosit dan TAM resident-like dapat memiliki fungsi dan respons terapi berbeda (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, kombinasi depletion dan lineage tracing dapat menjelaskan apakah fungsi protumor berasal dari seluruh makrofag atau subset tertentu (Lavin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022).



Caption: Depletion menguji kontribusi fungsional TAM, sedangkan lineage tracing membedakan asal-usul TAM dari monosit rekrutmen atau makrofag residen jaringan (Lavin et al., 2017; Cassetta & Pollard, 2018).

Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Lavin et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma et al. (2022).

Gambar 7. 11 Depletion dan Lineage Tracing Untuk Studi Fungsi TAM

Depletion menguji kontribusi fungsional TAM, sedangkan lineage tracing membedakan asal-usul TAM dari monosit rekrutmen atau makrofag residen jaringan (Lavin *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Lavin *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma *et al*. (2022).

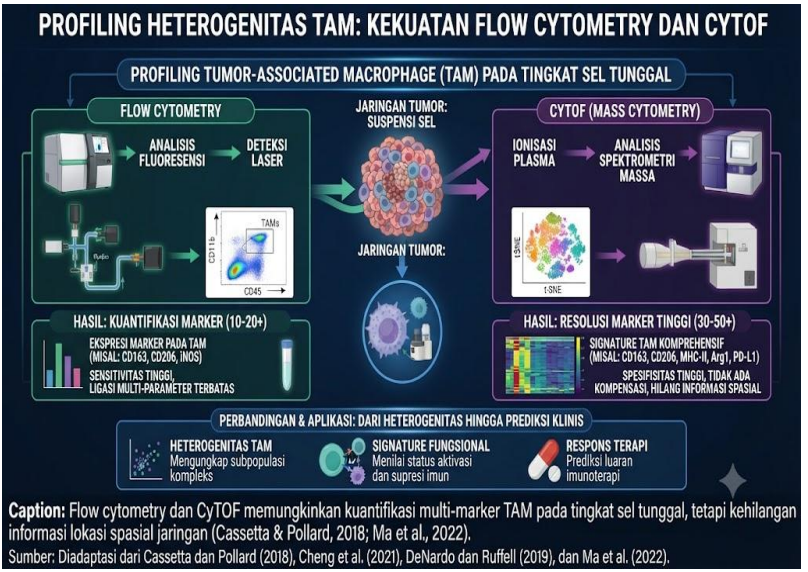
7.11 Flow Cytometry dan CyTOF untuk Profiling TAM

Flow cytometry digunakan untuk menganalisis TAM berdasarkan ekspresi marker permukaan dan intraseluler pada tingkat sel tunggal (Cassetta & Pollard, 2018). Panel flow cytometry TAM biasanya mencakup marker leukosit seperti

CD45, marker mieloid seperti CD11b, marker monosit seperti CD14 atau Ly6C, marker makrofag seperti F4/80 pada tikus atau CD68 pada manusia, serta marker fenotipik seperti MHC-II, CD163, CD206, PD-L1, CD11c, TREM2, atau MARCO (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Flow cytometry dapat mengukur frekuensi, aktivasi, viabilitas, dan perubahan fenotip TAM setelah terapi (Cassetta & Pollard, 2018). Metode ini sangat berguna untuk memvalidasi efek depletion, reprogramming, atau checkpoint therapy pada model hewan dan sampel pasien (DeNardo & Ruffell, 2019).

CyTOF atau mass cytometry memungkinkan analisis puluhan marker sekaligus menggunakan antibodi berlabel logam (Ma *et al*., 2022). CyTOF berguna untuk memetakan heterogenitas sel mieloid secara lebih luas daripada flow cytometry konvensional (Ma *et al*., 2022). Metode ini dapat digunakan untuk membedakan TAM, monosit, dendritic cell, neutrofil, MDSC, sel T, dan NK cell dalam satu panel imunologi tumor (Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, CyTOF membantu memahami TAM dalam konteks ekosistem imun, bukan sebagai populasi terpisah (Ma *et al*., 2022).

Keterbatasan flow cytometry dan CyTOF adalah hilangnya informasi spasial karena jaringan harus didisosiasi menjadi suspensi sel (Cassetta & Pollard, 2018). Proses disosiasi dapat menyebabkan hilangnya subset tertentu atau perubahan ekspresi marker akibat stres eksperimental (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Panel marker juga perlu disesuaikan dengan spesies, jenis tumor, dan hipotesis biologis (Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, data sitometri sebaiknya dikombinasikan dengan IHC, multiplex immunofluorescence, scRNA-seq, atau spatial omics (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022).



Gambar 7. 12 Flow Cytometry dan CyTOF untuk Profiling TAM

Flow cytometry dan CyTOF memungkinkan kuantifikasi multi-marker TAM pada tingkat sel tunggal, tetapi kehilangan informasi lokasi spasial jaringan (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma *et al*. (2022).

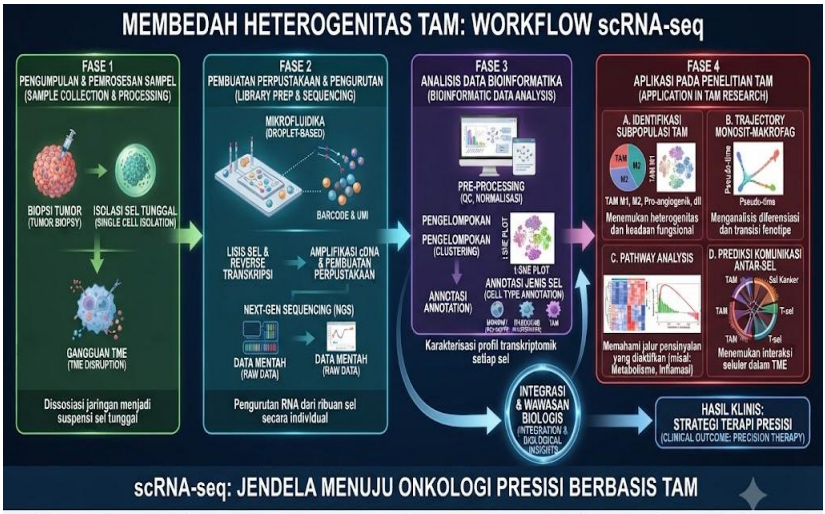
7.12 Single-Cell RNA Sequencing untuk Identifikasi Subpopulasi TAM

Single-cell RNA sequencing atau scRNA-seq memungkinkan identifikasi subpopulasi TAM berdasarkan profil transkriptomik sel tunggal (Cheng *et al*., 2021). Metode ini dapat mengungkap subpopulasi seperti SPP1+ TAM, C1Q+ TAM, TREM2+ TAM, FCN1+ monocyte-like macrophage, interferon-responsive TAM, dan lipid-associated TAM (Cheng

et al., 2021; Ma *et al*., 2022). Pan-cancer single-cell atlas menunjukkan bahwa tumor-infiltrating myeloid cells memiliki heterogenitas yang luas dan subpopulasi TAM dapat berbeda antar tipe kanker (Cheng *et al*., 2021). Studi integratif single-cell dan spatial transcriptomics pada 2025 juga menunjukkan bahwa pendekatan ini dapat mengungkap heterogenitas seluler dan spasial TME serta dinamika makrofag tumor dalam kanker tertentu.

scRNA-seq dapat digunakan untuk clustering, differential gene expression, pathway analysis, pseudotime, RNA velocity, dan ligand–receptor inference (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Clustering membantu mengidentifikasi subpopulasi TAM, sedangkan pseudotime dapat memperkirakan jalur diferensiasi monosit menjadi TAM (Cheng *et al*., 2021). Ligand–receptor analysis dapat memprediksi komunikasi TAM dengan sel kanker, sel T, CAF, dan endotel (Ma *et al*., 2022). Analisis ini membantu menghubungkan identitas molekuler TAM dengan fungsi biologis dan target terapi potensial (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022).

Keterbatasan scRNA-seq adalah kehilangan informasi spasial, dropout gene, batch effect, bias disosiasi, dan keterbatasan dalam menangkap protein atau metabolit (Ma *et al*., 2022). Subpopulasi TAM yang rapuh atau melekat kuat pada matriks dapat hilang selama disosiasi jaringan (Cassetta & Pollard, 2018). Interpretasi cluster juga dapat dipengaruhi oleh algoritma, parameter analisis, dan kualitas data (Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, temuan scRNA-seq harus divalidasi dengan spatial transcriptomics, multiplex imaging, flow cytometry, atau uji fungsional (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022).



Caption: scRNA-seq memungkinkan identifikasi subpopulasi TAM, trajectory monosit–makrofag, pathway analysis, dan prediksi komunikasi antar-sel dalam TME (Cheng et al., 2021; Ma et al., 2022).
Sumber: Diadaptasi dari Cheng et al. (2021), Ma et al. (2022), Liu et al. (2025), dan Wu et al. (2025).

Gambar 7. 13 Workflow scRNA-seq untuk Penelitian TAM

scRNA-seq memungkinkan identifikasi subpopulasi TAM, trajectory monosit–makrofag, pathway analysis, dan prediksi komunikasi antar-sel dalam TME (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), Liu *et al*. (2025), dan Wu *et al*. (2025).

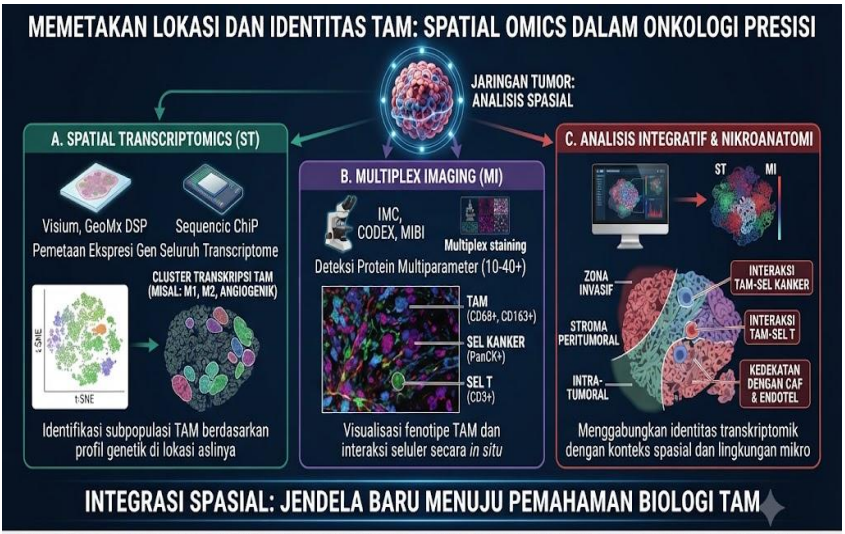
7.13 Spatial Transcriptomics dan Multiplex Imaging

Spatial transcriptomics memungkinkan analisis ekspresi gen dengan mempertahankan informasi lokasi dalam jaringan tumor (Ma *et al*., 2022). Metode ini penting untuk TAM karena fungsi makrofag sangat dipengaruhi oleh posisi relatif terhadap sel kanker, stroma, endotel, hipoksia, dan sel T (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). TAM pada invasive margin, area perivaskular, tumor core, atau stroma padat dapat memiliki fungsi biologis yang berbeda (Noy &

Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). Oleh karena itu, spatial transcriptomics membantu memahami bukan hanya "apa subpopulasi TAM", tetapi juga "di mana subpopulasi TAM berada" (Ma *et al*., 2022).

Multiplex imaging seperti multiplex immunofluorescence, imaging mass cytometry, dan spatial proteomics dapat memetakan beberapa marker protein sekaligus pada jaringan tumor (Ma *et al*., 2022). Metode ini dapat menghubungkan CD68, CD163, CD206, PD-L1, TREM2, SPP1, C1Q, CD8, FOXP3, αSMA, dan marker endotel dalam satu konteks spasial (Ma *et al*., 2022). Spatial proteomics pada 2025 menunjukkan bahwa susunan sel imun dan stromal dapat digunakan untuk memprediksi outcome imunoterapi pada konteks kanker tertentu (Aung *et al*., 2025). Integrasi spatial omics dan single-cell omics makin penting untuk biomarker imunoterapi karena dapat mengatasi heterogenitas tumor dan immune evasion (Zhang *et al*., 2025).

Keterbatasan spatial omics adalah biaya tinggi, resolusi yang bervariasi antar platform, kompleksitas analisis, dan kebutuhan validasi bioinformatik (Ma *et al*., 2022). Beberapa platform spatial transcriptomics memiliki resolusi spot yang dapat mencakup lebih dari satu sel, sehingga dekonvolusi seluler diperlukan (Ma *et al*., 2022). Multiplex imaging memerlukan validasi antibodi dan standardisasi segmentasi sel (Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, spatial omics sebaiknya digunakan bersama scRNA-seq dan uji fungsional untuk memperoleh interpretasi TAM yang kuat (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022).



Caption: Spatial omics memetakan identitas dan lokasi TAM terhadap sel kanker, sel T, CAF, endotel, dan area hipoksik dalam jaringan (Ma et al., 2022; Zhang et al., 2025).
Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), Cheng et al. (2021), Ma et al. (2022), Zhang et al. (2025), dan Aung et al. (2025).

Gambar 7. 14 Spatial Transcriptomics dan Multiplex Imaging untuk TAM

Spatial omics memetakan identitas dan lokasi TAM terhadap sel kanker, sel T, CAF, endotel, dan area hipoksik dalam jaringan tumor (Ma *et al*., 2022; Zhang *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), Zhang *et al*. (2025), dan Aung *et al*. (2025).

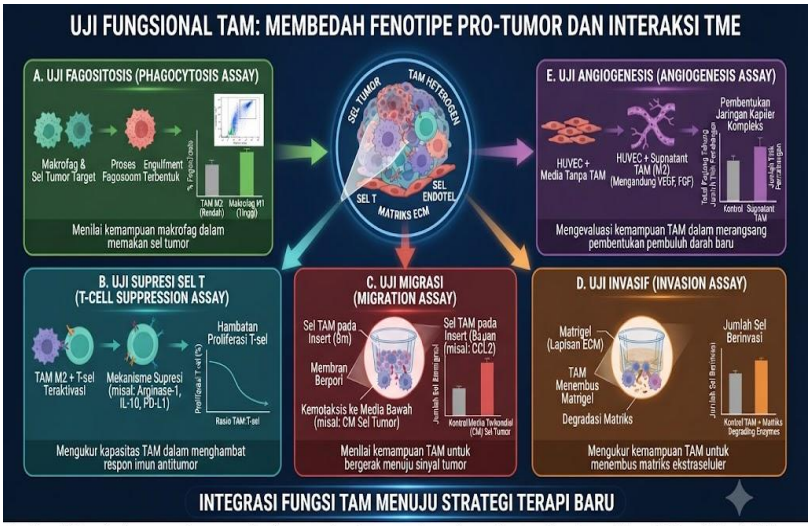
7.14 Uji Fungsional: Fagositosis, Suppression Assay, Migrasi, dan Invasi

Uji fagositosis digunakan untuk menilai kemampuan makrofag menelan sel kanker, debris, partikel, atau target berlabel (Chao *et al*., 2012; Cassetta & Pollard, 2018). Uji ini penting untuk menilai efek blokade CD47–SIRPα, antibodi terapeutik, opsonisasi, dan reprogramming TAM terhadap

fungsi fagositik (Chao *et al*., 2012). Fagositosis dapat diukur menggunakan flow cytometry, imaging microscopy, live-cell imaging, atau readout fluorescent target uptake (Cassetta & Pollard, 2018). Hasil uji fagositosis harus dibedakan dari sekadar adhesi sel karena makrofag dapat melekat pada target tanpa benar-benar menelan target tersebut (Cassetta & Pollard, 2018).

T cell suppression assay digunakan untuk menilai kemampuan TAM menekan proliferasi, aktivasi, atau sitotoksisitas sel T (DeNardo & Ruffell, 2019). Dalam uji ini, makrofag atau TAM-like macrophage dikultur bersama sel T yang distimulasi, lalu proliferasi sel T, produksi IFN-γ, granzyme B, atau ekspresi exhaustion marker dapat diukur (DeNardo & Ruffell, 2019). Uji ini penting untuk mengevaluasi peran IL-10, TGF-β, ARG1, IDO, PD-L1, atau metabolit dalam imunosupresi TAM (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Uji suppression juga dapat digunakan untuk mengevaluasi apakah reprogramming TAM dapat memulihkan fungsi sel T (Cassetta & Pollard, 2018).

Migration dan invasion assay digunakan untuk menilai bagaimana TAM memengaruhi migrasi dan invasi sel kanker (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). Makrofag dapat meningkatkan invasi sel kanker melalui EGF, MMP, TGF-β, VEGF, dan remodeling matriks (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). Uji transwell migration, Matrigel invasion, 3D collagen invasion, atau spheroid invasion dapat digunakan untuk mempelajari proses ini (Cassetta & Pollard, 2018; Gu *et al*., 2023). Kombinasi uji fungsional dengan analisis marker molekuler membantu membedakan apakah TAM hanya berubah fenotip atau benar-benar mengubah perilaku tumor (Cassetta & Pollard, 2018).



Caption: Uji fagositosis, suppression assay, migration assay, invasion assay, dan angiogenesis assay digunakan untuk menilai fungsi biologis TAM secara langsung (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).

Sumber: Diadaptasi dari Chao et al. (2012), Noy dan Pollard (2014), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Gu et al. (2023).

Gambar 7. 15 Uji Fungsional Utama Dalam Penelitian TAM

Uji fagositosis, suppression assay, migration assay, invasion assay, dan angiogenesis assay digunakan untuk menilai fungsi biologis TAM secara langsung (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Chao *et al*. (2012), Noy dan Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Gu *et al*. (2023).

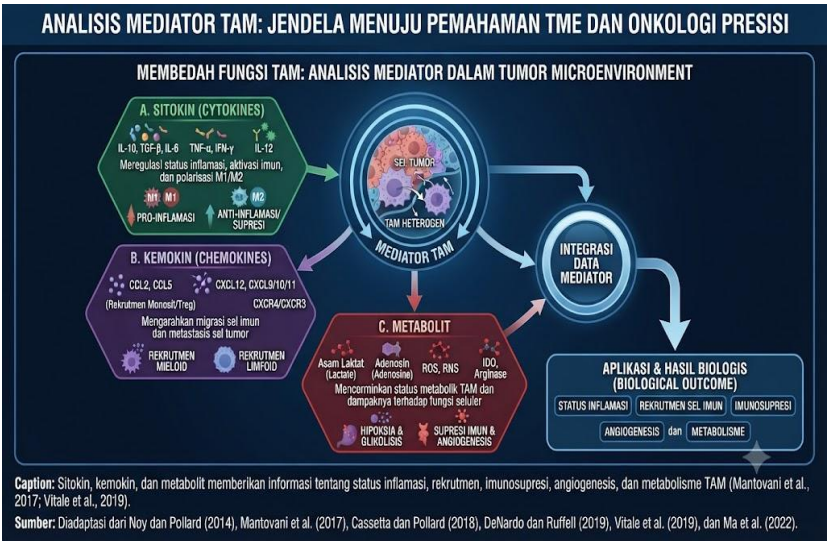
7.15 Analisis Sitokin, Kemokin, dan Metabolit TAM

Analisis sitokin dan kemokin digunakan untuk menilai mediator yang diproduksi TAM atau yang mengatur rekrutmen serta fungsi TAM (Mantovani *et al*., 2017). Mediator seperti IL-10, TGF-β, IL-6, TNF-α, CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, VEGF, dan CSF1 sering dianalisis dalam penelitian TAM (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Metode yang digunakan dapat berupa ELISA,

multiplex bead assay, qPCR, RNA-seq, proteomics, atau single-cell cytokine profiling (Ma *et al*., 2022). Profil sitokin membantu menentukan apakah TAM lebih imunosupresif, proangiogenik, inflamasi, atau antigen-presenting (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019).

Analisis kemokin penting untuk memahami rekrutmen monosit dan interaksi sel imun (Noy & Pollard, 2014). CCL2–CCR2 berperan dalam rekrutmen monosit, sedangkan CXCL9/CXCL10 dapat berkaitan dengan rekrutmen sel T dalam konteks respons interferon (Noy & Pollard, 2014; DeNardo & Ruffell, 2019). Perubahan CCL2 setelah terapi dapat menunjukkan rekrutmen mieloid kompensatorik (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, pengukuran kemokin dapat digunakan untuk memahami mekanisme resistansi dan desain terapi kombinasi (DeNardo & Ruffell, 2019).

Analisis metabolit penting karena TAM dipengaruhi oleh laktat, arginin, lipid, oksigen, adenosin, dan prostaglandin (Vitale *et al*., 2019). Laktat dapat memprogram TAM menjadi lebih proangiogenik dan imunosupresif (Vitale *et al*., 2019). ARG1 dapat menurunkan arginin dan menghambat fungsi sel T (Mantovani *et al*., 2017). Analisis metabolit dapat dilakukan dengan metabolomics, mass spectrometry, enzymatic assay, Seahorse metabolic flux analysis, atau targeted metabolite measurement (Vitale *et al*., 2019). Dengan demikian, profil metabolik TAM melengkapi marker transkriptomik dan protein dalam memahami fungsi TAM (Vitale *et al*., 2019; Ma *et al*., 2022).



Gambar 7. 16 Analisis Mediator TAM

Sitokin, kemokin, dan metabolit memberikan informasi tentang status inflamasi, rekrutmen, imunosupresi, angiogenesis, dan metabolisme TAM (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Vitale *et al*. (2019), dan Ma *et al*. (2022).

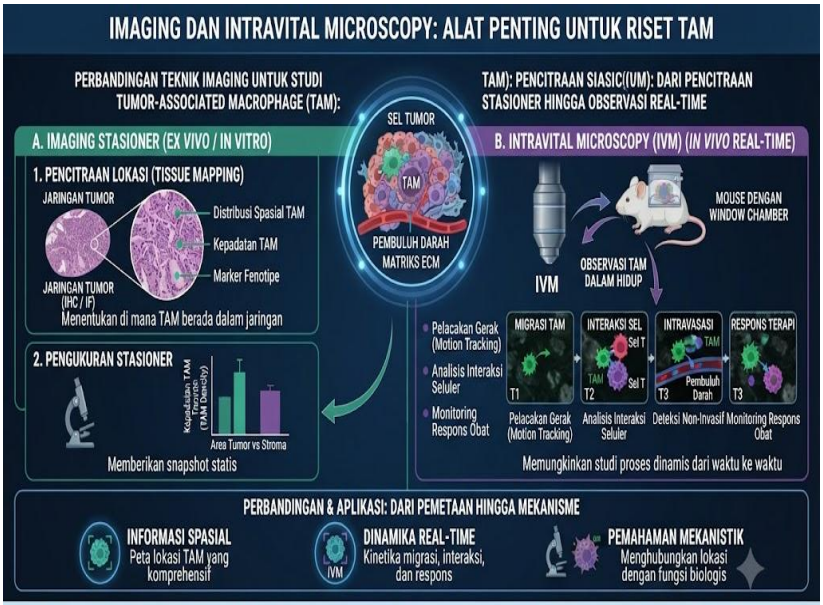
7.16 Imaging dan Intravital Microscopy untuk Dinamika TAM

Imaging digunakan untuk mempelajari lokasi, migrasi, interaksi, dan dinamika TAM dalam jaringan tumor (Ma *et al*., 2022). Immunofluorescence dan confocal microscopy dapat menunjukkan distribusi TAM terhadap sel tumor, sel T, endotel, dan stroma (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Intravital microscopy memungkinkan observasi real-time terhadap migrasi makrofag, interaksi dengan sel kanker,

intravasasi, dan respons terhadap terapi dalam hewan hidup (Noy & Pollard, 2014). Teknik ini sangat berguna untuk mempelajari proses dinamis yang tidak dapat ditangkap oleh analisis endpoint (Noy & Pollard, 2014).

Intravital imaging dapat membantu memvisualisasikan interaksi TAM dengan pembuluh darah dan sel kanker selama metastasis (Noy & Pollard, 2014). Dalam konteks kanker payudara, interaksi sel kanker, makrofag, dan endotel dapat memfasilitasi intravasasi (Noy & Pollard, 2014). Imaging juga dapat digunakan untuk memantau apakah reprogramming TAM mengubah posisi makrofag, meningkatkan fagositosis, atau meningkatkan infiltrasi sel T (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, imaging memberikan dimensi temporal dan spasial yang tidak tersedia dalam flow cytometry atau bulk RNA-seq (Ma *et al*., 2022).

Keterbatasan intravital microscopy adalah kebutuhan model hewan khusus, reporter fluorescent, jendela imaging, dan analisis citra kompleks (Noy & Pollard, 2014). Resolusi dan kedalaman imaging dapat berbeda tergantung jaringan dan teknologi yang digunakan (Ma *et al*., 2022). Selain itu, manipulasi pembedahan untuk imaging dapat memengaruhi inflamasi lokal (Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, hasil intravital imaging perlu dikombinasikan dengan histologi dan analisis molekuler (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).



Caption: Imaging memungkinkan pemetaan lokasi TAM, sedangkan intravital microscopy memungkinkan observasi real-time migrasi, interaksi, intravasasi, dan respons terapi TAM (Noy & Pollard, 2014; Ma et al., 2022).
Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma et al. (2022).

Gambar 7. 17 Imaging dan Intravital Microscopy Untuk Studi TAM

Imaging memungkinkan pemetaan lokasi TAM, sedangkan intravital microscopy memungkinkan observasi real-time migrasi, interaksi, intravasasi, dan respons terapi TAM (Noy & Pollard, 2014; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma *et al*. (2022).

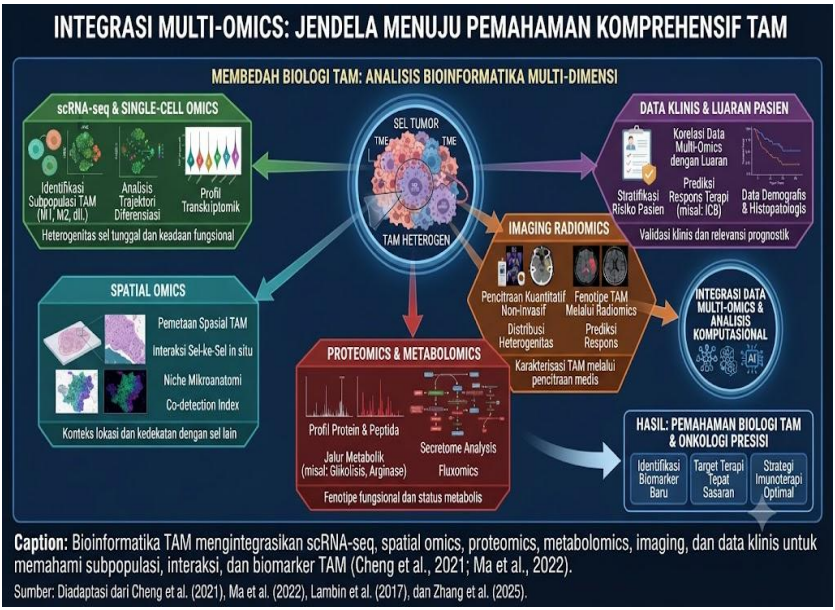
7.17 Analisis Bioinformatika dan Integrasi Multi-Omics

Analisis bioinformatika penting dalam penelitian TAM karena data scRNA-seq, spatial transcriptomics, proteomics, metabolomics, dan imaging menghasilkan informasi besar

dan kompleks (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Pipeline scRNA-seq biasanya mencakup quality control, normalisasi, integrasi batch, clustering, anotasi sel, differential expression, pathway enrichment, dan inferensi interaksi ligand–receptor (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Analisis spatial transcriptomics menambahkan dekonvolusi spot, pemetaan niche, analisis neighborhood, dan integrasi dengan referensi single-cell (Ma *et al*., 2022). Integrasi kedua pendekatan ini membantu menghubungkan identitas TAM dengan lokasi dan fungsi dalam jaringan (Ma *et al*., 2022; Zhang *et al*., 2025).

Ligand–receptor analysis seperti CellChat, NicheNet, atau pendekatan serupa dapat digunakan untuk memprediksi komunikasi TAM dengan sel kanker, CAF, endotel, dan sel T (Ma *et al*., 2022). Misalnya, analisis dapat memprediksi interaksi CSF1–CSF1R, CCL2–CCR2, PD-L1–PD-1, CD47–SIRPα, VEGF–VEGFR, atau TGF-β signaling dalam TME (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Namun, prediksi ligand–receptor tidak membuktikan fungsi biologis secara langsung dan harus divalidasi dengan blocking assay, perturbasi genetik, atau uji fungsional (Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, bioinformatika harus dipandang sebagai alat hipotesis yang memerlukan eksperimen lanjutan (Ma *et al*., 2022).

Machine learning dapat digunakan untuk membangun signature TAM yang memprediksi prognosis, respons imunoterapi, atau subtipe TME (Lambin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Model integratif dapat menggabungkan data marker TAM, sel T, stroma, radiomics, EV, dan outcome klinis (Ma *et al*., 2022). Namun, model komputasional perlu validasi eksternal, interpretabilitas, dan kontrol overfitting (Lambin *et al*., 2017). Dengan demikian, integrasi multi-omics dalam penelitian TAM harus mengikuti prinsip reproduksibilitas, transparansi pipeline, dan validasi klinis (Ma *et al*., 2022).



Caption: Bioinformatika TAM mengintegrasikan scRNA-seq, spatial omics, proteomics, metabolomics, imaging, dan data klinis untuk memahami subpopulasi, interaksi, dan biomarker TAM (Cheng et al., 2021; Ma et al., 2022).
Sumber: Diadaptasi dari Cheng et al. (2021), Ma et al. (2022), Lambin et al. (2017), dan Zhang et al. (2025).

Gambar 7. 18 Analisis Bioinformatika Multi-Omics untuk TAM

Bioinformatika TAM mengintegrasikan scRNA-seq, spatial omics, proteomics, metabolomics, imaging, dan data klinis untuk memahami subpopulasi, interaksi, dan biomarker TAM (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), Lambin *et al*. (2017), dan Zhang *et al*. (2025).

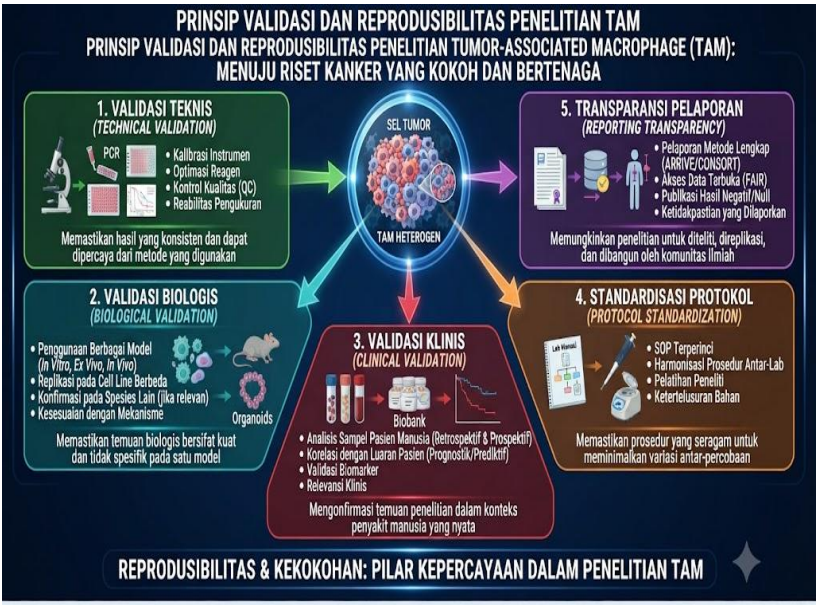
7.18 Prinsip Validasi dan Reprodusibilitas Penelitian TAM

Validasi merupakan tahap penting dalam penelitian TAM karena marker dan signature yang ditemukan melalui omics tidak selalu mencerminkan fungsi biologis (Ma *et al*., 2022). Validasi teknis dapat dilakukan dengan metode orthogonal seperti flow cytometry, IHC, multiplex immunofluorescence,

qPCR, atau proteomics (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Validasi biologis membutuhkan uji fungsional seperti fagositosis, suppression assay, migration/invasion assay, angiogenesis assay, atau perturbasi genetik (Cassetta & Pollard, 2018). Validasi klinis memerlukan kohort pasien independen dan endpoint yang jelas (Oldenhuis *et al*., 2008; Ma *et al*., 2022).

Reprodusibilitas penelitian TAM membutuhkan standardisasi sumber makrofag, protokol diferensiasi, medium kultur, stimulus polarisasi, panel marker, metode gating, pipeline bioinformatika, dan pelaporan data (Ma *et al*., 2022). Variasi donor manusia dapat memengaruhi respons makrofag terhadap stimulus tumor (Cassetta & Pollard, 2018). Perbedaan cell line, passage number, kondisi hipoksia, konsentrasi serum, dan matriks 3D juga dapat mengubah hasil eksperimen (Gu *et al*., 2023). Oleh karena itu, penelitian TAM harus melaporkan detail teknis secara transparan agar dapat direplikasi (Ma *et al*., 2022).

Prinsip translasi juga penting karena hasil model in vitro atau tikus tidak selalu berlaku pada pasien (Cassetta & Pollard, 2018). Model sederhana harus divalidasi pada sampel pasien atau dataset klinis (Ma *et al*., 2022). Jika suatu target TAM menunjukkan efek kuat pada model tikus, perlu diuji apakah target tersebut diekspresikan pada TAM manusia dan apakah subpopulasi target relevan secara klinis (Lavin *et al*., 2017; Cheng *et al*., 2021). Dengan demikian, penelitian TAM yang kuat membutuhkan triangulasi antara model mekanistik, omics manusia, dan validasi fungsional (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).



Gambar 7. 19 Prinsip Validasi dan Reprodusibilitas Penelitian TAM

Penelitian TAM yang kuat membutuhkan validasi teknis, validasi biologis, validasi klinis, standardisasi protokol, dan transparansi pelaporan (Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Oldenhuis *et al*. (2008), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), Gu *et al*. (2023), dan Ma *et al*. (2022).

Penelitian TAM membutuhkan model dan metode yang mampu menangkap heterogenitas, plasticity, asal-usul, lokasi spasial, dan fungsi makrofag dalam tumor (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Model in vitro seperti conditioned medium dan co-culture 2D berguna untuk studi mekanistik awal, tetapi tidak cukup merepresentasikan arsitektur TME (Cassetta & Pollard, 2018). Model 3D, spheroid, organoid, dan tumor-on-chip memberikan konteks yang lebih fisiologis untuk mempelajari interaksi TAM dengan sel kanker, matriks,

stroma, dan sel imun (Gu *et al*., 2023; Wang *et al*., 2025). Model hewan seperti syngeneic, PDX, humanized mouse, dan GEMM tetap penting untuk mempelajari TAM dalam organisme utuh, tetapi memerlukan validasi manusia karena perbedaan spesies (Cassetta & Pollard, 2018; Xu *et al*., 2025).

Metode analisis TAM mencakup flow cytometry, CyTOF, IHC, multiplex imaging, scRNA-seq, spatial transcriptomics, metabolomics, imaging, dan uji fungsional (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). scRNA-seq membantu menemukan subpopulasi TAM, sedangkan spatial omics membantu memetakan lokasi serta interaksi TAM dalam jaringan tumor (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Uji fungsional seperti fagositosis, suppression assay, migration/invasion assay, dan angiogenesis assay diperlukan untuk membuktikan bahwa perubahan marker benar-benar memiliki efek biologis (Cassetta & Pollard, 2018). Bioinformatika dan integrasi multi-omics membantu membangun hipotesis, biomarker, dan target terapi, tetapi harus divalidasi secara eksperimen (Ma *et al*., 2022).

Masa depan penelitian TAM akan bergerak menuju sistem model yang lebih kompleks, berbasis pasien, dan multimodal (Ma *et al*., 2022). Organoid-immune co-culture, tumor-on-chip, spatial omics, intravital imaging, dan machine learning akan semakin penting untuk memahami dinamika TAM dan respons terapi (Gu *et al*., 2023; Wang *et al*., 2025). Namun, kompleksitas metode harus diimbangi dengan reprodusibilitas, standardisasi, dan validasi klinis yang kuat (Oldenhuis *et al*., 2008; Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, Bab 7 menegaskan bahwa pemahaman TAM yang valid memerlukan pendekatan multidisipliner dari biologi sel, imunologi, bioengineering, omics, patologi, dan onkologi translasi (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).

DAFTAR PUSTAKA

Beatty, G. L., Chiorean, E. G., Fishman, M. P., Saboury, B., Teitelbaum, U. R., Sun, W., Huhn, R. D., Song, W., Li, D., Sharp, L. L., Torigian, D. A., O'Dwyer, P. J., & Vonderheide, R. H. (2011). CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science, 331*(6024), 1612–1616.

Becker, A., Thakur, B. K., Weiss, J. M., Kim, H. S., Peinado, H., & Lyden, D. (2016). Extracellular vesicles in cancer: Cell-to-cell mediators of metastasis. *Cancer Cell, 30*(6), 836–848.

Cassetta, L., & Pollard, J. W. (2018). Targeting macrophages: Therapeutic approaches in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery, 17*(12), 887–904.

Chao, M. P., Weissman, I. L., & Majeti, R. (2012). The CD47–SIRPα pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications. *Current Opinion in Immunology, 24*(2), 225–232.

Cheng, S., Li, Z., Gao, R., Xing, B., Gao, Y., Yang, Y., Qin, S., Zhang, L., Ouyang, H., Du, P., Jiang, L., Zhang, B., Yang, Y., Wang, X., Ren, X., Bei, J. X., Hu, X., Bu, Z., Ji, J., & Zhang, Z. (2021). A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell, 184*(3), 792–809.e23.

Corrales, L., McWhirter, S. M., Dubensky, T. W., & Gajewski, T. F. (2016). The host STING pathway at the interface of cancer and immunity. *Journal of Clinical Investigation, 126*(7), 2404–2411.

DeNardo, D. G., & Ruffell, B. (2019). Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology, 19*(6), 369–382.

Gu, Z., *et al*. (2023). Organoid co-culture models of the tumor microenvironment and cancer therapy. *Review Article*.

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery, 12*(1), 31–46.

Kaneda, M. M., Messer, K. S., Ralainirina, N., Li, H., Leem, C. J., Gorjestani, S., Woo, G., Nguyen, A. V., Figueiredo, C. C., Foubert, P., Schmid, M. C., Pink, M., Winkler, D. G., Rausch, M., Palombella, V. J., Kutok, J., McGovern, K., Frazer, K. A., Wu, X., ... Varner, J. A. (2016). PI3Kγ is a molecular switch that controls immune suppression. *Nature, 539*(7629), 437–442.

Lambin, P., Leijenaar, R. T. H., Deist, T. M., Peerlings, J., De Jong, E. E. C., Van Timmeren, J., Sanduleanu, S., Larue, R. T. H. M., Even, A. J. G., Jochems, A., Van Wijk, Y., Woodruff, H., Van Soest, J., Lustberg, T., Roelofs, E., Van Elmpt, W., Dekker, A., Mottaghy, F. M., Wildberger, J. E., & Walsh, S. (2017). Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology, 14*(12), 749–762.

Lavin, Y., Kobayashi, S., Leader, A., Amir, E. A. D., Elefant, N., Bigenwald, C., Remark, R., Sweeney, R., Becker, C. D., Levine, J. H., Meinhof, K., Chow, A., Kim-Shulze, S., Wolf, A., Medaglia, C., Li, H., Rytlewski, J. A., Emerson, R. O., Solovyov, A., ... Merad, M. (2017). Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses. *Cell, 169*(4), 750–765.e17.

Liu, T., *et al*. (2025). Single-cell and spatial transcriptomics integration reveals FAM49B promotes tumor-associated macrophages polarization in colorectal cancer via the MDK pathway. *Frontiers in Immunology*.

Ma, R. Y., Black, A., & Qian, B. Z. (2022). Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single-cell omics. *Trends in Immunology, 43*(7), 546–563.

Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L., & Allavena, P. (2017). Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology, 14*(7), 399–416.

Murray, P. J. (2017). Macrophage polarization. *Annual Review of Physiology, 79*, 541–566.

Noy, R., & Pollard, J. W. (2014). Tumor-associated macrophages: From mechanisms to therapy. *Immunity, 41*(1), 49–61.

Oldenhuis, C. N. A. M., Oosting, S. F., Gietema, J. A., & De Vries, E. G. E. (2008). Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *European Journal of Cancer, 44*(7), 946–953.

Vitale, I., Manic, G., Coussens, L. M., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2019). Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment. *Cell Metabolism, 30*(1), 36–50.

Wang, J., *et al*. (2025). Tumor organoid-immune co-culture models. *Cell Death Discovery*.

Wu, Y., *et al*. (2025). Single-cell and spatial transcriptomic profiling reveals tumor microenvironment heterogeneity. *Communications Biology*.

Xu, J., *et al*. (2025). Dual roles and therapeutic targeting of tumor-associated macrophages. *Signal Transduction and Targeted Therapy*.

Zhang, C., *et al*. (2025). Application of spatial and single-cell omics in tumor immunotherapy biomarker discovery. *Review Article*.

BAB 8

IMUNOMETABOLISME TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM): HIPOKSIA, LAKTAT, LIPID, ARGININ, DAN TARGET METABOLIK

Imunometabolisme TAM adalah kajian tentang bagaimana jalur metabolik mengatur fenotip, fungsi, plasticity, dan peran makrofag dalam tumor microenvironment (TME) (Vitale *et al*., 2019; Karimova *et al*., 2025). TAM hidup dalam lingkungan tumor yang mengalami hipoksia, asidosis, akumulasi laktat, kekurangan nutrien, perubahan metabolisme lipid, serta kompetisi metabolik dengan sel kanker dan sel T (Vitale *et al*., 2019; Hanahan, 2022). Kondisi metabolik tersebut dapat mengubah TAM menjadi lebih imunosupresif, proangiogenik, proinvasif, dan mendukung resistansi terapi (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). Tinjauan terbaru menegaskan bahwa adaptasi metabolik TAM memengaruhi fagositosis, produksi sitokin/kemokin, interaksi dengan sel T sitotoksik, dan respons imun antitumor (Karimova *et al*., 2025).

Metabolisme TAM tidak berdiri sendiri karena sel kanker juga mengalami metabolic reprogramming yang mengubah komposisi nutrien dan metabolit dalam TME (Hanahan, 2022). Sel kanker yang sangat glikolitik dapat menghasilkan laktat dalam jumlah besar, dan laktat tersebut dapat memprogram TAM menuju fenotip protumor (Vitale *et al*.,

2019; Jin *et al*., 2025). Review 2025 menyebutkan bahwa laktat berperan penting dalam regulasi TAM, progresi tumor, dan potensi target terapeutik untuk meningkatkan imunitas antitumor (Jin *et al*., 2025). Selain laktat, metabolisme lipid, arginin, triptofan, adenosin, prostaglandin, dan besi juga dapat mengatur fungsi TAM (Vitale *et al*., 2019; Karimova *et al*., 2025).

Pemahaman imunometabolisme TAM penting untuk pengembangan terapi kanker presisi (DeNardo & Ruffell, 2019; Karimova *et al*., 2025). Target metabolik dapat digunakan untuk menekan fenotip TAM imunosupresif, meningkatkan fagositosis, memperbaiki fungsi sel T, dan meningkatkan respons imunoterapi (Vitale *et al*., 2019; Karimova *et al*., 2025). Strategi ini dapat mencakup targeting laktat, HIF, ARG1, IDO, COX–PGE2, lipid metabolism, PI3Kγ–mTOR, dan adenosine pathway (Vitale *et al*., 2019; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, Bab 8 membahas metabolisme TAM sebagai jembatan antara biologi kanker, imunologi, dan terapi antitumor berbasis TME (Vitale *et al*., 2019; Hanahan, 2022).



Gambar 8. 1 Konsep Imunometabolisme TAM

Imunometabolisme TAM menjelaskan bagaimana hipoksia, laktat, lipid, arginin, triptofan, adenosin, dan jalur energi mengatur fungsi TAM dalam tumor (Vitale *et al*., 2019; Karimova *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Vitale *et al*. (2019), Hanahan (2022), Karimova *et al*. (2025), dan Jin *et al*. (2025).

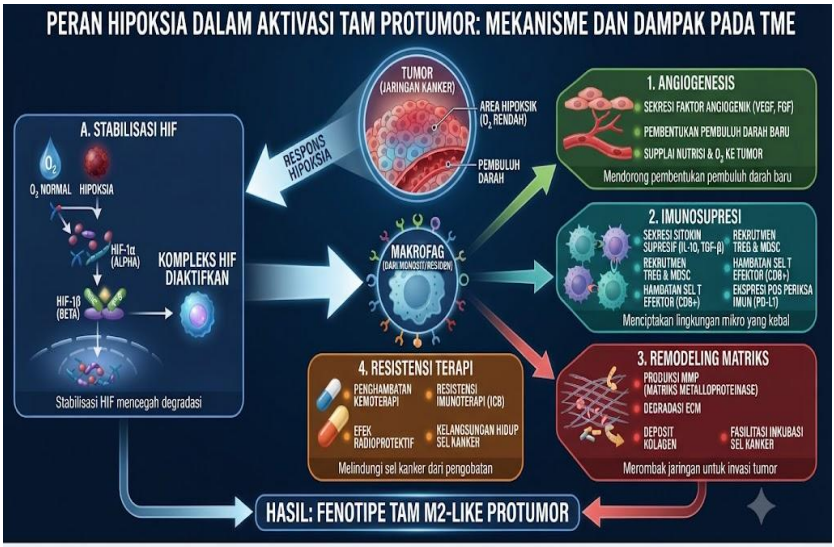
8.1 Hipoksia sebagai Pengatur Sentral TAM

Hipoksia adalah kondisi rendah oksigen yang sering muncul pada tumor padat akibat pertumbuhan tumor cepat, vaskularisasi abnormal, dan perfusi jaringan yang tidak efisien (Hanahan, 2022). Hipoksia dapat mengatur TAM secara langsung melalui aktivasi HIF-1α dan HIF-2α serta secara tidak langsung melalui perubahan chemokine, metabolit, dan extracellular vesicles yang dilepaskan sel

tumor (Vitale *et al*., 2019; Bai *et al*., 2022). Review tentang crosstalk hipoksia dan TAM menyebutkan bahwa hipoksia dapat mendorong fenotip makrofag protumor dan mengubah komunikasi sel tumor–makrofag melalui chemokine serta exosome (Bai *et al*., 2022). Dengan demikian, hipoksia bukan hanya kondisi fisik tumor, tetapi juga sinyal biologis yang membentuk fungsi TAM (Vitale *et al*., 2019).

TAM sering terkonsentrasi pada area hipoksik karena area tersebut menghasilkan sinyal rekrutmen dan survival untuk sel mieloid (Mantovani *et al*., 2017; Bai *et al*., 2022). Dalam area hipoksik, TAM dapat meningkatkan produksi VEGF, MMP9, CXCL8, dan mediator proangiogenik lain (Mantovani *et al*., 2017; Su *et al*., 2024). Review 2024 menyebutkan bahwa HIF-1α berperan dalam neovaskularisasi dan bahwa TAM dalam hipoksia mengaktifkan program proangiogenik melalui peningkatan faktor transkripsi seperti HIF-1α (Su *et al*., 2024). Produksi mediator tersebut menyebabkan pembuluh darah tumor bertambah tetapi sering tetap abnormal, bocor, dan tidak efisien (Hanahan, 2022).

Hipoksia juga memperkuat imunosupresi TAM (Vitale *et al*., 2019). HIF dapat berhubungan dengan peningkatan PD-L1, ARG1, VEGF, adenosine pathway, dan perubahan metabolisme yang menekan sel T (Vitale *et al*., 2019; DeNardo & Ruffell, 2019). TAM hipoksik dapat membentuk barrier biologis yang menghambat infiltrasi dan fungsi sel T CD8+ (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, targeting hipoksia, normalisasi vaskular, atau inhibisi HIF dapat dipertimbangkan sebagai strategi untuk memperbaiki respons imun antitumor (Vitale *et al*., 2019; Hanahan, 2022).



Caption: Hipoksia menstabilkan HIF pada TAM, mendorong angiogenesis, imunosupresi, remodeling matriks, dan resistansi terapi (Vitale et al., 2019; Bai et al., 2022).
Sumber: Diadaptasi dari Mantovani et al. (2017), Vitale et al. (2019), Bai et al. (2022), Hanahan (2022), dan Su et al. (2024).

Gambar 8. 2 Hipoksia dan Aktivasi TAM Protumor

Hipoksia menstabilkan HIF pada TAM, mendorong angiogenesis, imunosupresi, remodeling matriks, dan resistansi terapi (Vitale *et al*., 2019; Bai *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Vitale *et al*. (2019), Bai *et al*. (2022), Hanahan (2022), dan Su *et al*. (2024).

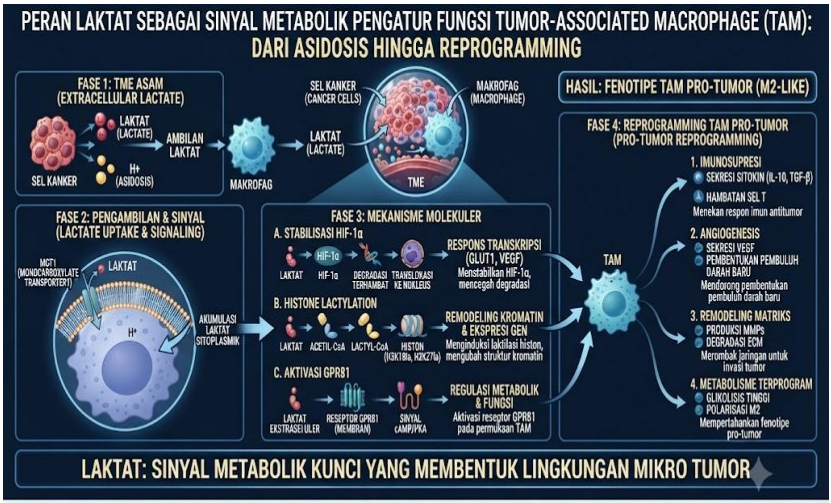
8.2 Laktat dan Asidosis dalam Reprogramming TAM

Laktat merupakan metabolit utama yang dihasilkan oleh sel kanker melalui glikolisis aerobik dan berperan sebagai molekul sinyal dalam TME (Vitale *et al*., 2019; Jin *et al*., 2025). Sel kanker dapat memproduksi laktat dalam jumlah tinggi meskipun oksigen tersedia, suatu fenomena yang dikenal sebagai efek Warburg (Hanahan, 2022). Laktat yang terakumulasi dapat menurunkan pH ekstraseluler dan

menciptakan asidosis yang memengaruhi fungsi sel imun (Vitale *et al*., 2019). Review 2025 menekankan bahwa laktat dapat memediasi metabolic reprogramming TAM dan menjadi target potensial untuk terapi kanker (Jin *et al*., 2025).

Laktat dapat mendorong TAM ke arah fenotip proangiogenik dan imunosupresif (Vitale *et al*., 2019; Jin *et al*., 2025). Laktat dapat meningkatkan ekspresi VEGF, IL-10, ARG1, dan mediator lain yang mendukung progresi tumor (Vitale *et al*., 2019). Laktat juga dapat memperkuat aktivitas HIF-1α dan mengubah program transkripsi makrofag dalam TME (Vitale *et al*., 2019; Jin *et al*., 2025). Kondisi asidosis akibat laktat dapat menghambat fungsi sel T dan NK cell, sehingga memperkuat lingkungan imun yang tolerogenik (Vitale *et al*., 2019).

Laktat tidak hanya berperan sebagai metabolit, tetapi juga dapat memengaruhi epigenetik melalui histone lactylation (Zhang *et al*., 2019). Histone lactylation menghubungkan akumulasi laktat dengan perubahan ekspresi gen pada makrofag (Zhang *et al*., 2019). Dalam konteks tumor, mekanisme ini dapat membantu mempertahankan program TAM yang mendukung angiogenesis, perbaikan jaringan, dan imunosupresi (Vitale *et al*., 2019; Jin *et al*., 2025). Oleh karena itu, targeting produksi laktat, transport laktat, atau efek epigenetik laktat menjadi area penting dalam terapi imunometabolik (Vitale *et al*., 2019; Chen *et al*., 2025).



Caption: Laktat dari sel kanker dapat memprogram TAM melalui asidosis, HIF, histone lactylation, dan ekspresi mediator imunosupresif (Vitale et al., 2019; Jin et al., 2025).
Sumber: Diadaptasi dari Zhang et al. (2019), Vitale et al. (2019), Hanahan (2022), Jin et al. (2025), dan Chen et al. (2025).

Gambar 8. 3 Laktat Sebagai Sinyal Metabolik Pengatur TAM

Laktat dari sel kanker dapat memprogram TAM melalui asidosis, HIF, histone lactylation, dan ekspresi mediator imunosupresif (Vitale *et al*., 2019; Jin *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Zhang *et al*. (2019), Vitale *et al*. (2019), Hanahan (2022), Jin *et al*. (2025), dan Chen *et al*. (2025).

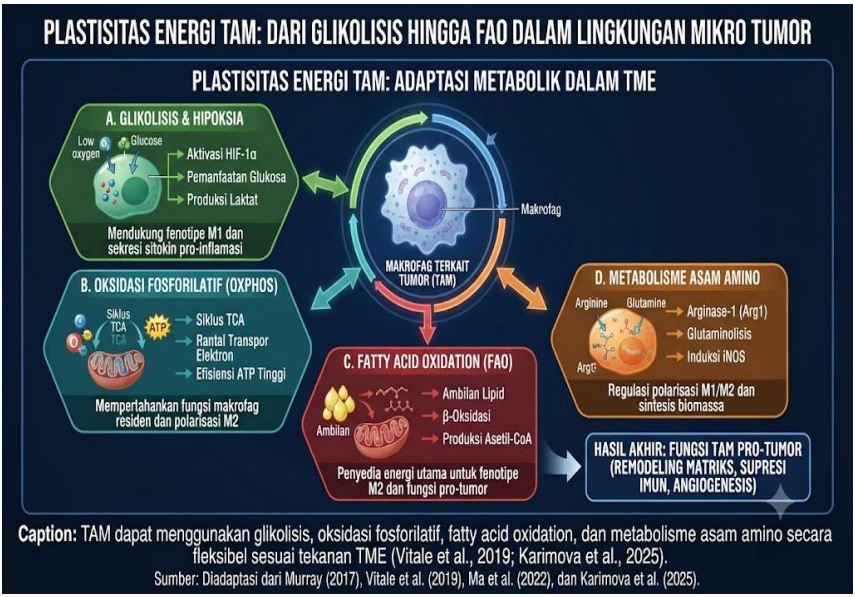
8.3 Glikolisis, Oksidasi Fosforilatif, dan Plasticity Energi TAM

Makrofag dapat menggunakan glikolisis, oksidasi fosforilatif, fatty acid oxidation, dan metabolisme asam amino untuk memenuhi kebutuhan energi serta fungsi imun (Murray, 2017; Vitale *et al*., 2019). Makrofag inflamasi sering dikaitkan dengan peningkatan glikolisis, sedangkan makrofag reparatif atau M2-like sering dikaitkan dengan oksidasi fosforilatif dan fatty acid oxidation, meskipun pembagian ini tidak selalu kaku pada TAM (Murray, 2017; Vitale *et al*.,

2019). TAM dalam tumor dapat menunjukkan keadaan metabolik campuran karena mendapat sinyal hipoksia, laktat, lipid, sitokin, dan faktor pertumbuhan secara bersamaan (Vitale *et al*., 2019; Karimova *et al*., 2025). Review 2025 tentang imunometabolisme TAM menekankan bahwa jalur metabolik mengatur keragaman fenotip makrofag, fungsi fagositosis, sitokin/kemokin, serta interaksi dengan sel T dan NK cell (Karimova *et al*., 2025).

Glikolisis pada TAM dapat dipicu oleh hipoksia dan HIF-1α (Vitale *et al*., 2019). Peningkatan glikolisis dapat menyediakan energi cepat dan metabolit antara untuk biosintesis, tetapi dalam TME glikolitik hal ini juga dapat memperkuat kompetisi nutrien dengan sel T (Vitale *et al*., 2019). Sel T efektor membutuhkan glukosa untuk aktivasi dan sitotoksisitas, sehingga konsumsi glukosa oleh sel tumor dan sel mieloid dapat menurunkan fungsi sel T (Vitale *et al*., 2019; DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, metabolisme energi TAM dapat memengaruhi imunitas adaptif melalui kompetisi nutrien (Vitale *et al*., 2019).

Oksidasi fosforilatif dan metabolisme mitokondria juga penting untuk fungsi TAM tertentu (Karimova *et al*., 2025). Program M2-like sering dikaitkan dengan fungsi mitokondria, oxidative phosphorylation, dan fatty acid oxidation (Murray, 2017; Vitale *et al*., 2019). Namun, TAM manusia tidak selalu mengikuti pola M1-glycolysis dan M2-OXPHOS secara sederhana karena subpopulasi TAM berbeda dapat menggunakan strategi metabolik berbeda (Ma *et al*., 2022; Karimova *et al*., 2025). Oleh karena itu, analisis metabolik TAM harus dilakukan secara kontekstual menggunakan metabolic flux, metabolomics, dan single-cell/spatial omics (Vitale *et al*., 2019; Ma *et al*., 2022).



Gambar 8. 4 Plasticity Energi TAM

TAM dapat menggunakan glikolisis, oksidasi fosforilatif, fatty acid oxidation, dan metabolisme asam amino secara fleksibel sesuai tekanan TME (Vitale *et al*., 2019; Karimova *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Vitale *et al*. (2019), Ma *et al*. (2022), dan Karimova *et al*. (2025).

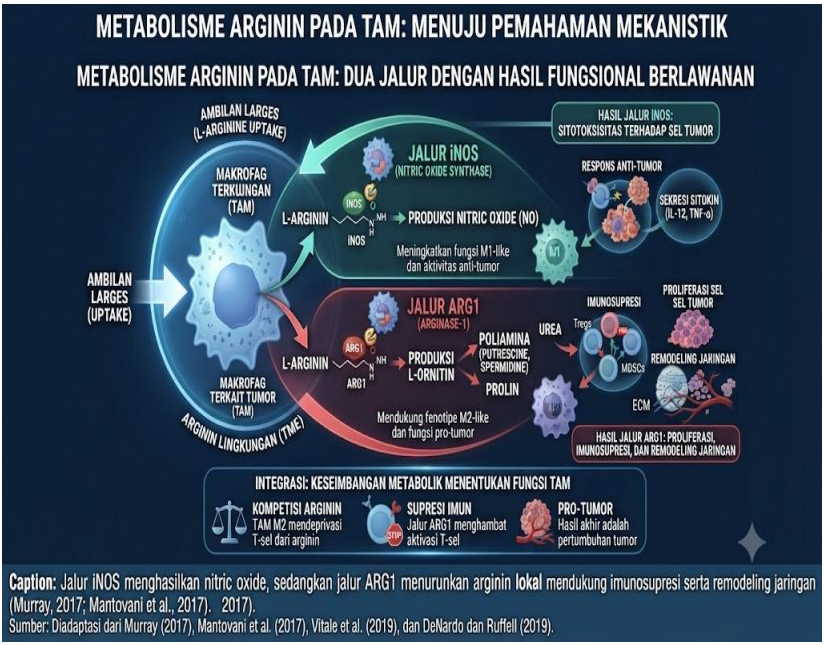
8.4 Metabolisme Arginin: iNOS, ARG1, dan Imunosupresi

Arginin merupakan asam amino penting yang digunakan makrofag melalui jalur iNOS dan ARG1 (Murray, 2017). Jalur iNOS mengubah arginin menjadi nitric oxide yang dapat mendukung respons inflamasi dan aktivitas antimikroba atau antitumor dalam konteks tertentu (Murray, 2017). Jalur ARG1 mengubah arginin menjadi ornithine dan urea, yang dapat mendukung sintesis polyamine, remodeling jaringan,

dan imunosupresi (Murray, 2017; Mantovani *et al*., 2017). Keseimbangan iNOS dan ARG1 merupakan salah satu indikator penting status imunometabolik makrofag (Murray, 2017).

TAM imunosupresif sering menunjukkan peningkatan ARG1 dalam berbagai konteks tumor (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). ARG1 dapat mengurangi ketersediaan arginin bagi sel T, padahal sel T membutuhkan arginin untuk proliferasi, ekspresi reseptor, dan fungsi efektor (Mantovani *et al*., 2017). Kekurangan arginin lokal dapat melemahkan respons sel T CD8+ dan memperkuat immunosuppressive TME (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, ARG1 menjadi kandidat target metabolik untuk memperbaiki imunitas antitumor (Vitale *et al*., 2019).

Metabolisme arginin juga berhubungan dengan remodeling matriks dan pertumbuhan tumor (Murray, 2017). Ornithine dapat digunakan untuk sintesis polyamine dan proline yang berkontribusi pada proliferasi, perbaikan jaringan, dan pembentukan matriks (Murray, 2017). TAM dapat memanfaatkan jalur ini untuk mendukung stroma tumor, invasi, dan penyembuhan luka kronis yang menyerupai proses tumorigenesis (Mantovani *et al*., 2017; Hanahan, 2022). Dengan demikian, targeting arginine metabolism dapat memengaruhi imunosupresi dan remodeling jaringan sekaligus (Vitale *et al*., 2019).



Caption: Jalur iNOS menghasilkan nitric oxide, sedangkan jalur ARG1 menurunkan arginin **lokal** mendukung imunosupresi serta remodeling jaringan (Murray, 2017; Mantovani et al., 2017). 2017).
Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Mantovani et al. (2017), Vitale et al. (2019), dan DeNardo dan Ruffell (2019).

Gambar 8. 5 Metabolisme Arginin pada TAM

Jalur iNOS menghasilkan nitric oxide, sedangkan jalur ARG1 menurunkan arginin lokal dan mendukung imunosupresi serta remodeling jaringan (Murray, 2017; Mantovani *et al*., 2017). Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Mantovani *et al*. (2017), Vitale *et al*. (2019), dan DeNardo dan Ruffell (2019).

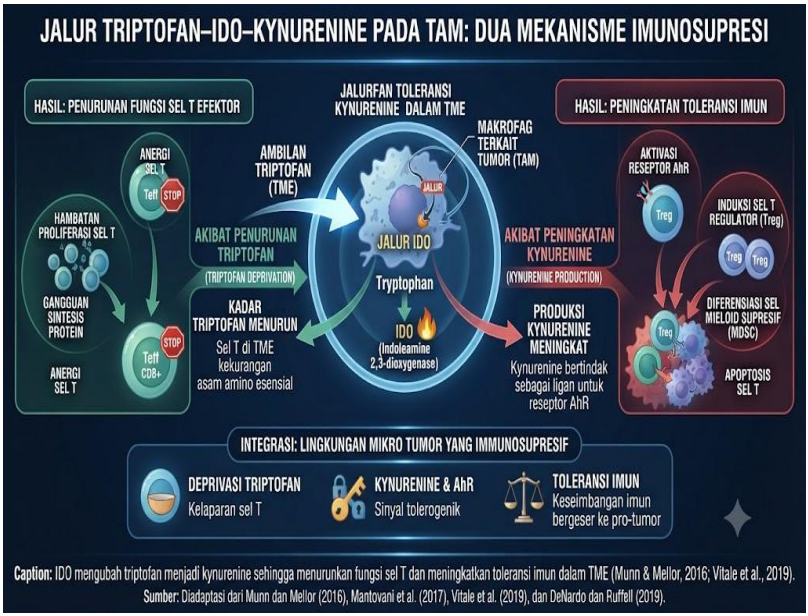
8.5 Metabolisme Triptofan: IDO, Kynurenine, dan Hambatan Sel T

Triptofan adalah asam amino esensial yang dapat dimetabolisme melalui jalur indoleamine 2,3-dioxygenase atau IDO (Munn & Mellor, 2016). IDO mengubah triptofan menjadi kynurenine dan metabolit turunannya yang dapat menekan fungsi sel T serta meningkatkan toleransi imun

(Munn & Mellor, 2016). TAM dan sel lain dalam TME dapat mengekspresikan IDO dalam respons terhadap sinyal inflamasi atau imunosupresif (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Jalur IDO–kynurenine menjadi salah satu mekanisme metabolik yang menghubungkan TAM dengan immune escape (Vitale *et al*., 2019).

Deplesi triptofan lokal dapat menghambat proliferasi dan fungsi sel T efektor (Munn & Mellor, 2016). Kynurenine juga dapat mengaktifkan aryl hydrocarbon receptor yang berperan dalam regulasi imun, toleransi, dan diferensiasi sel imun tertentu (Munn & Mellor, 2016). Dalam TME, aktivasi jalur ini dapat mendukung Treg, melemahkan sel T sitotoksik, dan memperkuat lingkungan imunosupresif (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, IDO menjadi target terapi yang dikaji dalam kombinasi dengan imunoterapi (Munn & Mellor, 2016; DeNardo & Ruffell, 2019).

Namun, targeting IDO dalam klinik menunjukkan tantangan karena jalur metabolik TME bersifat redundan dan kompensatorik (DeNardo & Ruffell, 2019). Inhibisi IDO saja mungkin tidak cukup bila TAM tetap menekan sel T melalui ARG1, adenosine pathway, PD-L1, IL-10, atau TGF-β (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, targeting triptofan metabolism kemungkinan lebih efektif bila dikombinasikan dengan reprogramming TAM atau checkpoint blockade (Vitale *et al*., 2019). Dengan demikian, IDO harus dipahami sebagai bagian dari jaringan metabolik-imun yang lebih luas (Vitale *et al*., 2019).



Gambar 8. 6 Jalur Triptofan–IDO–Kynurenine pada TAM

IDO mengubah triptofan menjadi kynurenine sehingga menurunkan fungsi sel T dan meningkatkan toleransi imun dalam TME (Munn & Mellor, 2016; Vitale *et al*., 2019). Sumber: Diadaptasi dari Munn dan Mellor (2016), Mantovani *et al*. (2017), Vitale *et al*. (2019), dan DeNardo dan Ruffell (2019).

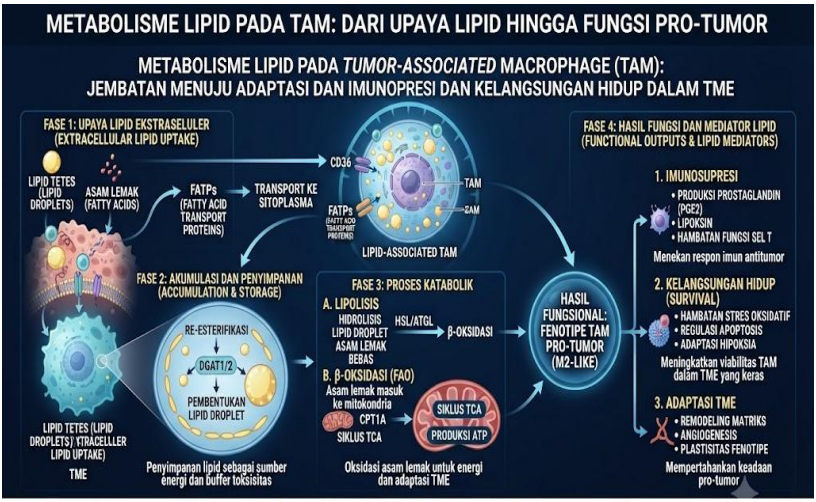
8.6 Metabolisme Lipid dan Lipid-Associated TAM

Metabolisme lipid merupakan komponen penting dalam fungsi TAM karena tumor sering mengalami perubahan uptake lipid, sintesis asam lemak, fatty acid oxidation, dan penyimpanan lipid (Vitale *et al*., 2019; Liu *et al*., 2025). TAM dapat mengambil lipid dari TME dan menggunakan lipid untuk energi, biosintesis membran, signaling, atau produksi mediator imunomodulator (Vitale *et al*., 2019). Review 2025

menekankan bahwa lipid reprogramming mendukung populasi imunosupresif dalam TME, termasuk TAM, Treg, dan MDSC, serta dapat ditargetkan untuk meningkatkan imunoterapi kanker (Liu *et al*., 2025). Dengan demikian, metabolisme lipid menjadi salah satu sumbu penting dalam imunometabolisme TAM (Karimova *et al*., 2025).

Lipid-associated TAM sering dikaitkan dengan ekspresi gen seperti TREM2, APOE, dan scavenger receptor dalam beberapa dataset single-cell (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). TREM2+ TAM dapat menunjukkan program lipid handling, fagositosis, dan imunosupresi dalam beberapa konteks kanker (Ma *et al*., 2022). Akumulasi lipid dalam TAM dapat mendukung fenotip imunosupresif dan mengganggu fungsi sel T melalui mediator lipid, oxidative stress, atau perubahan sitokin (Vitale *et al*., 2019; Liu *et al*., 2025). Oleh karena itu, TREM2-lipid axis menjadi kandidat penting dalam biomarker dan terapi TAM (Ma *et al*., 2022).

Targeting lipid metabolism dapat mencakup inhibisi fatty acid oxidation, modulasi cholesterol metabolism, penghambatan lipid uptake, atau targeting prostaglandin pathway (Vitale *et al*., 2019; Liu *et al*., 2025). Namun, metabolisme lipid juga penting untuk banyak sel normal dan sel imun, sehingga selektivitas terapi menjadi tantangan (Vitale *et al*., 2019). Target metabolik harus mempertimbangkan apakah lipid metabolism yang ditargetkan dominan pada TAM protumor atau juga dibutuhkan oleh sel T antitumor (Vitale *et al*., 2019; DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, terapi lipid-metabolic TAM memerlukan biomarker subpopulasi dan konteks tumor yang jelas (Ma *et al*., 2022).



Caption: Lipid-associated TAM menggunakan uptake lipid, fatty acid oxidation, dan mediator lipid untuk mendukung imunosupresi, survival, dan adaptasi dalam TME (Vitale et al., 2019; Liu et al., 2025).

Sumber: Diadaptasi dari Vitale et al. (2019), Cheng et al. (2021), Ma et al. (2022), Karimova et al. (2025), dan Liu et al. (2025).

Gambar 8. 7 Metabolisme Lipid pada TAM

Lipid-associated TAM menggunakan uptake lipid, fatty acid oxidation, dan mediator lipid untuk mendukung imunosupresi, survival, dan adaptasi dalam TME (Vitale *et al*., 2019; Liu *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Vitale *et al*. (2019), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), Karimova *et al*. (2025), dan Liu *et al*. (2025).

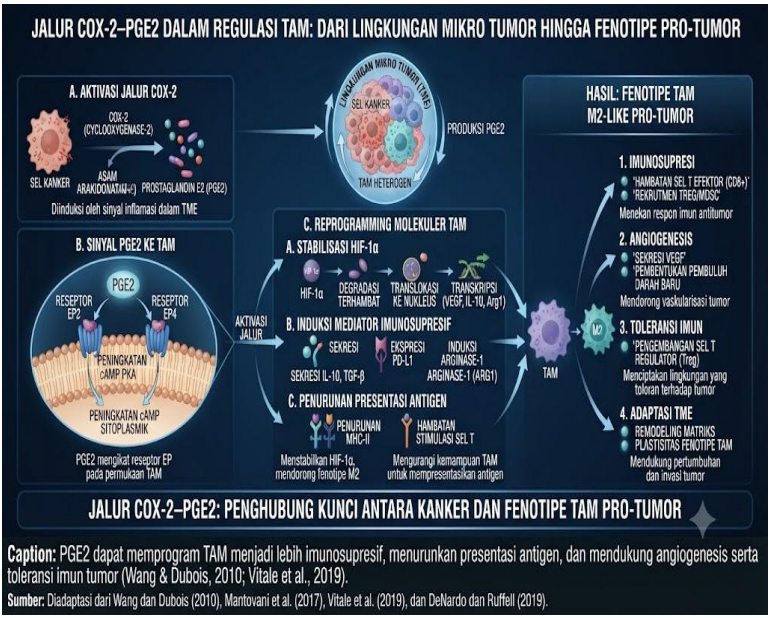
8.7 Prostaglandin, COX-2, dan PGE2 dalam Regulasi TAM

Prostaglandin E2 atau PGE2 adalah mediator lipid yang dihasilkan melalui jalur cyclooxygenase dan dapat memodulasi inflamasi serta imunitas tumor (Wang & Dubois, 2010). Dalam TME, PGE2 dapat diproduksi oleh sel kanker, makrofag, fibroblas, dan sel stromal lain (Wang & Dubois, 2010; Mantovani *et al*., 2017). PGE2 dapat mendorong imunosupresi dengan memengaruhi makrofag, dendritic cell,

Treg, dan sel T efektor (Wang & Dubois, 2010; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, jalur COX-2–PGE2 merupakan salah satu jalur lipid-imun yang relevan dalam fungsi TAM (Vitale *et al*., 2019).

PGE2 dapat memprogram makrofag menuju keadaan yang lebih tolerogenik dan mendukung tumor (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). Efek ini dapat mencakup peningkatan IL-10, penurunan presentasi antigen, penurunan fungsi inflamasi efektif, dan peningkatan mediator proangiogenik (Mantovani *et al*., 2017). PGE2 juga dapat berkontribusi pada rekrutmen atau fungsi sel mieloid imunosupresif lain dalam TME (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, PGE2 memperkuat hubungan antara metabolisme lipid dan immunosuppressive TME (Vitale *et al*., 2019).

Targeting COX-2 atau PGE2 pathway dapat dipertimbangkan untuk mengurangi imunosupresi TAM dan meningkatkan respons imunoterapi (Wang & Dubois, 2010; DeNardo & Ruffell, 2019). Namun, penggunaan inhibitor COX harus mempertimbangkan efek sistemik, risiko gastrointestinal, kardiovaskular, dan peran prostaglandin dalam fisiologi normal (Wang & Dubois, 2010). Selain itu, tidak semua tumor bergantung pada jalur PGE2 secara sama (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, biomarker PGE2/COX-2 dan profil TAM perlu digunakan untuk menentukan rasionalitas terapi (Vitale *et al*., 2019).



Gambar 8. 8 Jalur COX-2–PGE2 dalam Regulasi TAM

PGE2 dapat memprogram TAM menjadi lebih imunosupresif, menurunkan presentasi antigen, dan mendukung angiogenesis serta toleransi imun tumor (Wang & Dubois, 2010; Vitale *et al*., 2019). Sumber: Diadaptasi dari Wang dan Dubois (2010), Mantovani *et al*. (2017), Vitale *et al*. (2019), dan DeNardo dan Ruffell (2019).

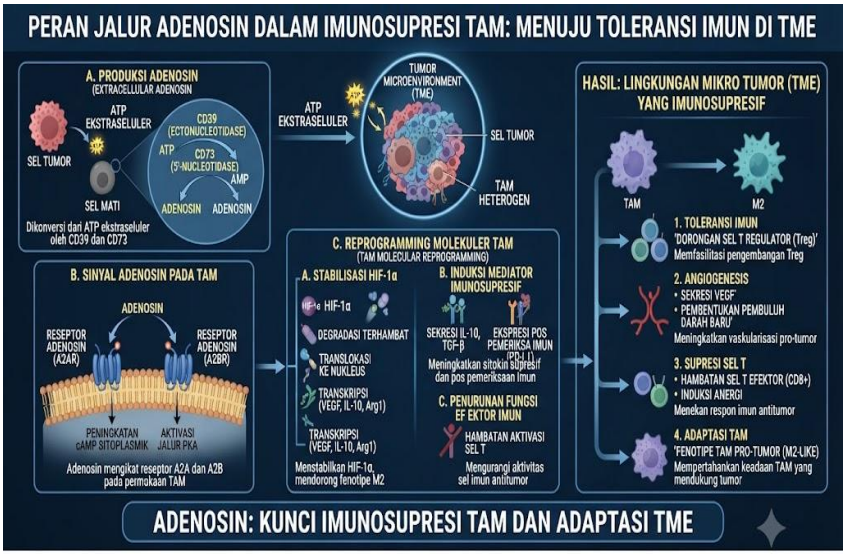
8.8 Adenosin dan Jalur CD39/CD73 dalam Imunosupresi TAM

Adenosin adalah metabolit imunosupresif yang meningkat dalam TME akibat hipoksia, stres seluler, dan pemecahan ATP ekstraseluler (Allard *et al*., 2020). Jalur CD39/CD73 mengubah ATP ekstraseluler menjadi adenosin, yang kemudian dapat mengaktifkan reseptor adenosin seperti A2A receptor pada sel imun (Allard *et al*., 2020).

Adenosin dapat menekan fungsi sel T, NK cell, dendritic cell, dan makrofag dalam tumor (Allard *et al*., 2020; DeNardo & Ruffell, 2019). Dalam konteks TAM, adenosin dapat memperkuat fenotip imunosupresif dan mengurangi respons inflamasi antitumor (Vitale *et al*., 2019).

Hipoksia dapat meningkatkan jalur adenosin melalui regulasi CD39, CD73, dan sinyal terkait HIF (Allard *et al*., 2020). TAM yang berada di area hipoksik dapat berkontribusi pada akumulasi adenosin dan imunosupresi lokal (Vitale *et al*., 2019). Aktivasi A2A receptor dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi dan melemahkan aktivasi sel T (Allard *et al*., 2020). Dengan demikian, adenosine pathway menjadi penghubung antara hipoksia, metabolisme purin, dan immune escape (Allard *et al*., 2020; Hanahan, 2022).

Targeting adenosine pathway dapat mencakup inhibisi CD39, inhibisi CD73, atau blokade A2A receptor (Allard *et al*., 2020). Strategi ini dapat dikombinasikan dengan checkpoint inhibitor atau terapi reprogramming TAM untuk mengurangi imunosupresi metabolik (DeNardo & Ruffell, 2019). Namun, jalur adenosin juga berperan dalam perlindungan jaringan dan resolusi inflamasi, sehingga penghambatan sistemik perlu mempertimbangkan toksisitas (Allard *et al*., 2020). Oleh karena itu, terapi adenosin perlu dikembangkan dengan biomarker dan konteks tumor yang tepat (Allard *et al*., 2020; Ma *et al*., 2022).



Caption: CD39/CD73 mengubah ATP ekstraseluler menjadi adenosin yang menekan sel imun dan memperkuat TAM imunosupresif melalui reseptor adenosin (Allard et al., 2020).
Sumber: Diadaptasi dari Vitale et al. (2019), Allard et al. (2020), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Hanahan (2022).

Gambar 8. 9 Jalur Adenosin Dalam Imunosupresi Tam.

CD39/CD73 mengubah ATP ekstraseluler menjadi adenosin yang menekan sel imun dan memperkuat TAM imunosupresif melalui reseptor adenosin (Allard *et al*., 2020). Sumber: Diadaptasi dari Vitale *et al*. (2019), Allard *et al*. (2020), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Hanahan (2022).

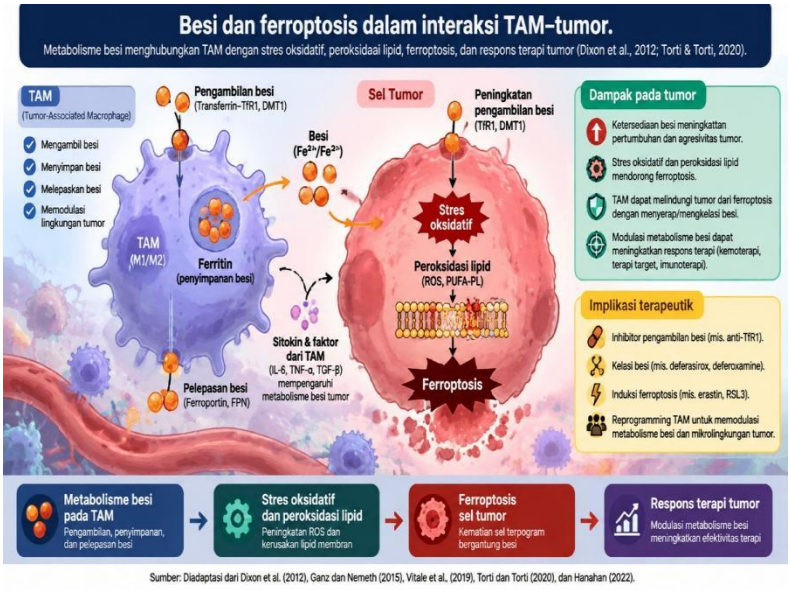
8.9 Besi, Heme, dan Ferroptosis dalam Fungsi TAM

Makrofag berperan penting dalam metabolisme besi karena sel ini dapat mendaur ulang eritrosit, menyimpan besi, dan mengatur homeostasis besi jaringan (Ganz & Nemeth, 2015). Dalam TME, metabolisme besi dapat memengaruhi pertumbuhan tumor, stres oksidatif, ferroptosis, dan fungsi makrofag (Torti & Torti, 2020). TAM dapat berinteraksi dengan sel kanker melalui transfer besi,

regulasi ferritin, heme oxygenase, dan mediator stres oksidatif (Torti & Torti, 2020). Oleh karena itu, metabolisme besi menjadi salah satu aspek imunometabolisme TAM yang semakin diperhatikan (Vitale *et al*., 2019).

Ferroptosis adalah bentuk kematian sel yang bergantung pada besi dan peroksidasi lipid (Dixon *et al*., 2012). TAM dapat memengaruhi ferroptosis sel kanker melalui perubahan metabolisme besi, ROS, lipid, dan mediator inflamasi (Torti & Torti, 2020). Sebaliknya, sel kanker yang mengalami stres oksidatif atau terapi dapat mengubah fenotip TAM melalui DAMP, lipid oxidized products, dan sinyal perbaikan jaringan (Hanahan, 2022). Dengan demikian, interaksi TAM–ferroptosis dapat memengaruhi respons terapi dan inflamasi tumor (Torti & Torti, 2020).

Targeting metabolisme besi atau ferroptosis dapat menjadi strategi terapeutik, tetapi perlu kehati-hatian karena besi penting untuk sel normal dan sel imun (Ganz & Nemeth, 2015; Torti & Torti, 2020). Induksi ferroptosis pada sel kanker dapat efektif bila dikombinasikan dengan modulasi TME agar TAM tidak memperkuat perbaikan protumor (Hanahan, 2022). Sebaliknya, manipulasi besi pada TAM dapat mengubah polaritas dan fungsi makrofag (Vitale *et al*., 2019). Oleh karena itu, riset besi dan ferroptosis pada TAM memerlukan model yang membedakan efek pada sel kanker, TAM, dan sel imun lain (Torti & Torti, 2020).



Gambar 8. 10 Besi dan Ferroptosis Dalam Interaksi TAM–Tumor

Metabolisme besi menghubungkan TAM dengan stres oksidatif, peroksidasi lipid, ferroptosis, dan respons terapi tumor (Dixon *et al*., 2012; Torti & Torti, 2020). Sumber: Diadaptasi dari Dixon *et al*. (2012), Ganz dan Nemeth (2015), Vitale *et al*. (2019), Torti dan Torti (2020), dan Hanahan (2022).

8.10 Glutamin dan Metabolisme Karbon dalam TAM

Glutamin merupakan nutrien penting untuk biosintesis, energi, redoks, dan metabolisme nitrogen pada sel kanker serta sel imun (Altman *et al*., 2016). TAM dapat menggunakan glutamin sebagai sumber karbon dan nitrogen untuk mendukung fungsi seluler dan adaptasi metabolik dalam TME (Vitale *et al*., 2019). Sel kanker yang sangat bergantung pada

glutamin dapat bersaing dengan sel imun untuk mendapatkan glutamin, sehingga memengaruhi fungsi makrofag dan sel T (Altman *et al*., 2016; Vitale *et al*., 2019). Oleh karena itu, glutamin metabolism menjadi bagian dari kompetisi nutrien dalam TME (Hanahan, 2022).

Glutamin dapat masuk ke siklus TCA melalui glutaminolysis dan mendukung produksi energi serta biosintesis prekursor metabolik (Altman *et al*., 2016). Dalam makrofag, perubahan glutamin metabolism dapat memengaruhi produksi sitokin, redoks, dan epigenetik melalui metabolit seperti α-ketoglutarate, succinate, dan fumarate (Murray, 2017; Vitale *et al*., 2019). Metabolit TCA dapat memengaruhi aktivitas enzim epigenetik dan faktor transkripsi yang menentukan fenotip makrofag (Murray, 2017). Dengan demikian, glutamin menghubungkan metabolisme energi dengan regulasi gen TAM (Vitale *et al*., 2019).

Targeting glutamine metabolism harus dilakukan hati-hati karena glutamin juga dibutuhkan oleh sel T antitumor (Altman *et al*., 2016). Inhibisi glutamin yang terlalu luas dapat melemahkan imunitas antitumor bila tidak diarahkan secara selektif (Vitale *et al*., 2019). Strategi yang lebih rasional adalah memahami ketergantungan metabolik spesifik tumor dan subpopulasi TAM sebelum melakukan intervensi (Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, metabolisme glutamin pada TAM merupakan area potensial tetapi membutuhkan pemetaan konteks yang cermat (Vitale *et al*., 2019).



Gambar 8. 11 Glutamin dalam Metabolisme TAM

Glutamin mendukung siklus TCA, redoks, biosintesis, dan regulasi epigenetik TAM, tetapi juga menjadi nutrien penting bagi sel T antitumor (Altman *et al*., 2016; Vitale *et al*., 2019). Sumber: Diadaptasi dari Altman *et al*. (2016), Murray (2017), Vitale *et al*. (2019), Hanahan (2022), dan Ma *et al*. (2022).

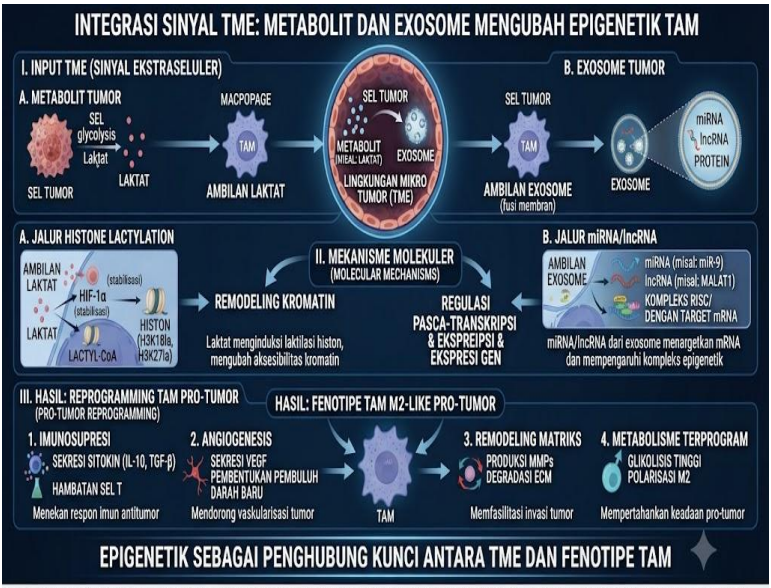
8.11 Metabolit Tumor, Exosome, dan Epigenetik TAM

Metabolit tumor dapat mengatur epigenetik TAM melalui perubahan histon, metilasi DNA, dan aksesibilitas kromatin (Vitale *et al*., 2019). Laktat dapat menginduksi histone lactylation, sedangkan metabolit TCA seperti α-ketoglutarate, succinate, dan fumarate dapat memengaruhi enzim epigenetik tertentu (Zhang *et al*., 2019; Vitale *et al*., 2019). Perubahan epigenetik ini dapat membuat fenotip TAM

lebih stabil meskipun stimulus awal berubah (Murray, 2017; Vitale *et al*., 2019). Dengan demikian, metabolisme TAM berhubungan langsung dengan plasticity dan memori transkripsi makrofag (Murray, 2017).

Exosome tumor dapat membawa miRNA, lncRNA, protein, lipid, dan metabolit yang memprogram makrofag menjadi TAM-like macrophage (Becker *et al*., 2016). Dalam kondisi hipoksia, sel tumor dapat mengubah isi exosome sehingga memperkuat komunikasi dengan TAM (Bai *et al*., 2022). Exosome dapat meningkatkan ekspresi IL-10, TGF-β, ARG1, PD-L1, atau mediator angiogenik pada makrofag dalam beberapa konteks tumor (Becker *et al*., 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, exosome menjadi penghubung antara metabolisme tumor, komunikasi antar-sel, dan epigenetik TAM (Becker *et al*., 2016; Vitale *et al*., 2019).

Targeting epigenetik TAM merupakan pendekatan yang masih berkembang (Vitale *et al*., 2019). Modulator epigenetik dapat berpotensi mengubah program TAM imunosupresif menjadi lebih antitumor, tetapi efeknya dapat luas pada banyak jenis sel (DeNardo & Ruffell, 2019). Pendekatan yang lebih selektif dapat menggunakan nanopartikel atau sistem penghantaran khusus ke TAM (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, terapi metabolik-epigenetik TAM membutuhkan pemahaman spesifik terhadap subpopulasi dan lokasi TAM dalam tumor (Ma *et al*., 2022).



Caption: Metabolit tumor dan exosome dapat mengubah epigenetik TAM melalui histone lactylation, miRNA, lncRNA, dan perubahan program transkripsi (Becker et al., 2016; Zhang et al., 2019).
Sumber: Diadaptasi dari Becker et al. (2016), Murray (2017), Zhang et al. (2019), Vitale et al. (2019), dan Bai et al. (2022).

Gambar 8. 12 Hubungan Metabolit, Exosome, dan Epigenetik TAM

Metabolit tumor dan exosome dapat mengubah epigenetik TAM melalui histone lactylation, miRNA, lncRNA, dan perubahan program transkripsi (Becker *et al*., 2016; Zhang *et al*., 2019). Sumber: Diadaptasi dari Becker *et al*. (2016), Murray (2017), Zhang *et al*. (2019), Vitale *et al*. (2019), dan Bai *et al*. (2022).

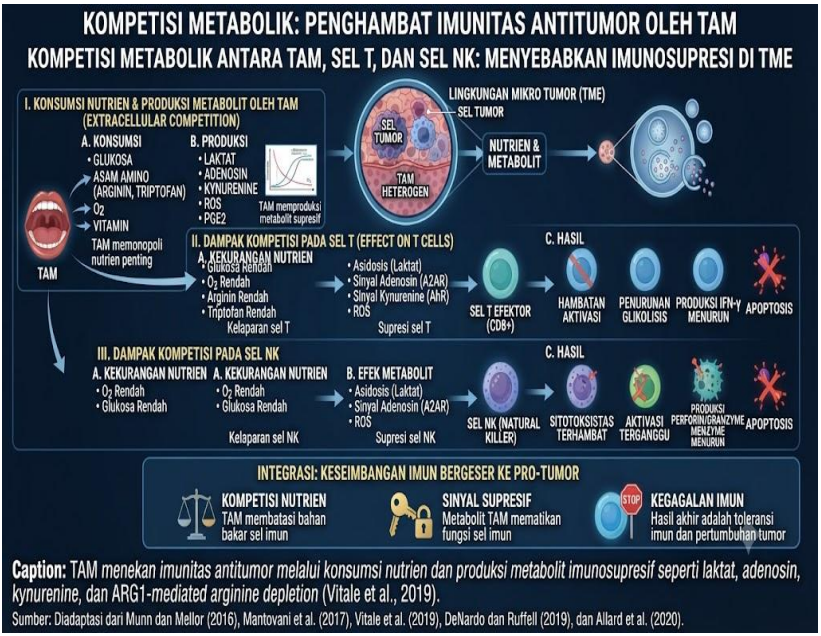
8.12 Kompetisi Metabolik TAM dengan Sel T dan NK Cell

Sel T efektor dan NK cell membutuhkan nutrien serta energi untuk menjalankan fungsi sitotoksik antitumor (DeNardo & Ruffell, 2019). Dalam TME, sel kanker dan TAM dapat mengonsumsi glukosa, asam amino, oksigen, dan lipid

sehingga menimbulkan kompetisi metabolik dengan sel T dan NK cell (Vitale *et al*., 2019). Kompetisi glukosa dapat menurunkan aktivasi sel T, sedangkan deplesi arginin oleh ARG1 dapat menghambat proliferasi sel T (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). Dengan demikian, TAM dapat menekan imunitas antitumor tidak hanya melalui sitokin dan checkpoint, tetapi juga melalui metabolisme (Vitale *et al*., 2019).

TAM dapat menghasilkan mediator metabolik yang secara langsung melemahkan sel T dan NK cell (DeNardo & Ruffell, 2019). Laktat dan asidosis dapat mengganggu produksi sitokin serta fungsi sitotoksik sel T dan NK cell (Vitale *et al*., 2019). Adenosin dapat mengaktifkan A2A receptor dan menekan fungsi sel T serta NK cell (Allard *et al*., 2020). Kynurenine dari jalur IDO dapat meningkatkan toleransi imun dan melemahkan respons efektor (Munn & Mellor, 2016). Oleh karena itu, TAM berkontribusi pada immunometabolic checkpoint dalam TME (Vitale *et al*., 2019; DeNardo & Ruffell, 2019).

Intervensi metabolik yang menargetkan TAM dapat meningkatkan respons sel T dan NK cell (DeNardo & Ruffell, 2019). Inhibisi ARG1, IDO, adenosine pathway, laktat metabolism, atau lipid-mediated immunosuppression dapat memperbaiki kondisi metabolik TME (Vitale *et al*., 2019; Allard *et al*., 2020). Namun, terapi harus mempertimbangkan bahwa metabolisme yang sama juga dapat dibutuhkan oleh sel T, sehingga intervensi harus diarahkan secara selektif (Vitale *et al*., 2019). Dengan demikian, strategi imunometabolik perlu menyeimbangkan penghambatan TAM protumor dan dukungan terhadap sel imun efektor (DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: TAM *menekan imunitas antitumor melalui konsumsi nutrien dan produksi metabolit imunosupresif seperti laktat, adenosin, kynurenine, dan ARG1-mediated arginine depletion* (Vitale et al., 2019).
Sumber: Diadaptasi dari Munn dan Mellor (2016), Mantovani et al. (2017), Vitale et al. (2019), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Allard et al. (2020).

Gambar 8. 13 Kompetisi Metabolik TAM dengan Sel T dan NK cell

TAM menekan imunitas antitumor melalui konsumsi nutrien dan produksi metabolit imunosupresif seperti laktat, adenosin, kynurenine, dan ARG1-mediated arginine depletion (Vitale *et al*., 2019). Sumber: Diadaptasi dari Munn dan Mellor (2016), Mantovani *et al*. (2017), Vitale *et al*. (2019), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Allard *et al*. (2020).

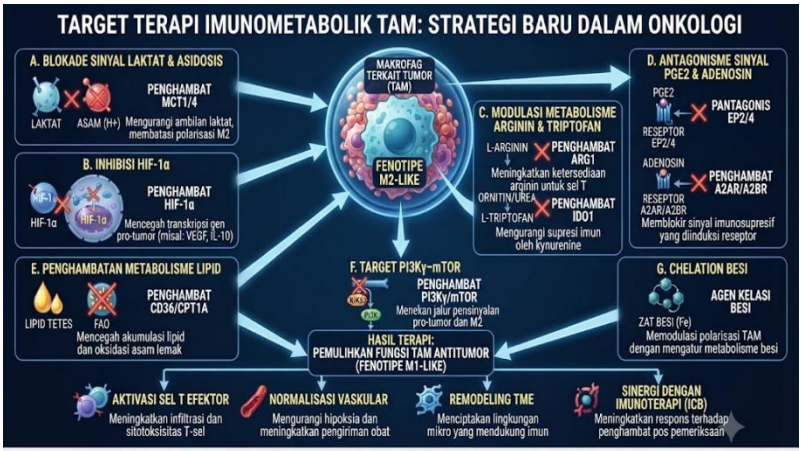
8.13 Target Terapi Imunometabolik pada TAM

Target terapi imunometabolik TAM bertujuan mengubah metabolisme TAM agar tidak lagi mendukung tumor dan lebih mendukung imunitas antitumor (Vitale *et al*., 2019; Karimova *et al*., 2025). Target potensial mencakup laktat metabolism, HIF pathway, ARG1, IDO, COX–PGE2, CD39/CD73–adenosine, fatty acid oxidation, cholesterol metabolism, PI3Kγ–mTOR,

dan metabolisme besi (Vitale *et al*., 2019; Karimova *et al*., 2025). Review 2025 menyebutkan bahwa intervensi metabolik pada TAM dapat membantu reprogramming TAM dan meningkatkan efektivitas imunoterapi (Karimova *et al*., 2025). Dengan demikian, imunometabolisme TAM menjadi target strategis untuk mengatasi resistansi imunoterapi (DeNardo & Ruffell, 2019).

Targeting laktat dapat dilakukan melalui penghambatan produksi laktat, transport laktat, atau efek hilir laktat pada TAM (Vitale *et al*., 2019; Jin *et al*., 2025). Targeting ARG1 atau IDO bertujuan mengembalikan ketersediaan asam amino untuk sel T dan mengurangi toleransi metabolik (Munn & Mellor, 2016; Mantovani *et al*., 2017). Targeting adenosine pathway dapat menurunkan sinyal imunosupresif yang dipicu hipoksia dan ATP breakdown (Allard *et al*., 2020). Targeting lipid metabolism dapat mengubah subset lipid-associated atau TREM2-like TAM yang imunosupresif (Ma *et al*., 2022; Liu *et al*., 2025).

Terapi imunometabolik TAM kemungkinan lebih efektif bila dikombinasikan dengan checkpoint blockade, CD40 agonist, STING/TLR agonist, atau terapi antiangiogenik (DeNardo & Ruffell, 2019). Kombinasi diperlukan karena TME memiliki banyak jalur kompensasi dan tidak bergantung pada satu metabolit saja (Cassetta & Pollard, 2018). Biomarker metabolik seperti laktat tinggi, hypoxia signature, ARG1 tinggi, IDO tinggi, adenosine pathway tinggi, atau lipid-associated TAM dapat membantu memilih pasien (Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, terapi metabolik TAM harus dikembangkan sebagai bagian dari precision immuno-oncology (Ma *et al*., 2022).



Caption: Target imunometabolik TAM meliputi laktat, HIF, ARG1, IDO, PGE2, adenosin, lipid metabolism, PI3Kγ–mTOR, dan besi untuk mengurangi imunosupresi serta meningkatkan respons terapi (Vitale et al., 2019; Karimova et al., 2025).
Sumber: Diadaptasi dari Munn dan Mellor (2016), Vitale et al. (2019), Allard et al. (2020), Ma et al. (2022), Jin et al. (2025), Karimova et al. (2025), dan Liu et al. (2025).

Gambar 8. 14 Target Terapi Imunometabolik TAM

Target imunometabolik TAM meliputi laktat, HIF, ARG1, IDO, PGE2, adenosin, lipid metabolism, PI3Kγ–mTOR, dan besi untuk mengurangi imunosupresi serta meningkatkan respons terapi (Vitale *et al*., 2019; Karimova *et al*., 2025). Sumber: Diadaptasi dari Munn dan Mellor (2016), Vitale *et al*. (2019), Allard *et al*. (2020), Ma *et al*. (2022), Jin *et al*. (2025), Karimova *et al*. (2025), dan Liu *et al*. (2025).

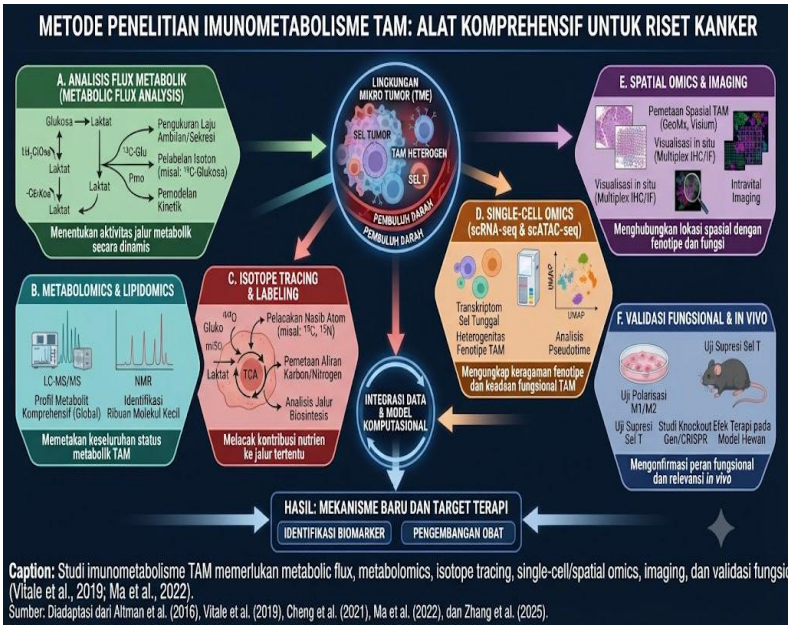
8.14 Metode Penelitian Imunometabolisme TAM

Penelitian imunometabolisme TAM memerlukan metode yang dapat mengukur metabolit, flux metabolik, ekspresi gen, protein, dan fungsi imun secara terintegrasi (Vitale *et al*., 2019; Ma *et al*., 2022). Seahorse extracellular flux analysis dapat digunakan untuk mengukur oxygen consumption rate dan extracellular acidification rate sebagai indikator OXPHOS dan glikolisis (Vitale *et al*., 2019). Metabolomics berbasis mass spectrometry dapat mengukur laktat, asam amino, lipid, TCA intermediates, prostaglandin, dan metabolit purin

(Vitale *et al*., 2019). Stable isotope tracing dapat digunakan untuk menentukan aliran karbon dari glukosa, glutamin, atau fatty acid ke jalur metabolik tertentu (Altman *et al*., 2016).

Single-cell dan spatial omics semakin penting karena metabolisme TAM berbeda antar subpopulasi dan lokasi (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). scRNA-seq dapat mengidentifikasi gene signature seperti glycolysis, hypoxia, lipid metabolism, ARG1, IDO, adenosine pathway, atau oxidative phosphorylation (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Spatial transcriptomics dapat menunjukkan apakah TAM metabolik tertentu berada di area hipoksik, stroma, perivaskular, atau dekat sel T (Ma *et al*., 2022). Kombinasi spatial omics dan metabolite imaging dapat menjadi pendekatan masa depan untuk memahami niche metabolik TAM (Ma *et al*., 2022; Zhang *et al*., 2025).

Uji fungsional tetap diperlukan karena marker metabolik tidak selalu membuktikan fungsi biologis (Cassetta & Pollard, 2018). Misalnya, peningkatan ARG1 harus dikaitkan dengan penurunan fungsi sel T, sedangkan peningkatan laktat harus diuji terhadap perubahan fenotip TAM dan respons imun (Mantovani *et al*., 2017; Vitale *et al*., 2019). Inhibitor metabolik harus diuji apakah benar memprogram ulang TAM dan meningkatkan fagositosis, presentasi antigen, atau aktivasi sel T (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, penelitian imunometabolisme TAM harus menggabungkan metabolomics, omics, imaging, dan uji fungsional (Vitale *et al*., 2019; Ma *et al*., 2022).



Caption: Studi imunometabolisme TAM memerlukan metabolic flux, metabolomics, isotope tracing, single-cell/spatial omics, imaging, dan validasi fungsi (Vitale et al., 2019; Ma et al., 2022).
Sumber: Diadaptasi dari Altman et al. (2016), Vitale et al. (2019), Cheng et al. (2021), Ma et al. (2022), dan Zhang et al. (2025).

Gambar 8. 15 Metode Penelitian Imunometabolisme TAM

Studi imunometabolisme TAM memerlukan metabolic flux, metabolomics, isotope tracing, single-cell/spatial omics, imaging, dan validasi fungsional (Vitale *et al*., 2019; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Altman *et al*. (2016), Vitale *et al*. (2019), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), dan Zhang *et al*. (2025).

Imunometabolisme TAM menjelaskan bagaimana kondisi metabolik TME mengatur fenotip, fungsi, plasticity, dan peran TAM dalam progresi kanker (Vitale *et al*., 2019; Karimova *et al*., 2025). Hipoksia mengaktifkan HIF dan mendorong TAM menjadi lebih proangiogenik serta imunosupresif (Bai *et al*., 2022; Su *et al*., 2024). Laktat dari sel kanker dapat memprogram TAM melalui asidosis, HIF, dan histone lactylation sehingga meningkatkan VEGF, IL-10, ARG1, dan mediator protumor lain (Zhang *et al*., 2019; Jin *et al*., 2025). Metabolisme lipid, arginin, triptofan, adenosin,

glutamin, prostaglandin, dan besi juga berkontribusi terhadap regulasi TAM (Vitale *et al*., 2019; Liu *et al*., 2025).

TAM dapat menekan imunitas antitumor melalui kompetisi metabolik dengan sel T dan NK cell (DeNardo & Ruffell, 2019). Jalur ARG1 menurunkan arginin, IDO menurunkan triptofan dan menghasilkan kynurenine, adenosin menekan sinyal sel T, dan laktat/asidosis melemahkan fungsi efektor imun (Munn & Mellor, 2016; Allard *et al*., 2020). Dengan demikian, TAM bekerja sebagai immunometabolic checkpoint yang menghubungkan metabolisme tumor dengan immune escape (Vitale *et al*., 2019). Karena jalur tersebut saling tumpang tindih, targeting satu metabolit sering perlu dikombinasikan dengan imunoterapi atau reprogramming TAM (DeNardo & Ruffell, 2019).

Target terapi imunometabolik TAM mencakup HIF, laktat, ARG1, IDO, COX–PGE2, adenosine pathway, lipid metabolism, PI3Kγ–mTOR, glutamin, dan metabolisme besi (Vitale *et al*., 2019; Karimova *et al*., 2025). Pengembangan terapi harus mempertimbangkan selektivitas karena jalur metabolik juga dibutuhkan oleh sel imun antitumor dan jaringan normal (Vitale *et al*., 2019). Biomarker seperti hypoxia signature, lactate-high TME, ARG1/IDO expression, lipid-associated TAM, dan spatial metabolic niche dapat membantu stratifikasi pasien (Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, Bab 8 menegaskan bahwa imunometabolisme TAM merupakan fondasi penting untuk memahami resistansi terapi dan merancang imunoterapi kanker generasi berikutnya (DeNardo & Ruffell, 2019; Karimova *et al*., 2025).

DAFTAR PUSTAKA

Allard, B., Allard, D., Buisseret, L., & Stagg, J. (2020). The adenosine pathway in immuno-oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology, 17*(10), 611–629.

Altman, B. J., Stine, Z. E., & Dang, C. V. (2016). From Krebs to clinic: Glutamine metabolism to cancer therapy. *Nature Reviews Cancer, 16*(10), 619–634.

Bai, R., Chen, N., Li, L., Du, N., Bai, L., Lv, Z., Tian, H., & Cui, J. (2022). The hypoxia-driven crosstalk between tumor and tumor-associated macrophages: Mechanisms and clinical treatment strategies. *Molecular Cancer, 21*, 177.

Becker, A., Thakur, B. K., Weiss, J. M., Kim, H. S., Peinado, H., & Lyden, D. (2016). Extracellular vesicles in cancer: Cell-to-cell mediators of metastasis. *Cancer Cell, 30*(6), 836–848.

Cassetta, L., & Pollard, J. W. (2018). Targeting macrophages: Therapeutic approaches in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery, 17*(12), 887–904.

Chen, J., *et al*. (2025). Lactate and lactylation in cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*.

Cheng, S., Li, Z., Gao, R., Xing, B., Gao, Y., Yang, Y., Qin, S., Zhang, L., Ouyang, H., Du, P., Jiang, L., Zhang, B., Yang, Y., Wang, X., Ren, X., Bei, J. X., Hu, X., Bu, Z., Ji, J., & Zhang, Z. (2021). A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell, 184*(3), 792–809.e23.

DeNardo, D. G., & Ruffell, B. (2019). Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology, 19*(6), 369–382.

Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., Patel, D. N., Bauer, A. J., Cantley, A. M., Yang, W. S., Morrison, B., & Stockwell, B. R. (2012). Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell, 149*(5), 1060–1072.

Ganz, T., & Nemeth, E. (2015). Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nature Reviews Immunology, 15*(8), 500–510.

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery, 12*(1), 31–46.

Jin, X., *et al*. (2025). Lactate-mediated metabolic reprogramming of tumor-associated macrophages in cancer. *Frontiers in Immunology*.

Karimova, A. F., *et al*. (2025). Immunometabolism of tumor-associated macrophages. *European Journal of Cancer*.

Liu, W., *et al*. (2025). Lipid metabolic reprogramming in the tumor microenvironment shapes immunosuppressive myeloid populations. *Frontiers in Immunology*.

Ma, R. Y., Black, A., & Qian, B. Z. (2022). Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single-cell omics. *Trends in Immunology, 43*(7), 546–563.

Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L., & Allavena, P. (2017). Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology, 14*(7), 399–416.

Munn, D. H., & Mellor, A. L. (2016). IDO in the tumor microenvironment: Inflammation, counter-regulation, and tolerance. *Trends in Immunology, 37*(3), 193–207.

Murray, P. J. (2017). Macrophage polarization. *Annual Review of Physiology, 79*, 541–566.

Su, P., *et al*. (2024). Targeting tumor-associated macrophages in cancer therapy. *International Journal of Oncology*.

Torti, S. V., & Torti, F. M. (2020). Iron and cancer: More ore to be mined. *Nature Reviews Cancer, 20*(12), 735–746.

Vitale, I., Manic, G., Coussens, L. M., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2019). Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment. *Cell Metabolism, 30*(1), 36–50.

Wang, D., & Dubois, R. N. (2010). Eicosanoids and cancer. *Nature Reviews Cancer, 10*(3), 181–193.

Zhang, C., *et al*. (2025). Application of spatial and single-cell omics in tumor immunotherapy biomarker discovery. *Review Article*.

Zhang, D., Tang, Z., Huang, H., Zhou, G., Cui, C., Weng, Y., Liu, W., Kim, S., Lee, S., Perez-Neut, M., Ding, J., Czyz, D., Hu, R., Ye, Z., He, M., Zheng, Y. G., Shuman, H. A., Dai, L., Ren, B., ... Zhao, Y. (2019). Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature, 574*(7779), 575–580.

BAB 9

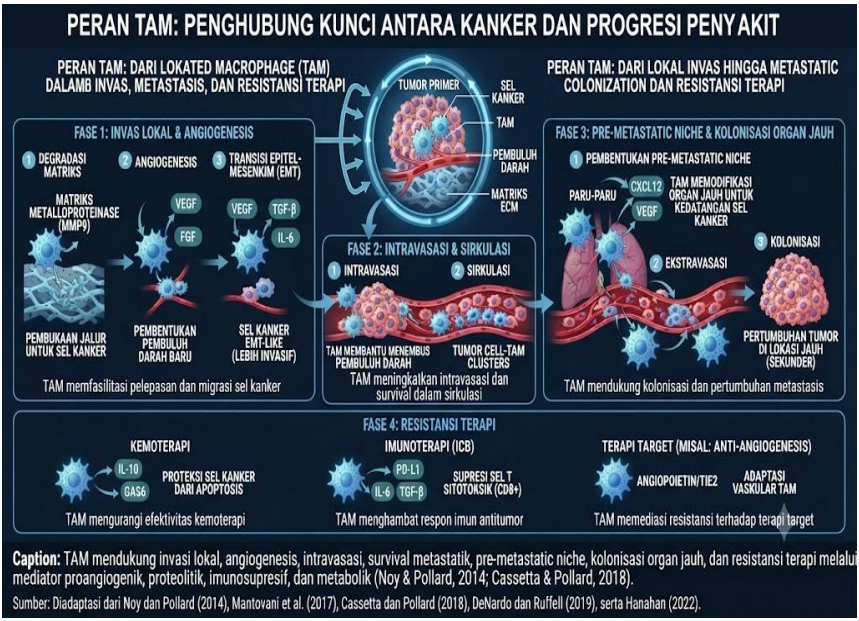
TAM DALAM INVASI, ANGIOGENESIS, METASTASIS, PRE-METASTATIC NICHE, DAN RESISTANSI TERAPI

Tumor-associated macrophage atau TAM berperan penting dalam invasi lokal, angiogenesis, intravasasi, metastasis, pembentukan pre-metastatic niche, dan resistansi terapi kanker (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Peran tersebut muncul karena TAM mampu menghasilkan growth factor, protease, chemokine, sitokin imunosupresif, mediator angiogenik, dan metabolit yang mengubah perilaku sel kanker serta komponen tumor microenvironment (TME) (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). TAM juga dapat berinteraksi dengan sel endotel, fibroblas, sel T, neutrofil, platelet, dan matriks ekstraseluler untuk mendukung progresi kanker secara sistemik (Cassetta & Pollard, 2018; Hanahan, 2022). Oleh karena itu, TAM tidak hanya berfungsi sebagai sel inflamasi pasif di sekitar tumor, tetapi juga sebagai regulator aktif dalam perjalanan kanker dari tumor primer menuju metastasis jauh (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017).

Metastasis merupakan proses bertahap yang melibatkan invasi lokal, intravasasi, survival dalam sirkulasi, ekstravasasi, kolonisasi organ jauh, dan adaptasi terhadap niche baru (Hanahan, 2022). TAM dapat mendukung hampir semua tahap tersebut melalui remodeling matriks, stimulasi

motilitas sel kanker, pembentukan pembuluh darah, perlindungan terhadap sistem imun, dan dukungan terhadap kolonisasi metastatik (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Pada tumor primer, TAM dapat membantu sel kanker keluar dari massa tumor melalui produksi MMP, EGF, TGF-β, VEGF, dan mediator epithelial–mesenchymal transition (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Pada organ jauh, makrofag dan monosit dapat membantu pembentukan metastatic niche melalui angiogenesis, imunosupresi, dan perubahan matriks lokal (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018).

Hubungan TAM dengan resistansi terapi menjadi perhatian penting karena banyak terapi antikanker dapat mengubah TME dan memicu rekrutmen atau aktivasi makrofag protumor (DeNardo & Ruffell, 2019). Kemoterapi, radioterapi, antiangiogenik, terapi target, dan imunoterapi dapat gagal sebagian karena TAM mempertahankan survival tumor, memperbaiki jaringan rusak, menekan sel T, atau memicu jalur kompensasi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, pemahaman fungsi TAM dalam invasi dan metastasis penting untuk merancang terapi kombinasi yang lebih efektif (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).



Gambar 9. 1 Peran TAM dalam Invasi, Metastasis, dan Resistansi Terapi

TAM mendukung invasi lokal, angiogenesis, intravasasi, survival metastatik, pre-metastatic niche, kolonisasi organ jauh, dan resistansi terapi melalui mediator proangiogenik, proteolitik, imunosupresif, dan metabolik (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), serta Hanahan (2022).

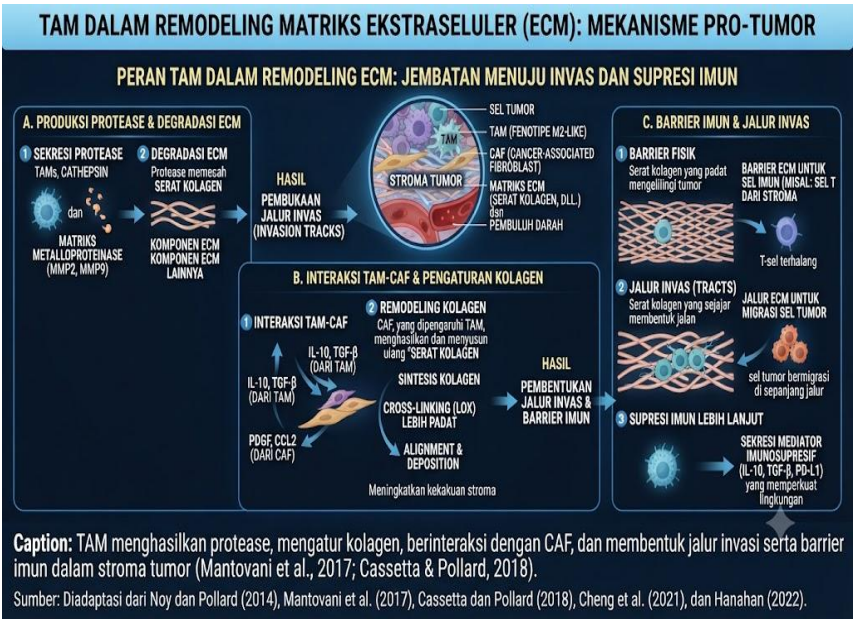
9.1 TAM dan Remodeling Matriks Ekstraseluler

Remodeling matriks ekstraseluler merupakan proses penting dalam invasi kanker karena sel tumor harus melewati membran basal dan jaringan stromal untuk menyebar (Hanahan, 2022). TAM dapat menghasilkan matrix

metalloproteinases, cathepsin, urokinase-type plasminogen activator, dan enzim proteolitik lain yang memecah matriks ekstraseluler (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Degradasi matriks oleh TAM membuka jalur migrasi bagi sel kanker dan melepaskan growth factor yang tersimpan dalam matriks (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). Dengan demikian, TAM berperan sebagai pengatur struktural yang mengubah jaringan tumor menjadi lebih permisif terhadap invasi (Cassetta & Pollard, 2018).

TAM juga memengaruhi organisasi kolagen dan kekakuan matriks melalui interaksi dengan cancer-associated fibroblast atau CAF (Cassetta & Pollard, 2018; Hanahan, 2022). CAF dapat menghasilkan kolagen, fibronectin, dan komponen matriks lain, sedangkan TAM dapat mengatur degradasi dan remodeling matriks tersebut (Cassetta & Pollard, 2018). Interaksi TAM–CAF dapat menciptakan stromal niche yang mendukung migrasi sel tumor dan menghambat infiltrasi sel T (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, remodeling matriks oleh TAM bukan hanya mendorong invasi fisik, tetapi juga menciptakan barrier imunologis (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022).

Subpopulasi TAM seperti SPP1+ TAM sering dikaitkan dengan remodeling matriks dan interaksi stromal dalam beberapa kanker (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). SPP1 atau osteopontin dapat berperan dalam adhesi sel, migrasi, interaksi integrin, dan komunikasi tumor-stroma (Cheng *et al*., 2021). TAM dengan signature stromal-remodeling dapat ditemukan pada area invasive margin atau stroma padat (Ma *et al*., 2022). Karena itu, marker seperti SPP1, MMP9, TGF-β, dan integrin-related genes dapat menjadi indikator fungsi TAM dalam invasi dan remodeling matriks (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022).



Gambar 9. 2 TAM dalam Remodeling Matriks Ekstraseluler

TAM menghasilkan protease, mengatur kolagen, berinteraksi dengan CAF, dan membentuk jalur invasi serta barrier imun dalam stroma tumor (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), dan Hanahan (2022).

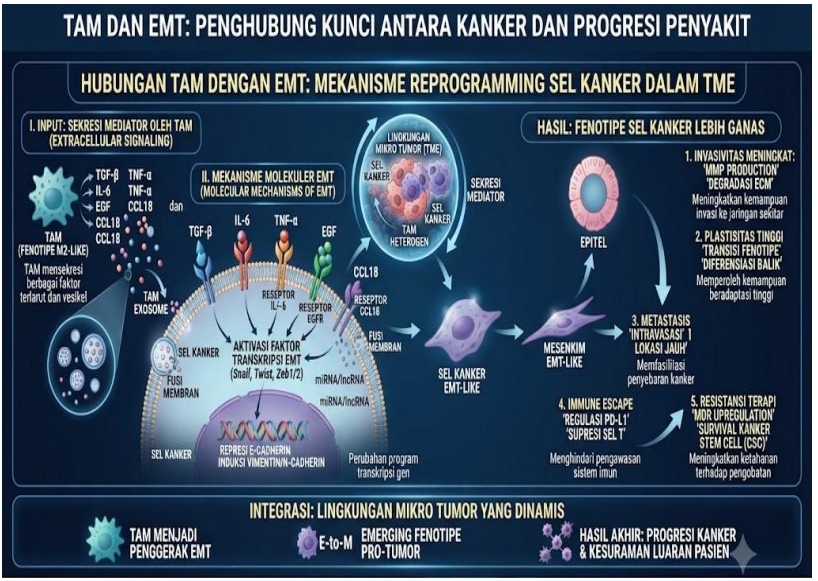
9.2 TAM dan Epithelial–Mesenchymal Transition

Epithelial–mesenchymal transition atau EMT merupakan program biologis yang membuat sel epitel kehilangan karakter adhesi dan memperoleh sifat migrasi, invasi, serta resistansi stres (Hanahan, 2022). TAM dapat mendukung EMT melalui produksi TGF-β, TNF-α, IL-6, EGF, CCL18, prostaglandin, dan exosome yang memengaruhi jalur transkripsi sel kanker (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta &

Pollard, 2018). Jalur seperti NF-κB, STAT3, SMAD, PI3K–Akt, dan β-catenin dapat terlibat dalam hubungan TAM dengan EMT (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, TAM dapat mengubah sifat sel kanker dari lebih epitelial menjadi lebih invasif dan plastis (Cassetta & Pollard, 2018).

TGF-β merupakan mediator penting yang menghubungkan TAM dengan EMT dan imunosupresi (Mantovani *et al*., 2017). TAM dapat menghasilkan TGF-β atau mengaktifkan TGF-β laten dalam matriks sehingga memicu program EMT pada sel kanker (Mantovani *et al*., 2017; Hanahan, 2022). TGF-β juga dapat menekan sel T efektor dan memperkuat Treg, sehingga EMT dan immune evasion dapat berjalan bersamaan (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, TAM dapat menghubungkan invasi biologis dan imunosupresi melalui sumbu TGF-β (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019).

EMT juga dapat meningkatkan kemampuan sel kanker berinteraksi dengan makrofag (Cassetta & Pollard, 2018). Sel kanker yang mengalami EMT dapat menghasilkan lebih banyak chemokine seperti CCL2 atau faktor yang menarik monosit ke tumor (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Proses ini menciptakan loop positif ketika TAM mendorong EMT, lalu sel kanker EMT memperkuat rekrutmen dan aktivasi TAM (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, EMT dan TAM membentuk sirkuit timbal balik yang mendukung metastasis dan resistansi terapi (DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: TAM mendorong EMT melalui TGF-β, IL-6, TNF-α, EGF, CCL18, dan exosome sehingga meningkatkan invasi, plasticity, metastasis, dan immune escape sel kanker (Mantovani et al., 2017; Cassetta & Pollard, 2018).

Sumber: Diadaptasi dari Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Hanahan (2022).

Gambar 9. 3 Hubungan TAM dengan EMT

TAM mendorong EMT melalui TGF-β, IL-6, TNF-α, EGF, CCL18, dan exosome sehingga meningkatkan invasi, plasticity, metastasis, dan immune escape sel kanker (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Hanahan (2022).

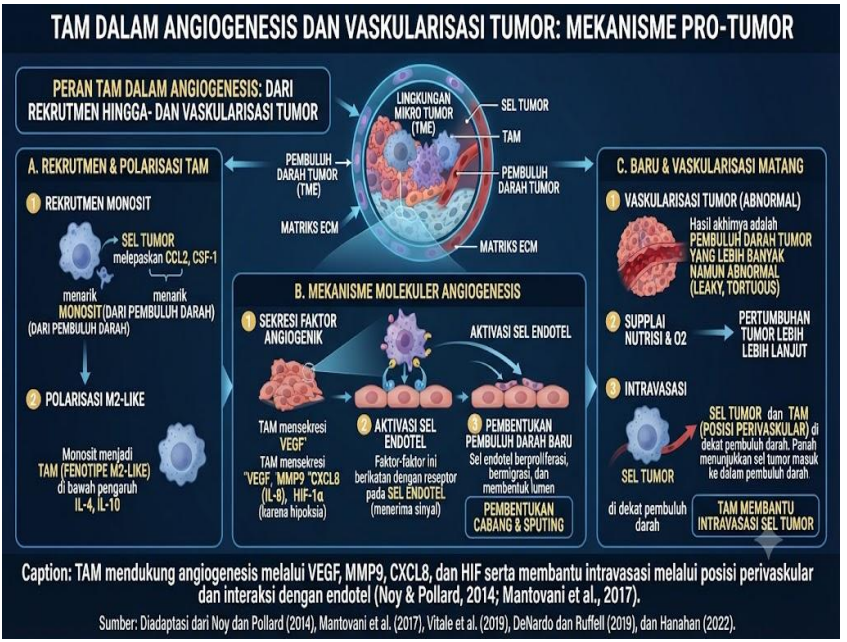
9.3 TAM, Angiogenesis, dan Vaskularisasi Tumor

Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru yang diperlukan tumor untuk memperoleh oksigen dan nutrien (Hanahan, 2022). TAM merupakan sumber penting mediator proangiogenik seperti VEGF, MMP9, CXCL8, PDGF, TGF-β, dan semaphorin tertentu dalam berbagai tumor (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta &

Pollard, 2018). TAM yang berada di area hipoksik dapat mengekspresikan HIF-1α dan meningkatkan produksi VEGF untuk mendukung pembentukan pembuluh darah tumor (Vitale *et al*., 2019). Namun, pembuluh darah yang terbentuk sering abnormal, bocor, dan tidak efisien sehingga mempertahankan hipoksia serta imunosupresi (Hanahan, 2022).

TAM perivaskular memiliki peran khusus dalam angiogenesis dan intravasasi (Noy & Pollard, 2014). Makrofag yang dekat dengan pembuluh darah dapat memfasilitasi migrasi sel kanker menuju endotel dan membantu sel kanker masuk ke sirkulasi (Noy & Pollard, 2014). Struktur yang melibatkan sel tumor, makrofag, dan endotel disebut tumor microenvironment of metastasis dalam konteks kanker payudara dan model metastasis lain (Noy & Pollard, 2014). Karena itu, TAM perivaskular menjadi subpopulasi penting yang menghubungkan angiogenesis, intravasasi, dan metastasis hematogen (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018).

Terapi antiangiogenik dapat dipengaruhi oleh TAM (DeNardo & Ruffell, 2019). TAM dapat membantu tumor mengatasi hambatan anti-VEGF melalui produksi mediator angiogenik alternatif dan rekrutmen sel mieloid proangiogenik (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Sebaliknya, normalisasi vaskular dapat memperbaiki infiltrasi sel T dan menurunkan hipoksia yang memprogram TAM imunosupresif (Hanahan, 2022). Dengan demikian, kombinasi antiangiogenik dengan terapi TAM atau imunoterapi memiliki dasar biologis yang kuat (DeNardo & Ruffell, 2019).



Gambar 9. 4 TAM dalam Angiogenesis dan Vaskularisasi Tumor

TAM mendukung angiogenesis melalui VEGF, MMP9, CXCL8, dan HIF serta membantu intravasasi melalui posisi perivaskular dan interaksi dengan endotel (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Vitale *et al*. (2019), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Hanahan (2022).

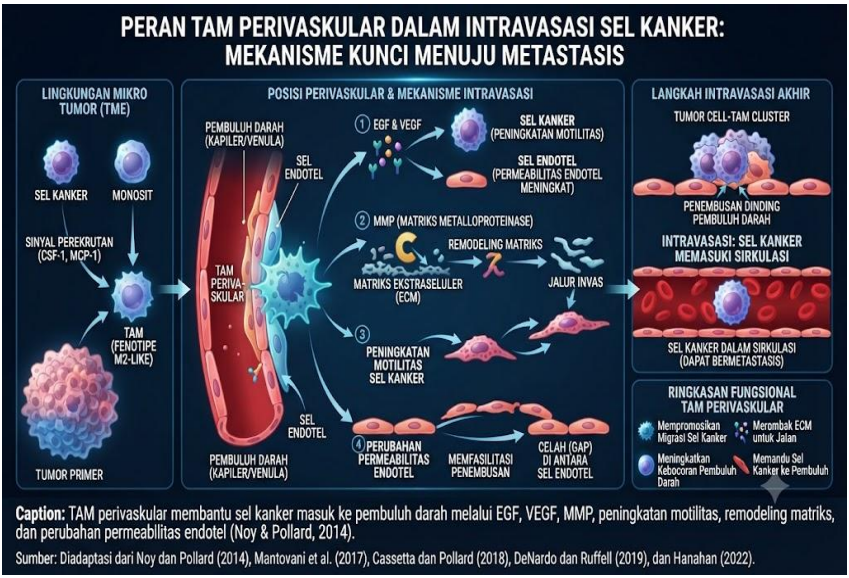
9.4 TAM dan Intravasasi Sel Kanker

Intravasasi adalah proses masuknya sel kanker ke dalam pembuluh darah atau limfe, yang menjadi tahap penting dalam metastasis (Noy & Pollard, 2014; Hanahan, 2022). TAM dapat memfasilitasi intravasasi melalui produksi EGF, VEGF, MMP, dan faktor lain yang meningkatkan motilitas sel kanker

serta permeabilitas endotel (Noy & Pollard, 2014). Interaksi parakrin antara sel kanker dan makrofag, seperti sumbu CSF1–EGF, dapat meningkatkan migrasi sel kanker menuju pembuluh darah (Noy & Pollard, 2014). Dengan demikian, TAM dapat berfungsi sebagai pendamping sel kanker dalam perjalanan keluar dari tumor primer (Cassetta & Pollard, 2018).

Makrofag perivaskular dapat menciptakan area mikroanatomi yang memudahkan sel tumor memasuki sirkulasi (Noy & Pollard, 2014). Area ini dapat terdiri atas sel tumor invasif, makrofag, dan sel endotel yang saling berinteraksi (Noy & Pollard, 2014). TAM dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah melalui VEGF dan protease sehingga sel kanker lebih mudah melewati endotel (Mantovani *et al*., 2017). Oleh karena itu, keberadaan TAM perivaskular dapat menjadi biomarker risiko metastasis dalam beberapa konteks tumor (Noy & Pollard, 2014; Ma *et al*., 2022).

Intravasasi juga dapat dipengaruhi oleh remodeling matriks dan tekanan interstisial tumor (Hanahan, 2022). TAM dapat mengubah matriks sehingga jalur menuju pembuluh darah menjadi lebih terbuka (Cassetta & Pollard, 2018). TAM juga dapat berinteraksi dengan CAF dan endotel untuk membentuk niche perivaskular yang mendukung migrasi sel kanker (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, intravasasi yang dimediasi TAM merupakan hasil integrasi antara motilitas sel kanker, proteolisis matriks, angiogenesis, dan perubahan endotel (Noy & Pollard, 2014; Mantovani *et al*., 2017).



Gambar 9. 5 TAM dalam Intravasasi Sel Kanker

TAM perivaskular membantu sel kanker masuk ke pembuluh darah melalui EGF, VEGF, MMP, peningkatan motilitas, remodeling matriks, dan perubahan permeabilitas endotel (Noy & Pollard, 2014). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Hanahan (2022).

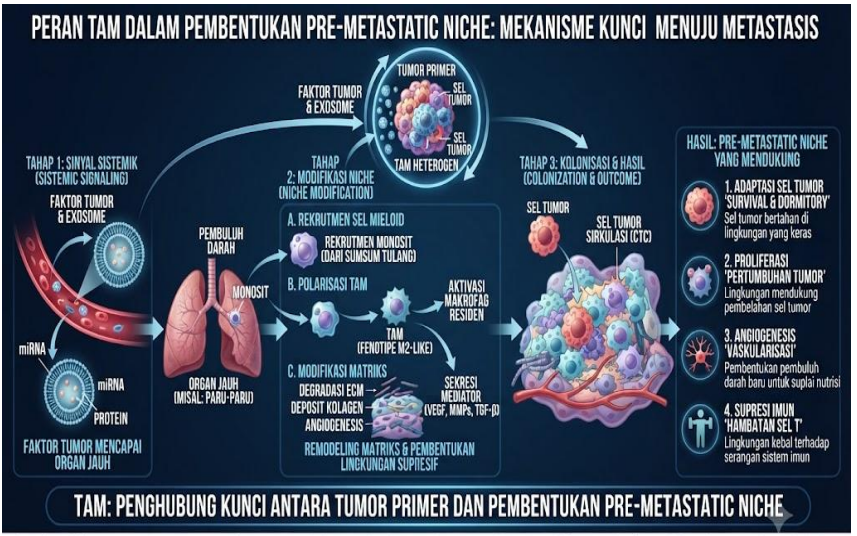
9.5 TAM, Pre-Metastatic Niche, dan Organotropisme Metastasis

Pre-metastatic niche adalah perubahan mikro-lingkungan organ jauh sebelum sel kanker bermetastasis secara efektif (Kaplan *et al*., 2005; Noy & Pollard, 2014). Niche ini dapat dibentuk oleh faktor tumor, extracellular vesicles, chemokine, perubahan matriks, rekrutmen sel mieloid, dan aktivasi sel stromal lokal (Becker *et al*., 2016; Hanahan,

2022). Monosit dan makrofag dapat berperan dalam menyiapkan organ jauh agar lebih permisif terhadap kolonisasi sel kanker (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, TAM dan makrofag terkait metastasis menjadi komponen penting dalam organotropisme metastasis (Noy & Pollard, 2014).

Sel kanker dapat menghasilkan faktor seperti CCL2, CSF1, VEGF, TGF-β, LOX, dan exosome yang mengubah organ jauh (Noy & Pollard, 2014; Becker *et al*., 2016). Exosome tumor dapat membawa protein, RNA, lipid, dan metabolit yang memprogram sel stromal serta sel imun di organ target (Becker *et al*., 2016). Rekrutmen monosit ke organ jauh dapat menghasilkan metastasis-associated macrophage yang mendukung ekstravasasi dan survival sel kanker (Noy & Pollard, 2014). Oleh karena itu, komunikasi sistemik tumor–makrofag merupakan bagian penting dari metastatic cascade (Cassetta & Pollard, 2018).

Organotropisme metastasis dapat dipengaruhi oleh makrofag residen organ seperti Kupffer cell di hati, alveolar macrophage di paru, dan microglia di otak (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Makrofag residen dapat merespons sinyal tumor dan berkontribusi pada pembentukan niche spesifik organ (Ginhoux & Guilliams, 2016). Misalnya, metastasis hati dapat melibatkan interaksi sel kanker dengan Kupffer-like macrophage dan monocyte-derived macrophage (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, pre-metastatic niche harus dipahami sebagai interaksi antara faktor tumor, makrofag residen, monosit rekrutmen, dan jaringan organ target (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018).



Caption: Faktor tumor dan exosome dapat mengubah organ jauh, merekrut monosit, mengaktifkan makrofag residen, dan membentuk niche yang mendukung kolonisasi metastatik (Kaplan et al., 2005; Becker et al., 2016).

Sumber: Diadaptasi dari Kaplan et al. (2005), Noy dan Pollard (2014), Becker et al. (2016), Ginhoux dan Guilliams (2016), dan Cassetta dan Pollard (2018).

Gambar 9. 6 TAM dan Pembentukan Pre-Metastatic Niche

Faktor tumor dan exosome dapat mengubah organ jauh, merekrut monosit, mengaktifkan makrofag residen, dan membentuk niche yang mendukung kolonisasi metastatik (Kaplan *et al*., 2005; Becker *et al*., 2016). Sumber: Diadaptasi dari Kaplan *et al*. (2005), Noy dan Pollard (2014), Becker *et al*. (2016), Ginhoux dan Guilliams (2016), dan Cassetta dan Pollard (2018).

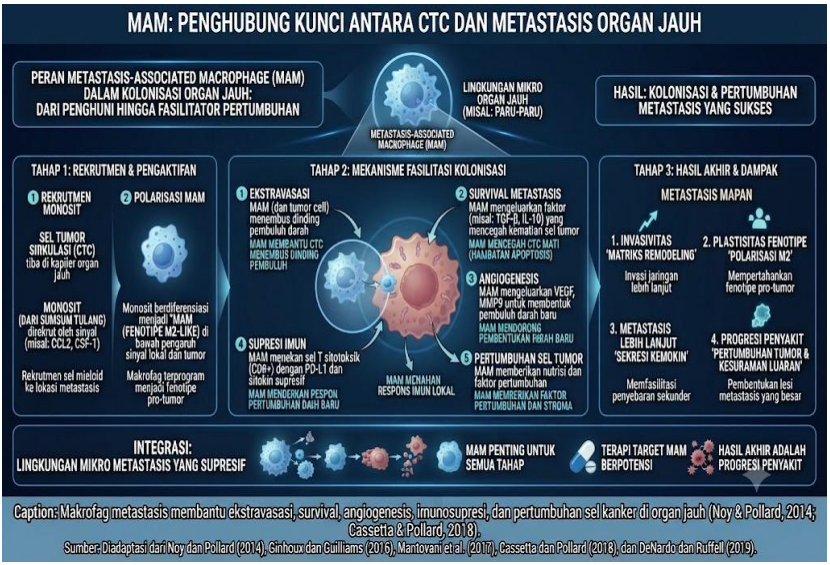
9.6 Metastasis-Associated Macrophage dalam Kolonisasi Organ Jauh

Metastasis-associated macrophage adalah makrofag yang berada di lesi metastatik dan mendukung ekstravasasi, survival, pertumbuhan, serta kolonisasi sel kanker di organ jauh (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Sel ini dapat berasal dari monosit yang direkrut atau makrofag

residen organ yang mengalami reprogramming (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Setelah sel kanker mencapai organ jauh, makrofag dapat membantu sel kanker bertahan dari stres mekanik, serangan imun, dan lingkungan jaringan baru (Noy & Pollard, 2014). Dengan demikian, makrofag bukan hanya membantu metastasis dimulai, tetapi juga membantu metastasis tumbuh menjadi lesi klinis (Cassetta & Pollard, 2018).

Pada tahap ekstravasasi, makrofag dapat meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan membantu sel kanker keluar dari sirkulasi (Noy & Pollard, 2014). Pada tahap kolonisasi, makrofag dapat menghasilkan growth factor, angiogenic factor, dan mediator anti-apoptosis yang mendukung pertumbuhan sel kanker (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Makrofag juga dapat menekan sel T dan NK cell sehingga sel kanker metastatik lebih mudah menghindari eliminasi imun (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, metastasis-associated macrophage merupakan target penting untuk mencegah perkembangan metastasis makroskopik (Noy & Pollard, 2014).

Metastasis-associated macrophage dapat memiliki fenotip berbeda tergantung organ metastasis (Ginhoux & Guilliams, 2016). Makrofag di paru, hati, tulang, otak, dan peritoneum memiliki identitas jaringan dan fungsi berbeda (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Perbedaan ini memengaruhi bagaimana makrofag mendukung kolonisasi kanker payudara, kolorektal, melanoma, prostat, atau ovarium (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, terapi yang menargetkan makrofag metastasis perlu mempertimbangkan organ target dan sumber makrofag dominan (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).



Gambar 9. 7 Metastasis-Associated Macrophage dalam Kolonisasi Organ Jauh

Makrofag metastasis membantu ekstravasasi, survival, angiogenesis, imunosupresi, dan pertumbuhan sel kanker di organ jauh (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Sumber: Diadaptasi dari Noy dan Pollard (2014), Ginhoux dan Guilliams (2016), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), dan DeNardo dan Ruffell (2019).

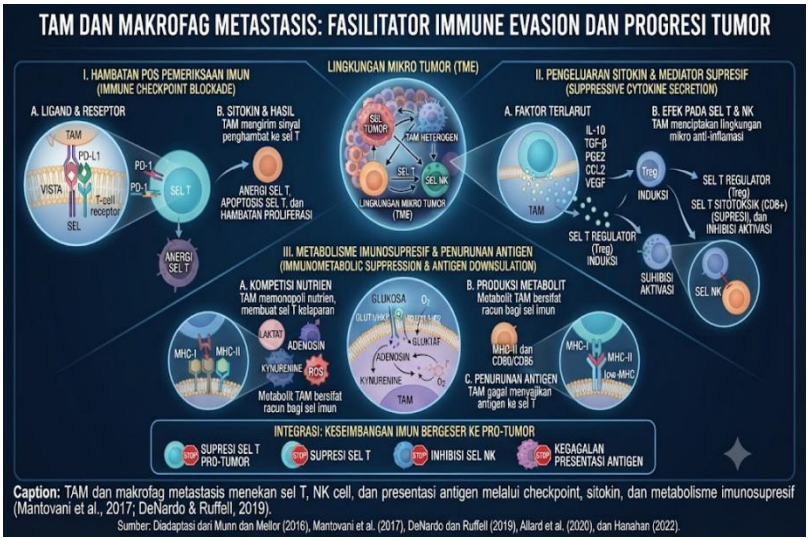
9.7 TAM dan Immune Evasion pada Metastasis

Metastasis tidak hanya membutuhkan kemampuan migrasi dan kolonisasi, tetapi juga kemampuan menghindari sistem imun (DeNardo & Ruffell, 2019; Hanahan, 2022). TAM dan metastasis-associated macrophage dapat menekan respons imun melalui PD-L1, IL-10, TGF-β, ARG1, IDO, adenosin, dan rekrutmen Treg (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Imunosupresi ini membantu sel

kanker bertahan di tumor primer dan organ jauh (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, TAM berkontribusi pada immune escape yang menyertai metastatic progression (DeNardo & Ruffell, 2019).

Makrofag dapat menghambat fungsi sel T CD8+ melalui kontak langsung dan mediator terlarut (DeNardo & Ruffell, 2019). PD-L1 pada TAM dapat berinteraksi dengan PD-1 pada sel T dan menurunkan sitotoksisitas (Mantovani *et al*., 2017). IL-10 dan TGF-β dapat menekan presentasi antigen, menurunkan inflamasi efektif, dan memperkuat sel imun regulator (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). ARG1, IDO, dan adenosine pathway dapat menekan sel T melalui mekanisme metabolik (Munn & Mellor, 2016; Allard *et al*., 2020).

Immune evasion pada metastasis dapat berbeda antar organ karena setiap organ memiliki ekosistem imun sendiri (Ginhoux & Guilliams, 2016). Hati memiliki toleransi imun tinggi, otak memiliki microglia dan blood–brain barrier, paru memiliki alveolar macrophage, dan tulang memiliki niche hematopoietik khusus (Ginhoux & Guilliams, 2016; Hanahan, 2022). Oleh karena itu, makrofag metastasis dapat menjalankan mekanisme immune evasion yang berbeda sesuai organ target (Cassetta & Pollard, 2018). Strategi imunoterapi metastasis perlu mempertimbangkan perbedaan ini agar tidak hanya menargetkan sel kanker, tetapi juga niche imun lokal (DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: TAM dan makrofag metastasis menekan sel T, NK cell, dan presentasi antigen melalui checkpoint, sitokin, dan metabolisme imunosupresif (Mantovani et al., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019).

Sumber: Diadaptasi dari Munn dan Mellor (2016), Mantovani et al. (2017), DeNardo dan Ruffell (2019), Allard et al. (2020), dan Hanahan (2022).

Gambar 9. 8 TAM dalam Immune Evasion Metastasis

TAM dan makrofag metastasis menekan sel T, NK cell, dan presentasi antigen melalui checkpoint, sitokin, dan metabolisme imunosupresif (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Munn dan Mellor (2016), Mantovani *et al*. (2017), DeNardo dan Ruffell (2019), Allard *et al*. (2020), dan Hanahan (2022).

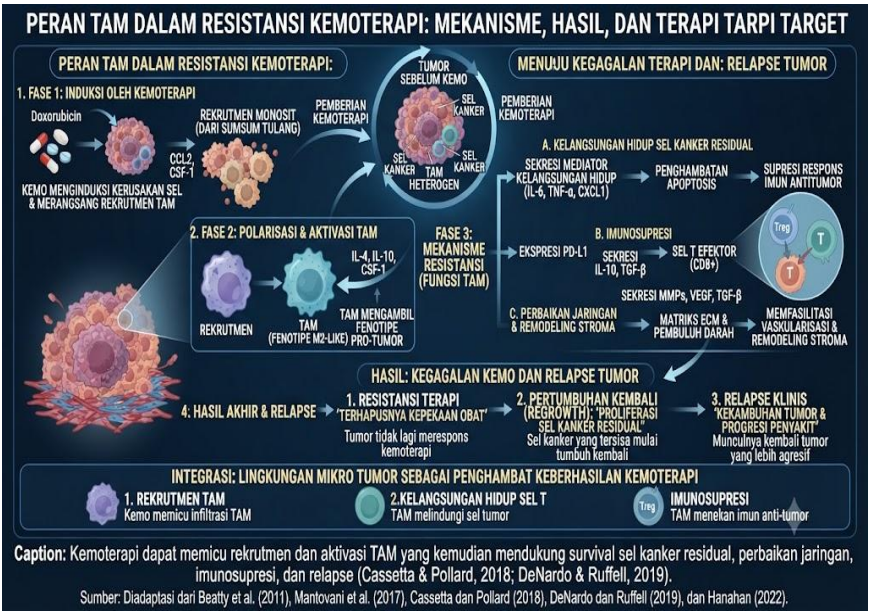
9.8 TAM dan Resistansi Kemoterapi

Kemoterapi dapat membunuh sel kanker, tetapi juga mengubah TME dan memicu respons perbaikan jaringan yang melibatkan makrofag (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Setelah kemoterapi, sel tumor yang mati atau rusak dapat melepaskan DAMP, chemokine, dan faktor inflamasi yang menarik monosit serta mengaktifkan TAM (Cassetta & Pollard, 2018). TAM kemudian dapat menghasilkan faktor survival, growth factor, IL-10, TGF-β, dan mediator perbaikan jaringan yang membantu sel kanker

residual bertahan (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, TAM dapat menjadi mediator relapse setelah terapi sitotoksik (Cassetta & Pollard, 2018).

TAM dapat meningkatkan resistansi kemoterapi melalui beberapa mekanisme (DeNardo & Ruffell, 2019). TAM dapat menekan apoptosis sel kanker melalui faktor seperti EGF, IL-6, TNF-α, dan survival signaling yang mengaktifkan STAT3 atau NF-κB pada sel tumor (Mantovani *et al*., 2017). TAM dapat meningkatkan efflux obat, stemness, EMT, dan perbaikan DNA secara tidak langsung melalui mediator TME (Cassetta & Pollard, 2018; Hanahan, 2022). TAM juga dapat memperburuk penetrasi obat melalui remodeling stroma dan tekanan interstisial (DeNardo & Ruffell, 2019).

Mengombinasikan kemoterapi dengan terapi TAM dapat meningkatkan efektivitas terapi pada tumor tertentu (Cassetta & Pollard, 2018). Strategi yang dapat digunakan meliputi blokade CCR2 untuk mencegah rekrutmen monosit pascakemoterapi, CSF1R blockade untuk mengurangi TAM, atau CD40 agonist untuk memprogram ulang makrofag menjadi lebih antitumor (Beatty *et al*., 2011; Cassetta & Pollard, 2018). Namun, kombinasi tersebut harus mempertimbangkan timing karena kemoterapi juga dapat meningkatkan immunogenic cell death yang dapat dimanfaatkan oleh sistem imun (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, strategi terbaik bukan sekadar menghilangkan TAM, tetapi mengarahkan respons makrofag pascaterapi agar mendukung eliminasi tumor (DeNardo & Ruffell, 2019).



Gambar 9. 9 TAM dalam Resistansi Kemoterapi

Kemoterapi dapat memicu rekrutmen dan aktivasi TAM yang kemudian mendukung survival sel kanker residual, perbaikan jaringan, imunosupresi, dan relapse (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Beatty *et al*. (2011), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Hanahan (2022).

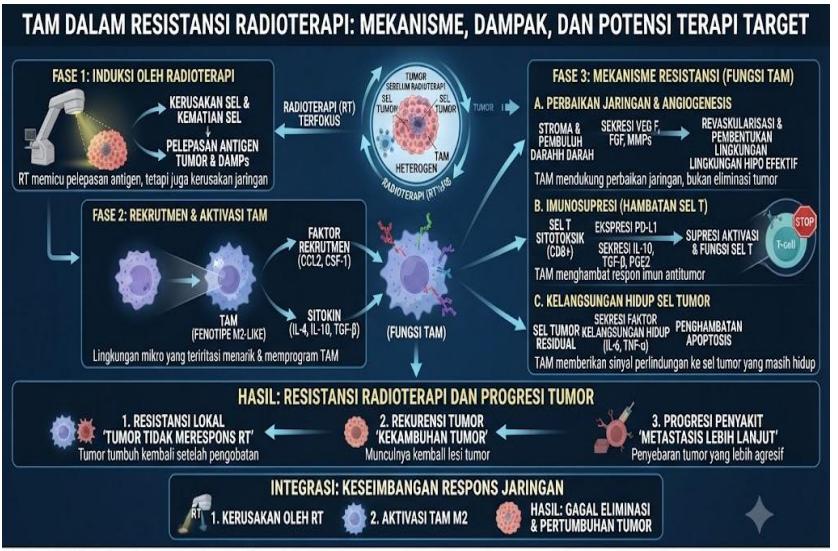
9.9 TAM dan Resistansi Radioterapi

Radioterapi menyebabkan kerusakan DNA dan kematian sel kanker, tetapi juga mengubah TME melalui inflamasi, hipoksia, kerusakan vaskular, dan respons perbaikan jaringan (DeNardo & Ruffell, 2019; Hanahan, 2022). TAM dapat berkontribusi pada resistansi radioterapi dengan mendukung perbaikan jaringan, angiogenesis ulang,

imunosupresi, dan pembersihan debris yang tidak selalu menghasilkan respons antitumor efektif (Cassetta & Pollard, 2018). Radiasi dapat meningkatkan pelepasan antigen tumor, tetapi TAM imunosupresif dapat menghambat aktivasi sel T terhadap antigen tersebut (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, efek radioterapi terhadap imun tumor sangat dipengaruhi oleh keadaan TAM (DeNardo & Ruffell, 2019).

TAM dapat mengalami perubahan fenotip setelah radiasi (Cassetta & Pollard, 2018). Pada beberapa konteks, radiasi dapat meningkatkan inflamasi dan presentasi antigen, tetapi pada konteks lain dapat meningkatkan rekrutmen sel mieloid imunosupresif (DeNardo & Ruffell, 2019). Hipoksia pascaradiasi dapat memperkuat HIF dan mediator proangiogenik dari TAM (Vitale *et al*., 2019). Dengan demikian, radiasi dapat menghasilkan lingkungan yang mendukung reprogramming antitumor atau justru perbaikan protumor tergantung kombinasi sinyal TME (DeNardo & Ruffell, 2019).

Kombinasi radioterapi dengan terapi TAM dapat dirancang untuk meningkatkan efek imun radioterapi (DeNardo & Ruffell, 2019). CSF1R blockade, CD40 agonist, STING agonist, TLR agonist, atau checkpoint inhibitor dapat dipertimbangkan untuk mengarahkan respons mieloid setelah radiasi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Tujuannya adalah meningkatkan antigen presentation, infiltrasi sel T, dan efek abscopal sambil menurunkan imunosupresi TAM (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, TAM merupakan mediator penting dalam hubungan antara radioterapi dan imunoterapi (DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: Radioterapi dapat meningkatkan antigen tumor, tetapi TAM imunosupresif dapat mengarahkan respons jaringan menuju perbaikan protumor dan menghambat aktivasi selas aktivasi sel T (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).
Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Vitale et al. (2019), dan Hanahan (2022).

Gambar 9. 10 TAM dalam Resistansi Radioterapi

Radioterapi dapat meningkatkan antigen tumor, tetapi TAM imunosupresif dapat mengarahkan respons jaringan menuju perbaikan protumor dan menghambat aktivasi sel T (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Vitale *et al*. (2019), dan Hanahan (2022).

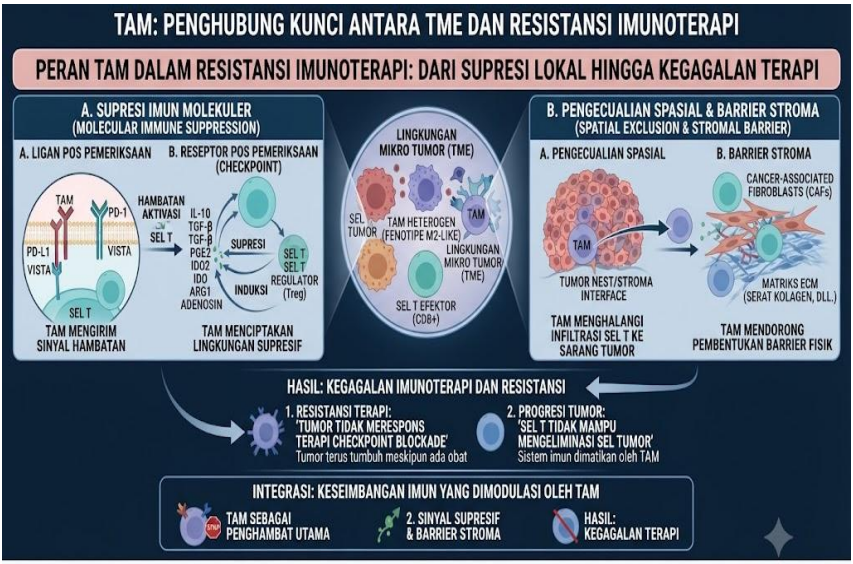
9.10 TAM dan Resistansi Imunoterapi

Imunoterapi, terutama immune checkpoint blockade, bertujuan memulihkan fungsi sel T antitumor (DeNardo & Ruffell, 2019). TAM dapat menyebabkan resistansi imunoterapi melalui imunosupresi, spatial exclusion, kompetisi metabolik, checkpoint expression, dan interaksi dengan stroma (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Tumor dengan infiltrasi TAM imunosupresif tinggi

sering menunjukkan lingkungan yang kurang mendukung fungsi sel T efektor (Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, TAM menjadi salah satu komponen utama resistansi primer atau sekunder terhadap checkpoint inhibitor (DeNardo & Ruffell, 2019).

TAM dapat menghambat checkpoint blockade melalui PD-L1, IL-10, TGF-β, ARG1, IDO, adenosin, dan rekrutmen Treg (Mantovani *et al*., 2017; Allard *et al*., 2020). TAM juga dapat menghalangi sel T secara spasial melalui stroma padat dan interaksi dengan CAF (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022). Subpopulasi TAM seperti SPP1+ atau TREM2+ TAM dapat berkaitan dengan niche imunosupresif dalam beberapa kanker (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, biomarker TAM dapat membantu memilih pasien yang membutuhkan kombinasi imunoterapi dengan TAM-targeted therapy (Ma *et al*., 2022).

Strategi untuk mengatasi resistansi imunoterapi berbasis TAM meliputi CSF1R blockade, CCR2 blockade, PI3Kγ inhibition, CD40 agonist, TLR/STING agonist, CD47–SIRPα blockade, dan targeting metabolisme (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). PI3Kγ inhibition dapat memprogram ulang TAM agar lebih mendukung aktivasi sel T (Kaneda *et al*., 2016). CD40, TLR, dan STING agonist dapat meningkatkan innate immune activation dan antigen presentation (Beatty *et al*., 2011; Corrales *et al*., 2016). Dengan demikian, kombinasi TAM-targeted therapy dan checkpoint blockade menjadi pendekatan penting dalam immuno-oncology (DeNardo & Ruffell, 2019).



Caption: TAM menghambat checkpoint blockade melalui PD-L1, IL-10, TGF-β, ARG1, IDO, adenosin, spatial exclusion, dan barrier stromal terhadap sel T (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma et al., 2022).

Sumber: Diadaptasi dari Beatty et al. (2011), Corrales et al. (2016), Kaneda et al. (2016), Mantovani et al. (2017), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma et al. (2022).

Gambar 9. 11 TAM dalam Resistansi Imunoterapi

TAM menghambat checkpoint blockade melalui PD-L1, IL-10, TGF-β, ARG1, IDO, adenosin, spatial exclusion, dan barrier stromal terhadap sel T (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Beatty *et al*. (2011), Corrales *et al*. (2016), Kaneda *et al*. (2016), Mantovani *et al*. (2017), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma *et al*. (2022).

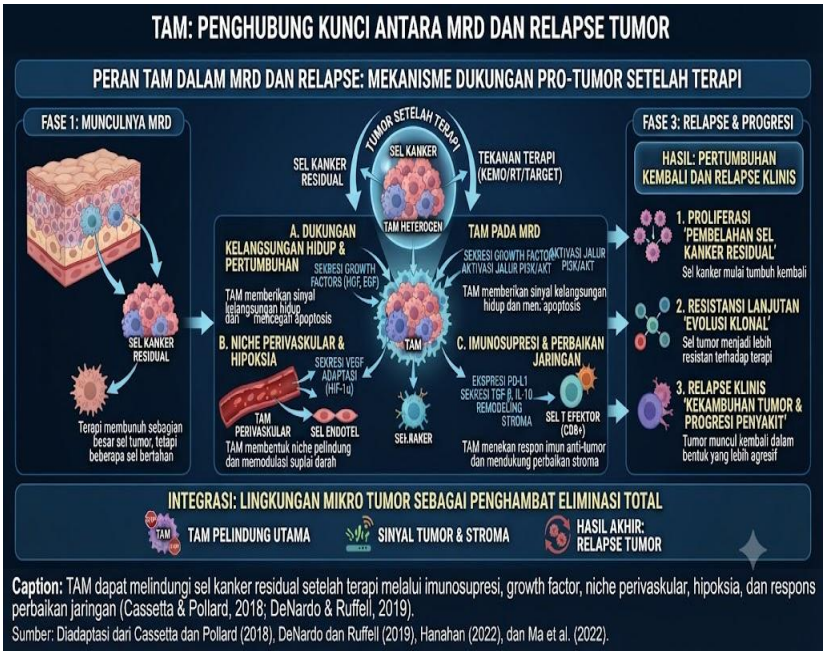
9.11 TAM, Minimal Residual Disease, dan Kekambuhan

Minimal residual disease adalah keberadaan sel kanker residual setelah terapi yang dapat menjadi sumber kekambuhan (Hanahan, 2022). TAM dapat membantu sel kanker residual bertahan melalui growth factor, imunosupresi, remodeling jaringan, dan perlindungan

terhadap stres terapi (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Setelah terapi, TME dapat mengalami fase perbaikan jaringan yang dimanfaatkan sel kanker residual untuk kembali tumbuh (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, TAM dapat menjadi mediator penting antara terapi awal dan relapse (Cassetta & Pollard, 2018).

Sel kanker residual sering berada dalam niche yang terlindungi, seperti area hipoksik, perivaskular, stroma padat, atau organ metastasis mikroskopik (Hanahan, 2022). TAM pada niche tersebut dapat menghasilkan IL-10, TGF-β, VEGF, EGF, dan metabolit yang mendukung dormansi atau reaktivasi sel kanker (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Makrofag juga dapat menekan immune surveillance sehingga sel kanker residual tidak dieliminasi oleh sel T atau NK cell (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, monitoring dan targeting TAM setelah terapi dapat menjadi strategi untuk mencegah kekambuhan (Ma *et al*., 2022).

Kekambuhan dapat terjadi akibat reprogramming TME setelah terapi (DeNardo & Ruffell, 2019). Jika terapi membunuh sebagian besar sel kanker tetapi meninggalkan niche imunosupresif, sel kanker residual dapat berkembang kembali (Cassetta & Pollard, 2018). Strategi adjuvan yang menargetkan TAM atau mengubah fungsi makrofag dapat membantu mempertahankan immune surveillance pascaterapi (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, TAM perlu dipertimbangkan tidak hanya dalam tumor aktif, tetapi juga dalam fase pascaterapi dan pencegahan relapse (Cassetta & Pollard, 2018).



Gambar 9. 12 TAM dalam Minimal Residual Disease dan Relapse

TAM dapat melindungi sel kanker residual setelah terapi melalui imunosupresi, growth factor, niche perivaskular, hipoksia, dan respons perbaikan jaringan (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Hanahan (2022), dan Ma *et al*. (2022).

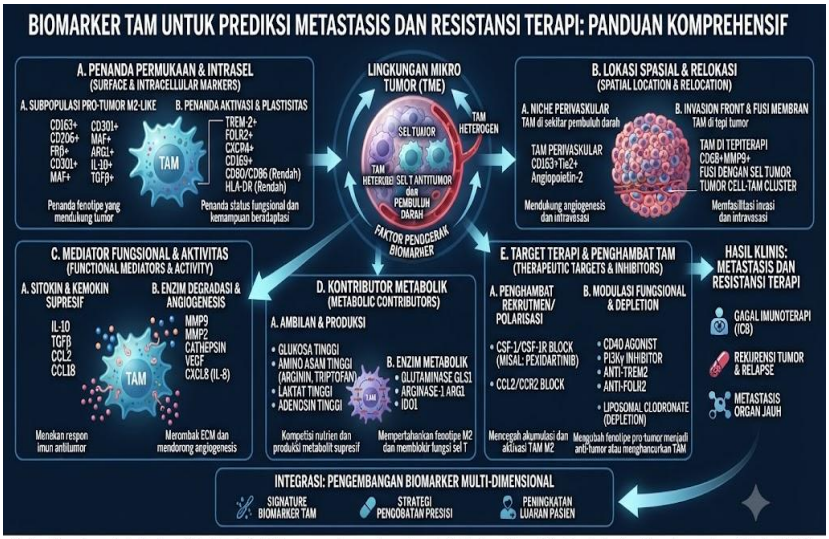
9.12 Biomarker TAM untuk Risiko Metastasis dan Resistansi Terapi

Biomarker TAM dapat membantu memperkirakan risiko metastasis dan resistansi terapi (Mantovani *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Kepadatan TAM total dapat memiliki nilai prognostik dalam beberapa kanker, tetapi biomarker yang

lebih kuat memerlukan penilaian subpopulasi, fungsi, dan lokasi TAM (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). TAM perivaskular, SPP1+ stromal TAM, TREM2+ immunosuppressive TAM, PD-L1+ TAM, ARG1+ TAM, dan TAM di area hipoksik dapat memberikan informasi biologis yang lebih spesifik (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, biomarker metastasis berbasis TAM perlu bersifat multidimensi (Ma *et al*., 2022).

Marker seperti CD68, CD163, dan CD206 dapat digunakan sebagai dasar histopatologi, tetapi tidak cukup untuk memprediksi metastasis secara presisi (Cassetta & Pollard, 2018). Marker tambahan seperti SPP1, MMP9, VEGF, TGF-β, TREM2, MARCO, FOLR2, C1Q, PD-L1, ARG1, dan IDO dapat memperkaya interpretasi (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Spatial profiling dapat menunjukkan apakah TAM berada di invasive margin, perivaskular, stroma padat, atau dekat sel T (Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, posisi TAM dapat sama pentingnya dengan ekspresi markernya (Ma *et al*., 2022).

Biomarker TAM juga dapat digunakan untuk memilih terapi kombinasi (DeNardo & Ruffell, 2019). Tumor dengan CCL2/CCR2 tinggi dapat lebih rasional untuk blocking recruitment, sedangkan tumor dengan CSF1R+ TAM tinggi dapat dipertimbangkan untuk CSF1R blockade (Cassetta & Pollard, 2018). Tumor dengan PD-L1+ TAM dan CD8 exclusion dapat membutuhkan checkpoint blockade plus reprogramming TAM (DeNardo & Ruffell, 2019). Tumor dengan CD47 tinggi dan SIRPα+ TAM dapat menjadi kandidat untuk terapi fagositosis bila risiko toksisitas dapat dikelola (Chao *et al*., 2012; Cassetta & Pollard, 2018).



Caption: Biomarker metastasis dan resistansi berbasis TAM harus mencakup marker, subpopulasi, lokasi spasial, mediator fungsi, dan target terapi yang relevan (Ma et al., 2022).

Sumber: Diadaptasi dari Chao et al. (2012), Mantovani et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng et al. (2021), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma et al. (2022).

Gambar 9. 13 Biomarker TAM untuk Metastasis dan Resistansi Terapi

Biomarker metastasis dan resistansi berbasis TAM harus mencakup marker, subpopulasi, lokasi spasial, mediator fungsi, dan target terapi yang relevan (Ma *et al*., 2022). Sumber: Diadaptasi dari Chao *et al*. (2012), Mantovani *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma *et al*. (2022).

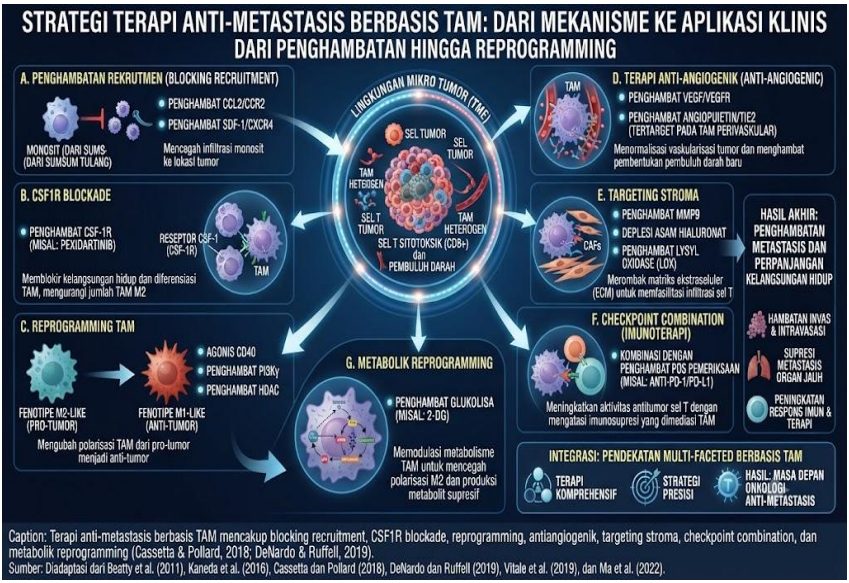
9.13 Strategi Terapi untuk Menghambat Peran TAM dalam Metastasis

Strategi terapi untuk menghambat peran TAM dalam metastasis dapat diarahkan pada rekrutmen, survival, reprogramming, fagositosis, angiogenesis, dan metabolisme (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Blocking recruitment melalui CCR2 atau CCL2 dapat mengurangi

masuknya monosit ke tumor primer dan organ metastasis (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). CSF1R blockade dapat menurunkan survival atau mengubah komposisi TAM pada tumor tertentu (Cassetta & Pollard, 2018). Reprogramming TAM melalui CD40, TLR, STING, atau PI3Kγ inhibition dapat mengubah TAM dari protumor menjadi lebih mendukung respons antitumor (Beatty *et al*., 2011; Kaneda *et al*., 2016).

Targeting angiogenesis dan perivascular TAM dapat membantu mengurangi intravasasi dan penyebaran tumor (Noy & Pollard, 2014; DeNardo & Ruffell, 2019). Kombinasi antiangiogenik dengan imunoterapi dapat memperbaiki vaskularisasi dan mengurangi hipoksia yang memprogram TAM imunosupresif (Hanahan, 2022). Targeting SPP1+ stromal TAM atau TGF-β-related niche dapat membantu mengurangi barrier stroma dan meningkatkan infiltrasi sel T (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, terapi anti-metastasis berbasis TAM harus menargetkan niche tumor secara menyeluruh (Cassetta & Pollard, 2018).

Terapi untuk mencegah relapse dapat mencakup modulasi TAM setelah kemoterapi atau radioterapi (DeNardo & Ruffell, 2019). Jika terapi utama memicu rekrutmen makrofag protumor, kombinasi dengan CCR2 blockade, CSF1R blockade, atau reprogramming TAM dapat mengurangi perlindungan terhadap sel kanker residual (Cassetta & Pollard, 2018). Jika resistansi imunoterapi didominasi oleh TAM imunosupresif, kombinasi checkpoint blockade dengan PI3Kγ inhibitor, CD40 agonist, TLR/STING agonist, atau adenosine/ARG1 targeting dapat dipertimbangkan (DeNardo & Ruffell, 2019; Vitale *et al*., 2019). Dengan demikian, penghambatan metastasis berbasis TAM memerlukan terapi kombinasi dan biomarker yang tepat (Ma *et al*., 2022).



Caption: Terapi anti-metastasis berbasis TAM mencakup blocking recruitment, CSF1R blockade, reprogramming, antiangiogenik, targeting stroma, checkpoint combination, dan metabolik reprogramming (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019).
Sumber: Diadaptasi dari Beatty et al. (2011), Kaneda et al. (2016), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Vitale et al. (2019), dan Ma et al. (2022).

Gambar 9. 14 Strategi Terapi Anti-Metastasis Berbasis TAM

Terapi anti-metastasis berbasis TAM mencakup blocking recruitment, CSF1R blockade, reprogramming, antiangiogenik, targeting stroma, checkpoint combination, dan metabolik reprogramming (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Sumber: Diadaptasi dari Beatty *et al*. (2011), Kaneda *et al*. (2016), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Vitale *et al*. (2019), dan Ma *et al*. (2022).

TAM berperan luas dalam invasi lokal, remodeling matriks, EMT, angiogenesis, intravasasi, pre-metastatic niche, kolonisasi organ jauh, immune evasion, dan resistansi terapi (Noy & Pollard, 2014; Cassetta & Pollard, 2018). Pada tumor primer, TAM membantu sel kanker menembus matriks, bergerak menuju pembuluh darah, dan memasuki sirkulasi melalui mediator seperti EGF, VEGF, MMP, TGF-β, dan chemokine (Mantovani *et al*., 2017; Hanahan, 2022). Pada organ jauh, monosit dan makrofag dapat membentuk niche

metastatik yang mendukung ekstravasasi, survival, angiogenesis, dan imunosupresi (Noy & Pollard, 2014; Becker *et al*., 2016). Dengan demikian, TAM adalah regulator sentral dalam metastatic cascade (Cassetta & Pollard, 2018).

TAM juga menjadi mediator penting resistansi terapi (DeNardo & Ruffell, 2019). Kemoterapi dan radioterapi dapat memicu rekrutmen atau aktivasi TAM yang mendukung repair response, survival sel kanker residual, imunosupresi, dan relapse (Cassetta & Pollard, 2018). Imunoterapi dapat terhambat oleh TAM melalui PD-L1, IL-10, TGF-β, ARG1, IDO, adenosin, spatial exclusion, dan barrier stromal (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, TAM harus dipertimbangkan dalam desain terapi kombinasi untuk metastasis dan kanker resisten terapi (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022).

Pendekatan terapi berbasis TAM harus disesuaikan dengan subpopulasi, lokasi, fungsi, dan konteks kanker (Ma *et al*., 2022). Blocking recruitment, CSF1R blockade, reprogramming TAM, antiangiogenic combination, checkpoint blockade, targeting metabolisme, dan terapi fagositosis dapat digunakan sesuai profil biologis tumor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Biomarker seperti SPP1+ TAM, TREM2+ TAM, PD-L1+ TAM, TAM perivaskular, TAM hipoksik, dan signature stromal exclusion dapat membantu menentukan strategi terapi (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, Bab 9 menegaskan bahwa menargetkan TAM merupakan strategi penting untuk menghambat metastasis dan mengatasi resistansi terapi kanker.

DAFTAR PUSTAKA

Allard, B., Allard, D., Buisseret, L., & Stagg, J. (2020). The adenosine pathway in immuno-oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology, 17*(10), 611–629.

Beatty, G. L., Chiorean, E. G., Fishman, M. P., Saboury, B., Teitelbaum, U. R., Sun, W., Huhn, R. D., Song, W., Li, D., Sharp, L. L., Torigian, D. A., O'Dwyer, P. J., & Vonderheide, R. H. (2011). CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science, 331*(6024), 1612–1616.

Becker, A., Thakur, B. K., Weiss, J. M., Kim, H. S., Peinado, H., & Lyden, D. (2016). Extracellular vesicles in cancer: Cell-to-cell mediators of metastasis. *Cancer Cell, 30*(6), 836–848.

Cassetta, L., & Pollard, J. W. (2018). Targeting macrophages: Therapeutic approaches in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery, 17*(12), 887–904.

Chao, M. P., Weissman, I. L., & Majeti, R. (2012). The CD47–SIRPα pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications. *Current Opinion in Immunology, 24*(2), 225–232.

Cheng, S., Li, Z., Gao, R., Xing, B., Gao, Y., Yang, Y., Qin, S., Zhang, L., Ouyang, H., Du, P., Jiang, L., Zhang, B., Yang, Y., Wang, X., Ren, X., Bei, J. X., Hu, X., Bu, Z., Ji, J., & Zhang, Z. (2021). A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell, 184*(3), 792–809.e23.

Corrales, L., McWhirter, S. M., Dubensky, T. W., & Gajewski, T. F. (2016). The host STING pathway at the interface of cancer and immunity. *Journal of Clinical Investigation, 126*(7), 2404–2411.

DeNardo, D. G., & Ruffell, B. (2019). Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology, 19*(6), 369–382.

Ginhoux, F., & Guilliams, M. (2016). Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity, 44*(3), 439–449.

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery, 12*(1), 31–46.

Kaneda, M. M., Messer, K. S., Ralainirina, N., Li, H., Leem, C. J., Gorjestani, S., Woo, G., Nguyen, A. V., Figueiredo, C. C., Foubert, P., Schmid, M. C., Pink, M., Winkler, D. G., Rausch, M., Palombella, V. J., Kutok, J., McGovern, K., Frazer, K. A., Wu, X., ... Varner, J. A. (2016). PI3Kγ is a molecular switch that controls immune suppression. *Nature, 539*(7629), 437–442.

Kaplan, R. N., Riba, R. D., Zacharoulis, S., Bramley, A. H., Vincent, L., Costa, C., MacDonald, D. D., Jin, D. K., Shido, K., Kerns, S. A., Zhu, Z., Hicklin, D., Wu, Y., Port, J. L., Altorki, N., Port, E. R., Ruggero, D., Shmelkov, S. V., Jensen, K. K., ... Lyden, D. (2005). VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature, 438*(7069), 820–827.

Ma, R. Y., Black, A., & Qian, B. Z. (2022). Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single-cell omics. *Trends in Immunology, 43*(7), 546–563.

Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L., & Allavena, P. (2017). Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology, 14*(7), 399–416.

Munn, D. H., & Mellor, A. L. (2016). IDO in the tumor microenvironment: Inflammation, counter-regulation, and tolerance. *Trends in Immunology, 37*(3), 193–207.

Noy, R., & Pollard, J. W. (2014). Tumor-associated macrophages: From mechanisms to therapy. *Immunity, 41*(1), 49–61.

Vitale, I., Manic, G., Coussens, L. M., Kroemer, G., & Galluzzi, L. (2019). Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment. *Cell Metabolism, 30*(1), 36–50.

BAB 10

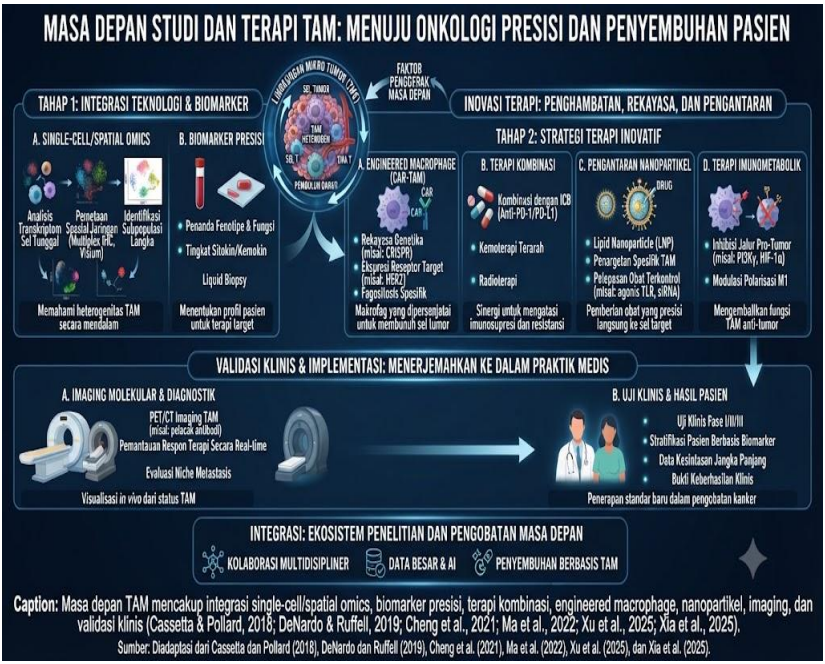
MASA DEPAN STUDI TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGE (TAM): TRANSLASI KLINIS, ONKOLOGI PRESISI, TERAPI KOMBINASI, DAN TANTANGAN IMPLEMENTASI

Tumor-associated macrophage atau TAM telah berkembang dari konsep sel inflamasi pendukung tumor menjadi target utama dalam onkologi presisi modern (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Perkembangan single-cell omics, spatial transcriptomics, multiplex imaging, radiomics, dan model organoid memperlihatkan bahwa TAM bukan populasi tunggal, tetapi ekosistem makrofag yang sangat heterogen dan dinamis (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Heterogenitas tersebut membuat TAM dapat berperan sebagai biomarker, target terapi, mediator resistansi, serta alat untuk memahami interaksi tumor–imun secara lebih mendalam (Mantovani *et al*., 2017; Xu *et al*., 2025). Kajian tahun 2025 menekankan bahwa TAM berperan dalam tumorigenesis, metastasis, resistansi terapi, dan menjadi salah satu target penting dalam imunoterapi kanker modern.

Masa depan studi TAM akan ditentukan oleh kemampuan mengubah pengetahuan biologis menjadi keputusan klinis yang dapat diterapkan pada pasien (Ma *et al*., 2022). Pendekatan lama yang hanya menghitung CD68+ macrophage atau CD163+ macrophage tidak cukup untuk terapi presisi karena subpopulasi TAM memiliki fungsi berbeda sesuai lokasi, asal-usul, metabolisme, dan konteks

kanker (Cassetta & Pollard, 2018; Cheng *et al*., 2021). Pendekatan masa depan perlu mengintegrasikan marker konvensional, signature molekuler, posisi spasial, interaksi dengan sel T, status metabolik, dan data klinis pasien (Ma *et al*., 2022; Zhang *et al*., 2025). Oleh karena itu, TAM harus dipelajari sebagai sistem biologis multidimensi, bukan sebagai satu tipe sel homogen (Ma *et al*., 2022).

Translasi klinis TAM menghadapi peluang dan tantangan besar (Cassetta & Pollard, 2018). Terapi yang menargetkan TAM dapat berupa blocking recruitment, depletion, survival blockade, reprogramming, enhancement of phagocytosis, targeting metabolism, nanoparticle delivery, atau engineered macrophage (Beatty *et al*., 2011; Chao *et al*., 2012; Klichinsky *et al*., 2020). Akan tetapi, banyak strategi masih menghadapi kendala berupa heterogenitas pasien, kompensasi jalur biologis, toksisitas, kurangnya biomarker prediktif, dan perbedaan antara model preklinis dengan tumor manusia (DeNardo & Ruffell, 2019; Li *et al*., 2025). Review terbaru menyatakan bahwa peluang terapi TAM besar, tetapi pengembangan obat anti-TAM masih dibatasi oleh kompleksitas biologis TAM dan kebutuhan biomarker yang lebih presisi.



Gambar 10. 1 Masa Depan Studi dan Terapi TAM

Masa depan TAM mencakup integrasi single-cell/spatial omics, biomarker presisi, terapi kombinasi, engineered macrophage, nanopartikel, imaging, dan validasi klinis. Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), Xu *et al*. (2025), dan Xia *et al*. (2025).

10.1 Dari Konsep M1/M2 Menuju Ekologi TAM Presisi

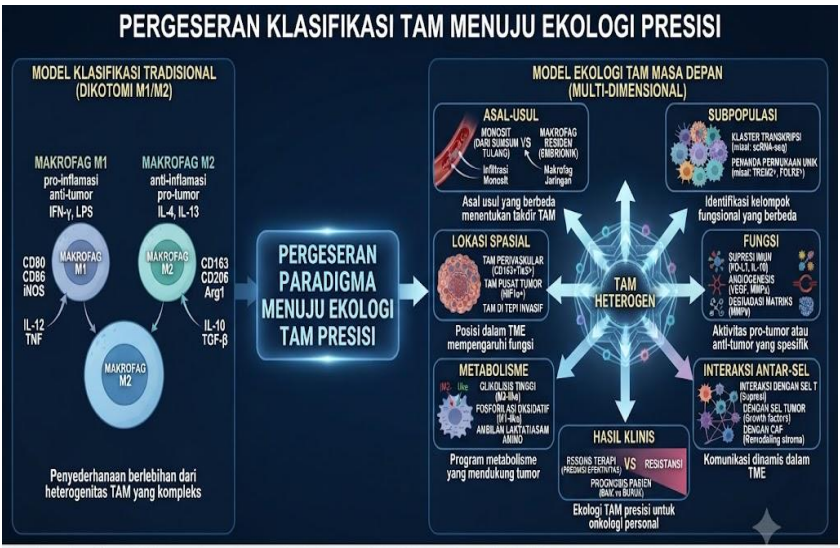
Model M1/M2 memberikan dasar historis untuk memahami polarisasi makrofag, tetapi model ini tidak cukup untuk menggambarkan kompleksitas TAM manusia (Murray, 2017; Cassetta & Pollard, 2018). TAM di dalam tumor tidak selalu berada pada keadaan M1 atau M2 yang murni karena

makrofag dapat mengekspresikan marker inflamasi, fagositik, imunosupresif, angiogenik, dan metabolik secara bersamaan (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, klasifikasi TAM masa depan harus berbasis ekologi sel, yaitu hubungan antara identitas sel, lokasi, fungsi, metabolisme, dan interaksi antar-sel (Ma *et al*., 2022). Pendekatan ekologi TAM lebih cocok untuk menjelaskan mengapa subpopulasi yang sama dapat memiliki fungsi berbeda pada kanker berbeda (Cassetta & Pollard, 2018).

Single-cell RNA sequencing telah mengidentifikasi berbagai subpopulasi TAM seperti SPP1+ TAM, C1Q+ TAM, TREM2+ TAM, FCN1+ monocyte-like macrophage, interferon-responsive TAM, lipid-associated TAM, dan resident-like TAM (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Spatial transcriptomics kemudian memperlihatkan bahwa subpopulasi tersebut memiliki lokasi mikroanatomi berbeda, seperti stroma, invasive margin, area perivaskular, area hipoksik, atau area dekat sel T (Ma *et al*., 2022). Informasi tersebut penting karena lokasi TAM dapat menentukan apakah makrofag mendukung invasi, imunosupresi, angiogenesis, atau aktivasi imun (Noy & Pollard, 2014; DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, masa depan klasifikasi TAM tidak hanya bertanya "TAM jenis apa", tetapi juga "TAM berada di mana dan berinteraksi dengan siapa" (Ma *et al*., 2022).

Ekologi TAM presisi juga harus mempertimbangkan asal-usul makrofag (Ginhoux & Guilliams, 2016; Lavin *et al*., 2017). Monocyte-derived TAM dapat berbeda dari tissue-resident TAM dalam marker, fungsi, dan respons terapi (Lavin *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Pada glioma, microglia-derived TAM dapat berbeda dari monocyte-derived TAM, sedangkan pada hepatocellular carcinoma, Kupffer-like macrophage dapat berinteraksi dengan monocyte-derived macrophage dalam konteks inflamasi kronis hati (Ginhoux & Guilliams, 2016; Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, terapi TAM yang efektif harus

mempertimbangkan asal-usul sel dan organ tempat tumor berkembang (Ma *et al*., 2022).



Caption: Klasifikasi TAM masa depan bergerak dari dikotomi M1/M2 menuju ekologi TAM berbasis asal-usul, subpopulasi, lokasi spasial, fungsi, metabolisme, dan interaksi antar-sel.

Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng et al. (2021), dan Ma et al. (2022).

Gambar 10. 2 Pergeseran Klasifikasi TAM Menuju Ekologi Presisi

Klasifikasi TAM masa depan bergerak dari dikotomi M1/M2 menuju ekologi TAM berbasis asal-usul, subpopulasi, lokasi spasial, fungsi, metabolisme, dan interaksi antar-sel. Sumber: Diadaptasi dari Murray (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), dan Ma *et al*. (2022).

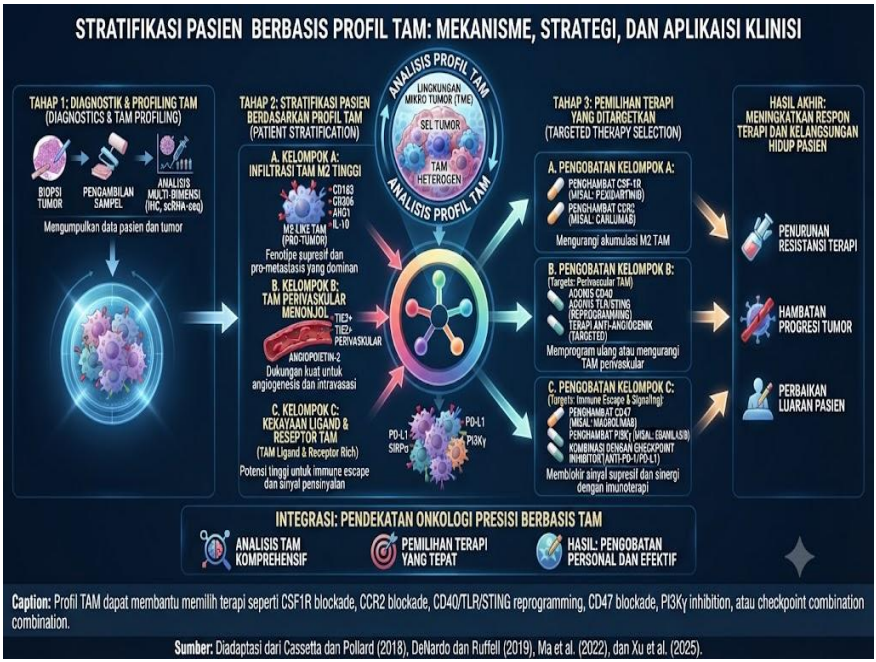
10.2 TAM dalam Onkologi Presisi

Onkologi presisi bertujuan menyesuaikan terapi berdasarkan karakteristik biologis tumor dan pasien (Hanahan, 2022). Dalam konteks TAM, onkologi presisi berarti memilih terapi berdasarkan profil myeloid tumor,

bukan hanya berdasarkan jenis kanker atau stadium klinis (Ma *et al*., 2022). Profil tersebut dapat mencakup kepadatan TAM, subpopulasi dominan, marker imunosupresi, target terapi, lokasi spasial, dan hubungan TAM dengan sel T atau CAF (DeNardo & Ruffell, 2019; Ma *et al*., 2022). Dengan pendekatan ini, pasien dapat diklasifikasikan ke dalam kelompok myeloid-dominant, stromal-excluded, recruitment-high, CSF1R-dependent, phagocytosis-checkpoint-high, atau inflamed-responsive phenotype (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).

Pasien dengan tumor myeloid-dominant dan CD8+ T cell rendah mungkin memerlukan reprogramming TAM sebelum checkpoint blockade (DeNardo & Ruffell, 2019). Pasien dengan CCL2–CCR2 axis tinggi mungkin lebih cocok untuk terapi yang menghambat rekrutmen monosit (Noy & Pollard, 2014; Gomes Alves Martins *et al*., 2025). Pasien dengan CSF1R+ TAM tinggi dapat dipertimbangkan untuk CSF1R blockade dalam kombinasi dengan terapi lain (Cassetta & Pollard, 2018). Pasien dengan CD47-high tumor dan SIRPα+ macrophage dapat menjadi kandidat untuk terapi yang meningkatkan fagositosis, selama risiko toksisitas hematologis diperhitungkan (Chao *et al*., 2012; Jiang *et al*., 2024).

Onkologi presisi berbasis TAM membutuhkan biomarker yang tervalidasi (Ma *et al*., 2022). Biomarker tersebut tidak cukup berupa satu marker seperti CD68 atau CD163 karena marker tunggal tidak mampu menggambarkan fungsi TAM secara menyeluruh (Cassetta & Pollard, 2018). Integrated myeloid immune score dapat dikembangkan dengan menggabungkan IHC, multiplex immunofluorescence, scRNA-seq, spatial transcriptomics, radiomics, liquid biopsy, dan data klinis (Lambin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, TAM dapat menjadi bagian penting dalam sistem keputusan klinis berbasis data multidimensi (Ma *et al*., 2022).



Gambar 10. 3 Stratifikasi Pasien Berbasis Profil TAM

Profil TAM dapat membantu memilih terapi seperti CSF1R blockade, CCR2 blockade, CD40/TLR/STING reprogramming, CD47 blockade, PI3Kγ inhibition, atau checkpoint combination. Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Ma *et al*. (2022), dan Xu *et al*. (2025).

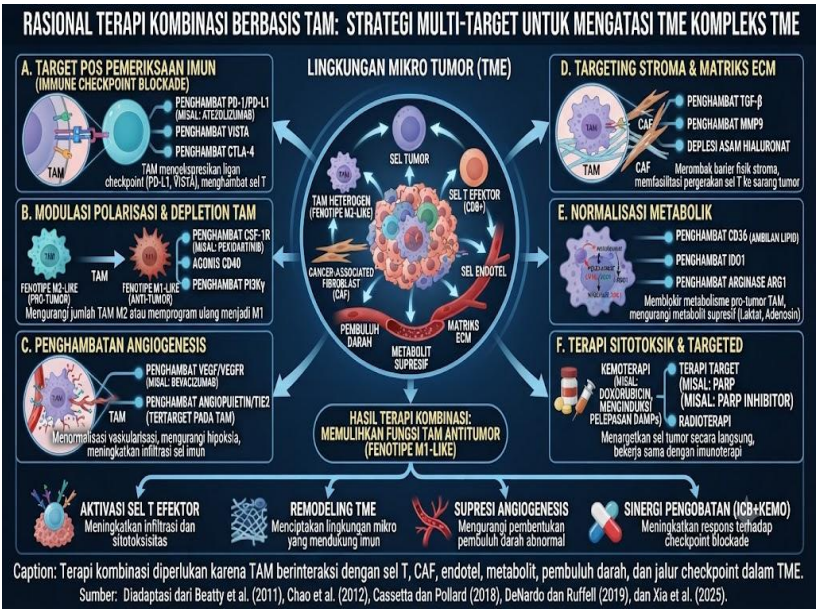
10.3 Terapi Kombinasi sebagai Arah Utama Targeting TAM

Terapi tunggal yang menargetkan TAM sering tidak cukup karena TME memiliki jalur kompensasi yang luas (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Jika satu jalur rekrutmen monosit dihambat, tumor dapat menggunakan chemokine lain untuk menarik sel mieloid

(Cassetta & Pollard, 2018). Jika TAM dideplesi secara luas, subpopulasi lain atau sel imun imunosupresif dapat menggantikan fungsinya (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, terapi kombinasi menjadi arah utama dalam strategi TAM-targeted therapy (DeNardo & Ruffell, 2019).

Kombinasi TAM-targeted therapy dengan immune checkpoint blockade merupakan pendekatan yang sangat rasional (DeNardo & Ruffell, 2019). TAM dapat menekan sel T melalui PD-L1, IL-10, TGF-β, ARG1, IDO, adenosin, dan spatial exclusion (Mantovani *et al*., 2017; DeNardo & Ruffell, 2019). Mengurangi atau memprogram ulang TAM dapat membuat checkpoint inhibitor bekerja lebih efektif karena sel T menjadi lebih mampu masuk dan berfungsi dalam tumor (DeNardo & Ruffell, 2019). Kajian tahun 2025 menyatakan bahwa kombinasi terapi yang menargetkan TAM dengan immune checkpoint blockade telah menunjukkan peningkatan efikasi antitumor dalam studi preklinis dan klinis tertentu.

Terapi kombinasi juga dapat melibatkan kemoterapi, radioterapi, antiangiogenik, terapi target, atau cell therapy (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Pada kanker pankreas, CD40 agonist dapat dikombinasikan dengan kemoterapi untuk mengubah stroma dan mengaktifkan makrofag antitumor (Beatty *et al*., 2011). Pada tumor dengan hipoksia dan angiogenesis tinggi, antiangiogenik dapat dikombinasikan dengan modulasi TAM untuk memperbaiki perfusi dan mengurangi imunosupresi (Hanahan, 2022). Pada tumor dengan CD47 tinggi, anti-CD47 dapat dikombinasikan dengan antibodi terapeutik untuk meningkatkan antibody-dependent cellular phagocytosis (Chao *et al*., 2012; Jiang *et al*., 2024).



Gambar 10. 4 Rasional Terapi Kombinasi Berbasis TAM

Terapi kombinasi diperlukan karena TAM berinteraksi dengan sel T, CAF, endotel, metabolit, pembuluh darah, dan jalur checkpoint dalam TME. Sumber: Diadaptasi dari Beatty *et al*. (2011), Chao *et al*. (2012), Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Xia *et al*. (2025).

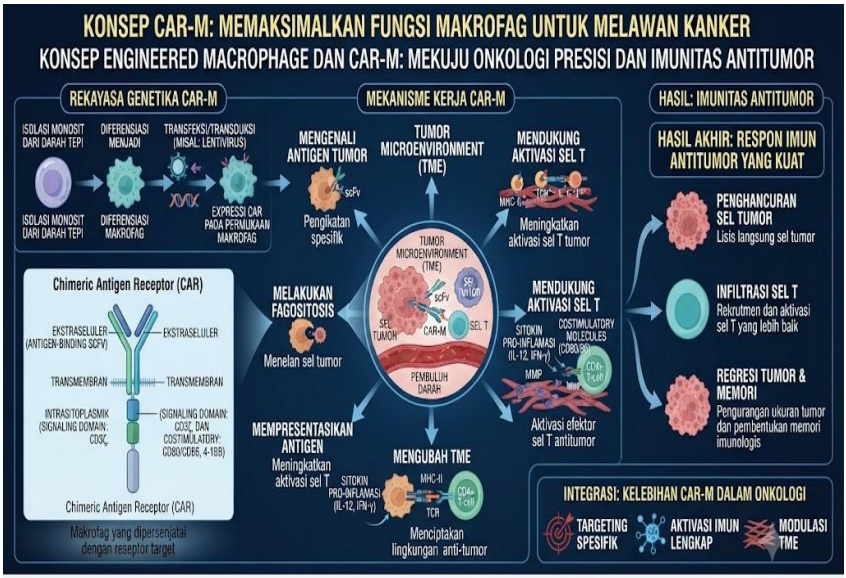
10.4 Engineered Macrophage dan CAR-Macrophage

Engineered macrophage merupakan salah satu arah baru dalam terapi kanker berbasis makrofag (Klichinsky *et al*., 2020). CAR-macrophage atau CAR-M adalah makrofag yang direkayasa untuk mengekspresikan chimeric antigen receptor sehingga dapat mengenali antigen tumor dan melakukan fagositosis atau aktivasi imun lokal (Klichinsky *et al*., 2020). Berbeda dari CAR-T cell, makrofag memiliki

kemampuan alami untuk masuk ke jaringan tumor padat, menelan target, mempresentasikan antigen, dan memodulasi TME (Klichinsky *et al*., 2020). Oleh karena itu, CAR-M dipandang sebagai platform potensial untuk mengatasi hambatan terapi sel pada tumor padat (Klichinsky *et al*., 2020).

CAR-M dapat dirancang untuk mengenali antigen tumor seperti HER2 atau antigen lain yang diekspresikan pada tumor padat (Klichinsky *et al*., 2020). Setelah mengenali tumor, CAR-M dapat melakukan fagositosis, menghasilkan sitokin proinflamasi, meningkatkan presentasi antigen, dan merekrut sel T (Klichinsky *et al*., 2020). Studi fase awal CAR-macrophage untuk tumor solid HER2-overexpressing telah mulai dilaporkan dalam literatur 2025 dan menjadi salah satu indikator bahwa terapi makrofag rekayasa mulai memasuki ranah klinis. Dengan demikian, engineered macrophage dapat menjadi jembatan antara imunoterapi seluler dan reprogramming TME (Klichinsky *et al*., 2020).

Tantangan CAR-M mencakup produksi sel, stabilitas fenotip, trafficking ke tumor, kontrol inflamasi, antigen specificity, dan risiko off-tumor effect (Klichinsky *et al*., 2020). TME yang imunosupresif dapat memprogram ulang makrofag rekayasa jika desain sel tidak cukup stabil (Cassetta & Pollard, 2018). Selain itu, skala produksi dan standardisasi produk cell therapy menjadi tantangan logistik serta biaya (Klichinsky *et al*., 2020). Oleh karena itu, masa depan CAR-M membutuhkan desain generasi baru yang lebih tahan terhadap imunosupresi, lebih selektif, dan lebih mudah diproduksi (Klichinsky *et al*., 2020).



Caption: CAR-M dapat mengenali antigen tumor, melakukan fagositosis, mempresentasikan antigen, mengubah TME, dan mendukung aktivasi sel T.
Sumber: Diadaptasi dari Klichinsky et al. (2020), Cassetta dan Pollard (2018), dan Sun et al. (2026).

Gambar 10. 5 Konsep Engineered Macrophage dan CAR-M

CAR-M dapat mengenali antigen tumor, melakukan fagositosis, mempresentasikan antigen, mengubah TME, dan mendukung aktivasi sel T. Sumber: Diadaptasi dari Klichinsky *et al*. (2020), Cassetta dan Pollard (2018), dan Sun *et al*. (2026).

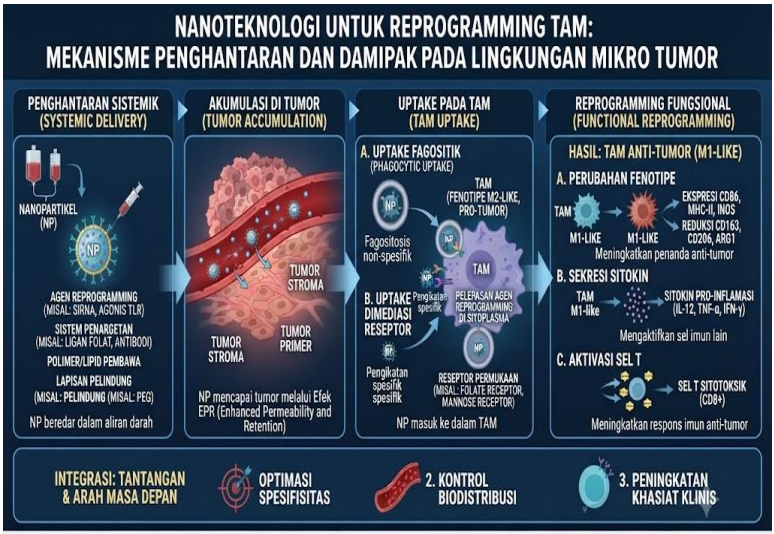
10.5 Nanoteknologi dan Penghantaran Obat Berbasis TAM

Nanoteknologi menawarkan peluang untuk menghantarkan obat secara lebih selektif ke TAM atau TME (Cassetta & Pollard, 2018). Makrofag secara alami memiliki kemampuan fagositosis, sehingga nanopartikel dapat dimanfaatkan untuk membawa agen reprogramming, siRNA, mRNA, agonis TLR/STING, inhibitor metabolik, atau obat

sitotoksik ke kompartemen mieloid tumor (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Strategi ini dapat meningkatkan konsentrasi obat di TME dan menurunkan toksisitas sistemik jika target dan desain partikel tepat (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, nanopartikel dapat menjadi alat untuk mengubah TAM dari dalam TME (Ma *et al*., 2022).

Target nanopartikel dapat menggunakan reseptor seperti CD206, scavenger receptor, folate receptor beta, MARCO, atau marker lain yang diekspresikan pada subset TAM tertentu (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Muatan nanopartikel dapat berupa PI3Kγ inhibitor, siRNA ARG1, STING agonist, TLR agonist, mRNA proinflamasi, atau agen metabolik (DeNardo & Ruffell, 2019). Pendekatan ini sangat menarik untuk tumor padat yang memiliki barrier stromal dan infiltrasi TAM tinggi (Cassetta & Pollard, 2018). Namun, penghantaran nanopartikel juga dapat mengenai makrofag normal di hati, limpa, paru, dan sumsum tulang (Ginhoux & Guilliams, 2016).

Tantangan utama nanoteknologi TAM adalah biodistribusi, spesifisitas, stabilitas, imunogenisitas, standardisasi produksi, dan validasi klinis (Cassetta & Pollard, 2018). Nanopartikel yang efektif pada model hewan tidak selalu memiliki distribusi yang sama pada manusia (Ma *et al*., 2022). Selain itu, heterogenitas TAM membuat satu target reseptor tidak selalu berlaku pada semua pasien (Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, nanoterapi TAM perlu dikembangkan bersama biomarker pasien dan imaging biodistribution (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022).



Caption: Nanopartikel dapat membawa agen reprogramming ke TAM melalui uptake fagositik atau reseptor spesifik, tetapi memerlukan optimasi spesifisitas dan biodistribusi.

Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma et al. (2022).

Gambar 10. 6 Nanoteknologi untuk Reprogramming TAM

Nanopartikel dapat membawa agen reprogramming ke TAM melalui uptake fagositik atau reseptor spesifik, tetapi memerlukan optimasi spesifisitas dan biodistribusi. Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma *et al*. (2022).

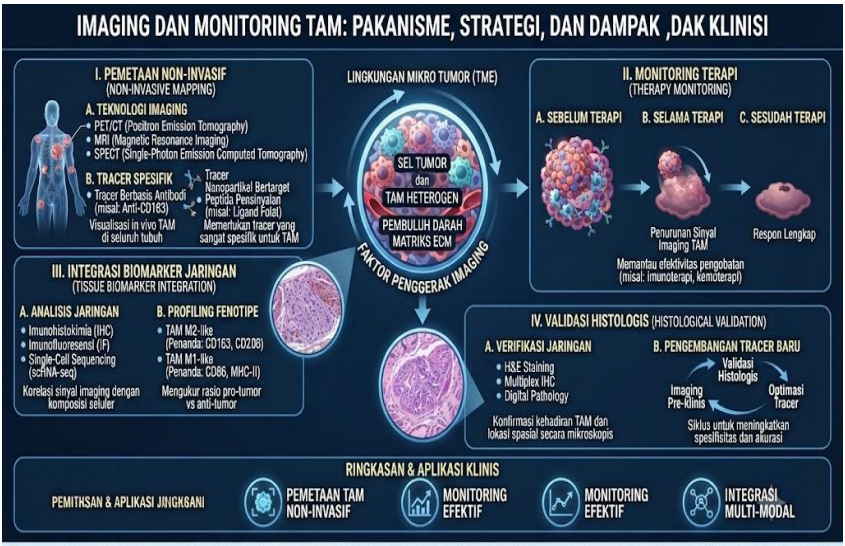
10.6 Imaging TAM dan Monitoring Dinamis

Imaging TAM menjadi penting karena biopsi jaringan tidak selalu dapat dilakukan berulang dan tidak selalu merepresentasikan seluruh heterogenitas tumor (Lambin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Molecular imaging dapat membantu memetakan distribusi makrofag dalam tumor primer dan metastasis secara non-invasif (Cassetta & Pollard, 2018). PET imaging, MRI, optical imaging, dan radiomics dapat digunakan untuk memperkirakan infiltrasi TAM,

hipoksia, vaskularisasi, dan perubahan TME selama terapi (Lambin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Perkembangan terbaru juga menyoroti inovasi tracer PET untuk pencitraan TAM, walaupun bidang ini masih menghadapi tantangan spesifisitas dan validasi klinis.

Imaging TAM dapat mendukung pemilihan pasien dan monitoring respons terapi (Ma *et al*., 2022). Jika suatu terapi menargetkan CSF1R atau CCR2, imaging dapat membantu menilai apakah infiltrasi makrofag benar-benar berubah setelah terapi (Cassetta & Pollard, 2018). Jika terapi menargetkan reprogramming, imaging perlu dikombinasikan dengan biomarker fungsional karena penurunan jumlah TAM tidak selalu sama dengan perubahan fungsi TAM (DeNardo & Ruffell, 2019). Oleh karena itu, imaging harus diintegrasikan dengan IHC, liquid biopsy, dan data klinis (Ma *et al*., 2022).

Radiomics dapat mengekstraksi fitur kuantitatif dari CT, MRI, atau PET untuk memprediksi sifat biologis tumor (Lambin *et al*., 2017). Dalam konteks TAM, radiomics berpotensi mengidentifikasi pola stroma, nekrosis, hipoksia, dan inflamasi yang berkaitan dengan infiltrasi makrofag (Lambin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Namun, radiomics memerlukan validasi histopatologis karena fitur imaging dapat dipengaruhi banyak proses biologis sekaligus (Lambin *et al*., 2017). Dengan demikian, imaging TAM masa depan harus bersifat multimodal dan tervalidasi secara molekuler (Ma *et al*., 2022).



Caption: Imaging TAM dapat membantu pemetaan non-invasif, monitoring terapi, dan integrasi biomarker jaringan, tetapi memerlukan tracer spesifik serta validasi histologis.
Sumber: Diadaptasi dari Lambin et al. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Ma et al. (2022), dan Wang et al. (2026).

Gambar 10.7. Imaging dan Monitoring TAM

Imaging TAM dapat membantu pemetaan non-invasif, monitoring terapi, dan integrasi biomarker jaringan, tetapi memerlukan tracer spesifik serta validasi histologis. Sumber: Diadaptasi dari Lambin *et al*. (2017), Cassetta dan Pollard (2018), Ma *et al*. (2022), dan Wang *et al*. (2026).

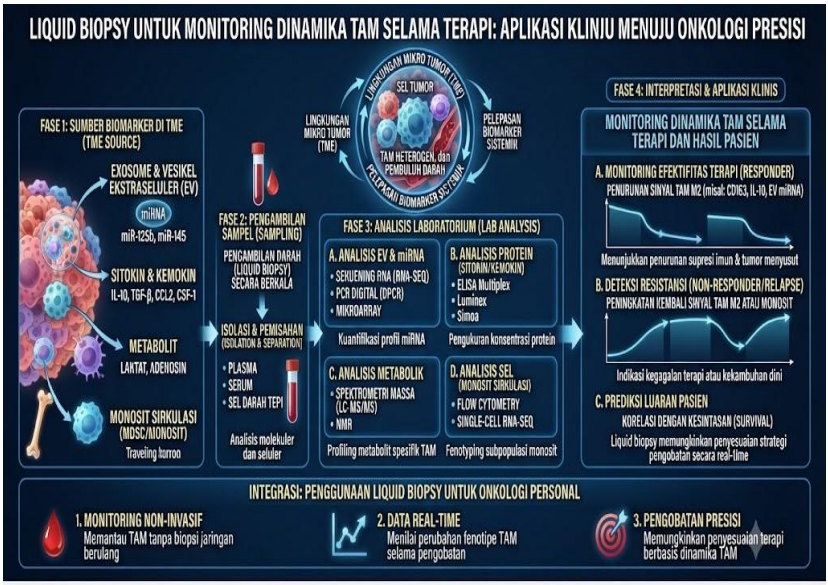
10.7 Liquid Biopsy dan Biomarker Dinamis TAM

Liquid biopsy dapat membantu memantau perubahan TAM dan TME secara lebih dinamis dibandingkan biopsi jaringan tunggal (Becker *et al*., 2016; Ma *et al*., 2024). Komponen liquid biopsy yang relevan untuk TAM meliputi extracellular vesicles, miRNA, protein inflamasi, chemokine seperti CCL2, faktor seperti CSF1, metabolit seperti laktat, dan populasi monosit sirkulasi (Becker *et al*., 2016; Assunção *et al*., 2025). EV dapat membawa informasi dari sel kanker, TAM, CAF, dan sel imun lain sehingga berpotensi

menggambarkan komunikasi tumor–makrofag (Becker *et al*., 2016). Dengan demikian, liquid biopsy dapat menjadi alat monitoring respons terapi TAM (Assunção *et al*., 2025).

Biomarker darah dapat membantu mendeteksi apakah rekrutmen monosit meningkat atau menurun selama terapi (Noy & Pollard, 2014). CCL2, CCR2+ monocytes, CSF1, IL-10, TGF-β, dan marker inflamasi dapat digunakan sebagai indikator pendukung, meskipun tidak spesifik untuk TAM (Cassetta & Pollard, 2018). EV tumor juga dapat membawa miRNA yang memprogram makrofag menjadi TAM-like macrophage (Becker *et al*., 2016). Oleh karena itu, kombinasi EV cargo, sitokin, chemokine, dan immunophenotyping darah dapat memberi gambaran lebih kuat daripada satu biomarker tunggal (Ma *et al*., 2024; Assunção *et al*., 2025).

Tantangan liquid biopsy adalah menentukan sumber biologis sinyal yang terdeteksi (Assunção *et al*., 2025). EV dalam darah dapat berasal dari banyak sel, sehingga diperlukan marker permukaan atau metode enrichment untuk menghubungkan EV dengan sel kanker atau TAM (Becker *et al*., 2016). Selain itu, inflamasi sistemik, infeksi, terapi sebelumnya, dan komorbiditas dapat memengaruhi biomarker cairan tubuh (Ma *et al*., 2024). Oleh karena itu, liquid biopsy TAM harus divalidasi dengan data jaringan dan outcome klinis (Ma *et al*., 2022).



Caption: Liquid biopsy dapat mengukur EV, miRNA, sitokin, chemokine, metabolit, dan monosit sirkulasi untuk memantau dinamika TAM selama terapi.
Sumber: Diadaptasi dari Becker et al. (2016), Cassetta dan Pollard (2018), Ma et al. (2024), dan Assunção et al. (2025).

Gambar 10. 7 Liquid Biopsy Untuk Monitoring TAM

Liquid biopsy dapat mengukur EV, miRNA, sitokin, chemokine, metabolit, dan monosit sirkulasi untuk memantau dinamika TAM selama terapi. Sumber: Diadaptasi dari Becker *et al*. (2016), Cassetta dan Pollard (2018), Ma *et al*. (2024), dan Assunção *et al*. (2025).

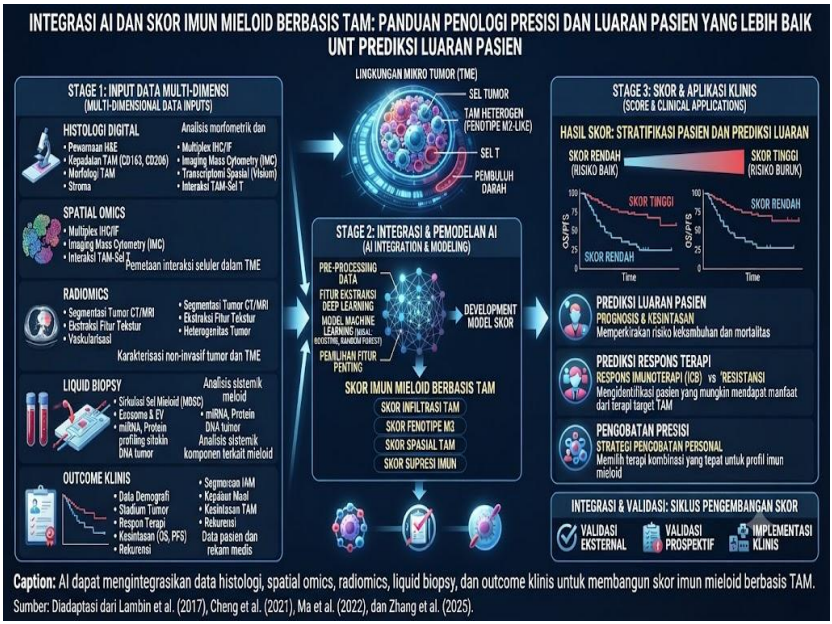
10.8 Artificial Intelligence dan Model Prediksi Berbasis TAM

Artificial intelligence dan machine learning dapat membantu mengintegrasikan data TAM yang kompleks dari patologi digital, omics, imaging, liquid biopsy, dan data klinis (Lambin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022). Model prediksi dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko metastasis tinggi, resistansi imunoterapi, dominasi myeloid

suppression, atau kebutuhan terapi kombinasi (Ma *et al*., 2022). AI dapat membaca pola spasial TAM–sel T–CAF pada citra multiplex immunofluorescence atau spatial proteomics yang sulit dianalisis secara manual (Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, AI dapat mempercepat pengembangan biomarker TAM presisi (Zhang *et al*., 2025).

Model berbasis AI dapat menggabungkan fitur seperti CD68/CD163/CD206 density, SPP1/TREM2/C1Q signature, PD-L1+ TAM, ARG1 expression, spatial proximity TAM–CD8+ T cell, radiomics hypoxia, dan EV biomarker (Ma *et al*., 2022). Kombinasi tersebut dapat menghasilkan integrated myeloid immune score yang lebih informatif daripada marker tunggal (Ma *et al*., 2022). Namun, model AI hanya berguna bila dilatih pada dataset berkualitas, divalidasi eksternal, dan dapat dijelaskan secara biologis (Lambin *et al*., 2017). Model yang tidak tervalidasi dapat menghasilkan prediksi yang tampak akurat tetapi tidak dapat diterapkan klinis (Lambin *et al*., 2017).

Tantangan AI dalam biomarker TAM meliputi bias dataset, variasi platform, perbedaan populasi pasien, batch effect, dan kurangnya standar anotasi (Ma *et al*., 2022). Data single-cell dan spatial omics membutuhkan pipeline bioinformatika yang transparan dan dapat direplikasi (Ma *et al*., 2022). Interpretabilitas juga penting karena dokter perlu memahami alasan model merekomendasikan terapi tertentu (Lambin *et al*., 2017). Oleh karena itu, AI untuk TAM harus dikembangkan sebagai alat bantu klinis yang tervalidasi, bukan sebagai pengganti penilaian biologis dan klinis (Ma *et al*., 2022).



Gambar 10. 8 AI dan Integrated Myeloid Immune Score

AI dapat mengintegrasikan data histologi, spatial omics, radiomics, liquid biopsy, dan outcome klinis untuk membangun skor imun mieloid berbasis TAM. Sumber: Diadaptasi dari Lambin *et al*. (2017), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), dan Zhang *et al*. (2025).

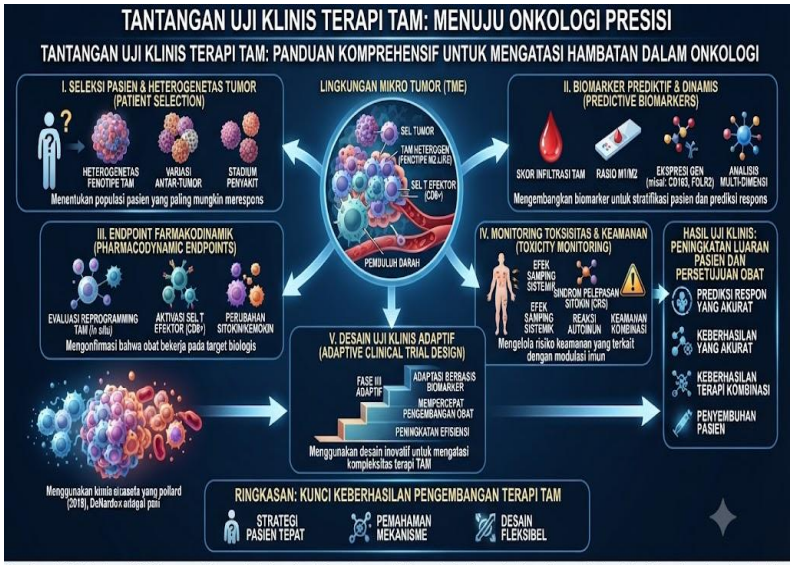
10.9 Tantangan Uji Klinis TAM-Targeted Therapy

Uji klinis terapi TAM menghadapi tantangan karena TAM sangat heterogen dan tidak semua pasien memiliki ketergantungan tumor terhadap TAM yang sama (Cassetta & Pollard, 2018; Li *et al*., 2025). Terapi yang efektif pada model preklinis dapat gagal pada manusia karena perbedaan spesies, perbedaan TME, jalur kompensasi, dan kurangnya biomarker prediktif (Cassetta & Pollard, 2018; Ma *et al*., 2022). Selain itu, sebagian terapi TAM dapat memengaruhi

makrofag normal yang penting untuk homeostasis jaringan, pertahanan infeksi, dan perbaikan jaringan (Murray & Wynn, 2011). Oleh karena itu, desain uji klinis harus mempertimbangkan seleksi pasien, endpoint biologis, dan monitoring toksisitas (DeNardo & Ruffell, 2019).

Endpoint uji klinis TAM sebaiknya tidak hanya berupa ukuran tumor, tetapi juga perubahan biologis dalam TME (Ma *et al*., 2022). Endpoint farmakodinamik dapat mencakup penurunan TAM imunosupresif, peningkatan CD8+ T cell, peningkatan MHC-II/CD80/CD86, penurunan ARG1/IL-10/TGF-β, perubahan spatial exclusion, dan peningkatan fagositosis (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Biopsi serial, liquid biopsy, dan imaging dapat digunakan untuk menilai apakah target biologis benar-benar termodulasi (Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, uji klinis TAM harus mengukur "target engagement" dan "immune remodeling", bukan hanya respons radiologis (Ma *et al*., 2022).

Desain uji klinis adaptif dapat membantu pengembangan terapi TAM (DeNardo & Ruffell, 2019). Pasien dapat diseleksi atau distratifikasi berdasarkan biomarker seperti CSF1R, CCR2, CD47, SPP1, TREM2, PD-L1+ TAM, atau signature myeloid suppression (Ma *et al*., 2022). Kelompok pasien yang tidak menunjukkan perubahan farmakodinamik dapat dialihkan ke kombinasi terapi lain (DeNardo & Ruffell, 2019). Pendekatan ini penting karena TAM-targeted therapy kemungkinan paling efektif pada subkelompok biologis tertentu, bukan seluruh populasi kanker (Cassetta & Pollard, 2018).



Caption: Uji klinis terapi TAM memerlukan seleksi pasien, biomarker prediktif, endpoint farmakodinamik, monitoring toksisitas, dan desain adaptif. Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Ma et al. (2022), dan Li et al. (2025).

Gambar 10. 9 Tantangan Uji Klinis Terapi TAM

Uji klinis terapi TAM memerlukan seleksi pasien, biomarker prediktif, endpoint farmakodinamik, monitoring toksisitas, dan desain adaptif. Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Ma *et al*. (2022), dan Li *et al*. (2025).

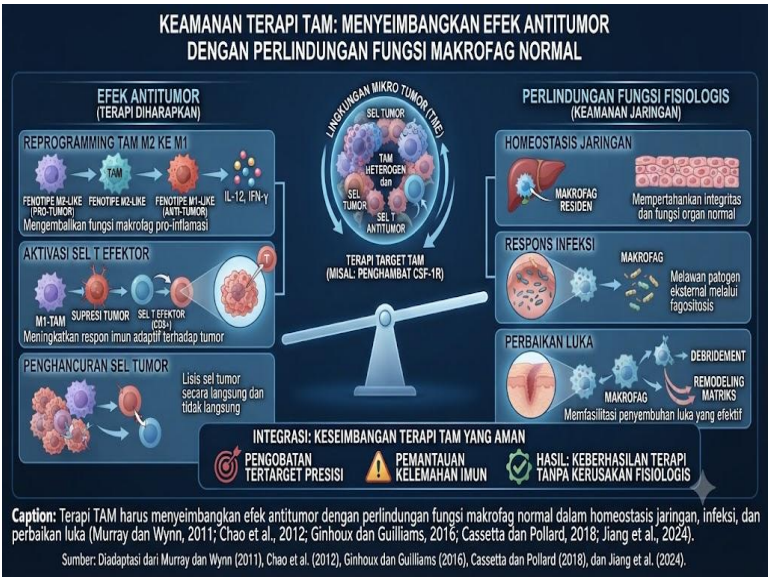
10.10 Keamanan, Toksisitas, dan Homeostasis Makrofag Normal

Makrofag memiliki peran fisiologis penting dalam pertahanan infeksi, pembersihan debris, perbaikan jaringan, homeostasis besi, metabolisme lipid, dan toleransi imun (Murray & Wynn, 2011; Ginhoux & Guilliams, 2016). Terapi yang menghilangkan makrofag secara luas dapat mengganggu fungsi normal tersebut (Cassetta & Pollard, 2018). Misalnya, blokade CSF1R dapat memengaruhi

populasi makrofag jaringan tertentu, sedangkan terapi CD47 dapat memengaruhi sel normal yang mengekspresikan CD47 seperti eritrosit dan trombosit (Chao *et al*., 2012; Cassetta & Pollard, 2018). Oleh karena itu, keamanan terapi TAM harus dinilai secara organ-spesifik dan sistemik (Cassetta & Pollard, 2018).

Toksisitas terapi TAM dapat muncul sebagai inflamasi sistemik, gangguan hematologi, perubahan fungsi hati, gangguan penyembuhan luka, risiko infeksi, atau efek autoimun (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Terapi reprogramming seperti CD40, TLR, atau STING agonist dapat meningkatkan inflamasi antitumor tetapi juga meningkatkan risiko cytokine-related toxicity (Beatty *et al*., 2011; Corrales *et al*., 2016). Terapi anti-CD47 harus mempertimbangkan anemia dan trombositopenia karena CD47 juga berperan dalam perlindungan sel darah normal dari fagositosis (Chao *et al*., 2012; Jiang *et al*., 2024). Dengan demikian, therapeutic window menjadi isu utama dalam terapi TAM (Cassetta & Pollard, 2018).

Pendekatan yang lebih aman adalah menargetkan subpopulasi TAM protumor secara selektif atau memprogram ulang TAM daripada melakukan depletion luas (DeNardo & Ruffell, 2019). Nanopartikel, antibodi bispesifik, local delivery, dan biomarker-guided dosing dapat membantu meningkatkan selektivitas (Cassetta & Pollard, 2018). Monitoring toksisitas harus mencakup parameter hematologi, fungsi organ, inflamasi sistemik, infeksi, dan perubahan jaringan normal (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, keberhasilan terapi TAM tidak hanya ditentukan oleh efek antitumor, tetapi juga oleh kemampuan mempertahankan fungsi makrofag normal (Murray & Wynn, 2011).



Gambar 10. 10 Keamanan Terapi TAM

Terapi TAM harus menyeimbangkan efek antitumor dengan perlindungan fungsi makrofag normal dalam homeostasis jaringan, infeksi, dan perbaikan luka. Sumber: Diadaptasi dari Murray dan Wynn (2011), Chao *et al*. (2012), Ginhoux dan Guilliams (2016), Cassetta dan Pollard (2018), dan Jiang *et al*. (2024).

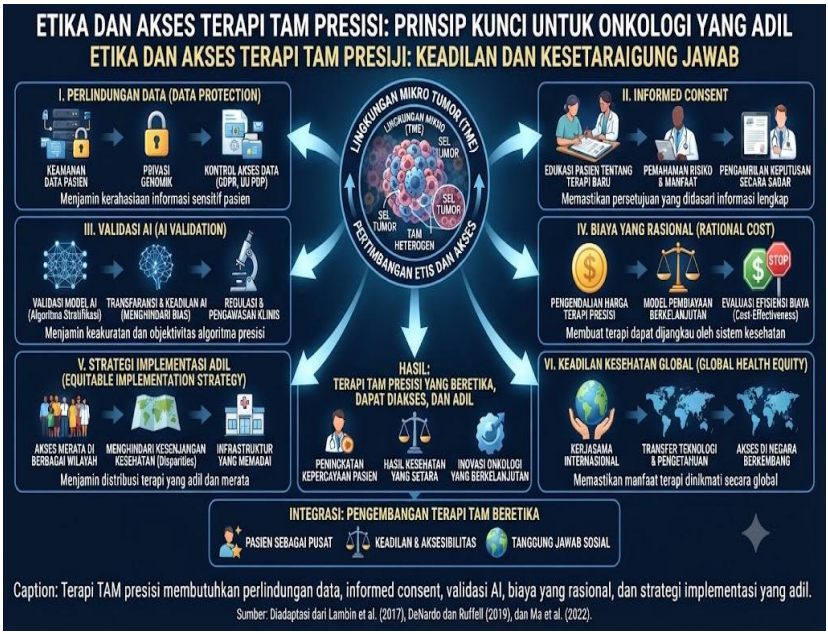
10.11 Etika, Akses, dan Keadilan dalam Terapi TAM Presisi

Terapi TAM presisi dapat meningkatkan hasil klinis, tetapi juga dapat memperbesar kesenjangan akses jika teknologi biomarker dan terapi canggih hanya tersedia di pusat tertentu (Ma *et al*., 2022). Single-cell sequencing, spatial omics, imaging molekuler, CAR-macrophage, dan nanoterapi dapat memiliki biaya tinggi serta membutuhkan infrastruktur laboratorium khusus (Lambin *et al*., 2017; Ma *et al*., 2022).

Jika tidak direncanakan dengan baik, pasien di daerah dengan sumber daya terbatas dapat tertinggal dari manfaat terapi berbasis TAM (Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, pengembangan terapi TAM harus mempertimbangkan keadilan akses sejak awal (DeNardo & Ruffell, 2019).

Etika penggunaan biomarker TAM juga mencakup informed consent, penggunaan data omics, penyimpanan jaringan, dan privasi data pasien (Ma *et al*., 2022). Data single-cell dan genomik dapat mengandung informasi sensitif yang harus dikelola dengan perlindungan privasi yang kuat (Ma *et al*., 2022). Penggunaan AI untuk prediksi terapi juga harus transparan, dapat dijelaskan, dan divalidasi agar tidak menghasilkan keputusan klinis bias (Lambin *et al*., 2017). Dengan demikian, penerapan TAM dalam onkologi presisi membutuhkan tata kelola data yang etis dan bertanggung jawab (Ma *et al*., 2022).

Akses yang adil juga membutuhkan pengembangan biomarker yang lebih sederhana dan terjangkau (Cassetta & Pollard, 2018). Meskipun single-cell dan spatial omics sangat kuat untuk discovery, implementasi klinis dapat menggunakan panel IHC atau multiplex immunofluorescence yang lebih praktis bila sudah divalidasi (Ma *et al*., 2022). Integrated score dapat dibuat dalam beberapa tingkatan, mulai dari platform sederhana untuk rumah sakit umum hingga platform multi-omics untuk pusat rujukan (Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, inovasi TAM harus diiringi strategi translasi yang inklusif (DeNardo & Ruffell, 2019).



Gambar 10. 11 Etika dan Akses Terapi TAM Presisi

Terapi TAM presisi membutuhkan perlindungan data, informed consent, validasi AI, biaya yang rasional, dan strategi implementasi yang adil. Sumber: Diadaptasi dari Lambin *et al*. (2017), DeNardo dan Ruffell (2019), dan Ma *et al*. (2022).

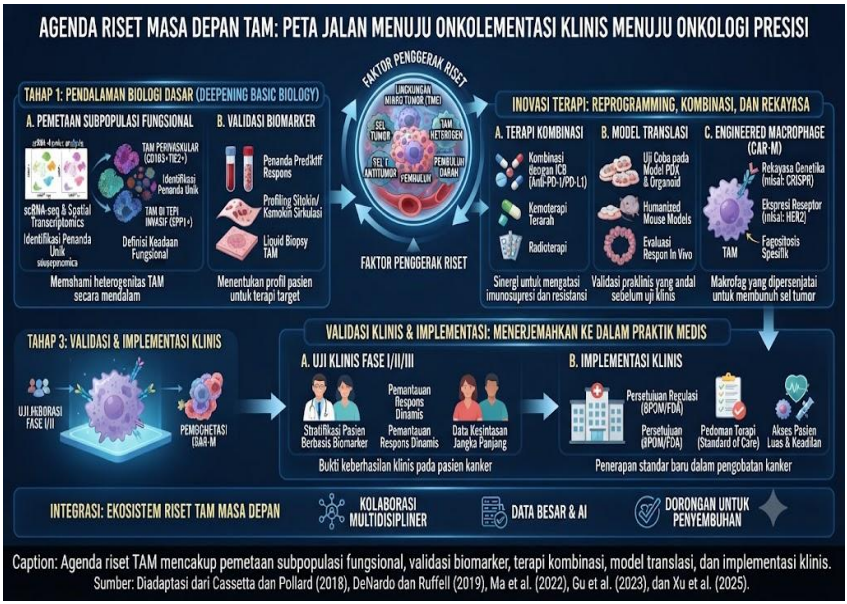
10.12 Agenda Riset Masa Depan TAM

Agenda riset masa depan TAM perlu menjawab beberapa pertanyaan utama (Ma *et al*., 2022). Pertama, penelitian harus menentukan subpopulasi TAM mana yang benar-benar menjadi driver tumor dan mana yang hanya marker keadaan TME (Cassetta & Pollard, 2018). Kedua, penelitian harus membedakan fungsi monocyte-derived TAM dan tissue-resident TAM dalam setiap jenis kanker (Lavin *et al*., 2017). Ketiga, penelitian harus menentukan kapan TAM perlu

dideplesi, direprogram, atau dimanfaatkan sebagai kendaraan terapi (DeNardo & Ruffell, 2019).

Agenda berikutnya adalah menghubungkan TAM dengan terapi klinis yang sudah ada (Cassetta & Pollard, 2018). Penelitian harus menjelaskan mengapa sebagian pasien gagal merespons checkpoint inhibitor, kemoterapi, radioterapi, atau antiangiogenik akibat dominasi myeloid suppression (DeNardo & Ruffell, 2019). Studi perlu menguji kombinasi terapi berbasis biomarker, bukan kombinasi empiris tanpa stratifikasi pasien (Ma *et al*., 2022). Kajian terbaru tentang penargetan TAM menekankan bahwa terapi kombinasi dan pemahaman mekanisme TAM dalam resistansi terapi adalah prioritas penting untuk pengembangan klinis.

Agenda riset juga harus memperkuat model translasi (Gu *et al*., 2023). Organoid–immune co-culture, tumor-on-chip, humanized mouse, spatial omics, dan intravital imaging dapat membantu menjembatani kesenjangan antara kultur sederhana dan pasien (Ma *et al*., 2022; Wang *et al*., 2025). Namun, model tersebut harus divalidasi terhadap sampel manusia agar tidak menghasilkan kesimpulan yang hanya berlaku pada sistem eksperimental (Cassetta & Pollard, 2018). Dengan demikian, riset TAM masa depan membutuhkan desain multidisipliner yang menggabungkan imunologi, onkologi, bioinformatika, patologi, bioengineering, farmakologi, dan etika klinis (Ma *et al*., 2022).



Caption: Agenda riset TAM mencakup pemetaan subpopulasi fungsional, validasi biomarker, terapi kombinasi, model translasi, dan implementasi klinis.
Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Ma et al. (2022), Gu et al. (2023), dan Xu et al. (2025).

Gambar 10. 12 Agenda Riset Masa Depan TAM

Agenda riset TAM mencakup pemetaan subpopulasi fungsional, validasi biomarker, terapi kombinasi, model translasi, dan implementasi klinis. Sumber: Diadaptasi dari Cassetta dan Pollard (2018), DeNardo dan Ruffell (2019), Ma *et al*. (2022), Gu *et al*. (2023), dan Xu *et al*. (2025).

10.13 Rekomendasi Konseptual untuk Translasi Klinis TAM

Translasi klinis TAM sebaiknya dimulai dari identifikasi pertanyaan klinis yang jelas (Oldenhuis *et al*., 2008; Ma *et al*., 2022). Jika tujuan adalah prognosis, biomarker harus diuji terhadap survival, metastasis, kekambuhan, dan progression-free survival (Oldenhuis *et al*., 2008). Jika tujuan adalah prediksi terapi, biomarker harus dikaitkan dengan respons terhadap terapi tertentu seperti checkpoint inhibitor, CSF1R

blockade, CCR2 blockade, CD47 blockade, atau reprogramming TAM (Cassetta & Pollard, 2018; DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, biomarker TAM harus dikembangkan sesuai kebutuhan klinis, bukan hanya karena marker tersebut menarik secara biologis (Ma *et al*., 2022).

Tahap translasi harus mencakup discovery, validasi teknis, validasi biologis, validasi klinis, dan uji clinical utility (Oldenhuis *et al*., 2008). Discovery dapat dilakukan dengan single-cell/spatial omics, sedangkan validasi teknis dapat menggunakan IHC, flow cytometry, multiplex imaging, atau qPCR (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Validasi biologis harus membuktikan bahwa subpopulasi TAM memiliki fungsi yang relevan melalui uji fagositosis, suppression assay, migration/invasion assay, atau perturbasi genetik (Cassetta & Pollard, 2018). Validasi klinis membutuhkan kohort independen dan endpoint yang kuat (Oldenhuis *et al*., 2008).

Implementasi klinis sebaiknya menggunakan pendekatan bertingkat (Ma *et al*., 2022). Pusat riset dapat menggunakan single-cell dan spatial omics untuk discovery, sedangkan rumah sakit klinis dapat menggunakan panel biomarker yang lebih sederhana dan tervalidasi (Ma *et al*., 2022). Panel dasar dapat mencakup CD68, CD163, CD206, PD-L1, ARG1, SPP1, TREM2, dan CD8, sedangkan panel lanjutan dapat menambahkan spatial transcriptomics atau AI-based pathology (Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, translasi TAM dapat menjadi realistis dan tidak hanya terbatas pada laboratorium riset berteknologi tinggi (DeNardo & Ruffell, 2019).



Gambar 10. 13 Jalur Translasi Klinis Biomarker dan Terapi TAM

Translasi TAM memerlukan discovery, validasi teknis, validasi biologis, validasi klinis, clinical utility, dan implementasi bertingkat. Sumber: Diadaptasi dari Oldenhuis *et al*. (2008), Cassetta dan Pollard (2018), Cheng *et al*. (2021), Ma *et al*. (2022), dan DeNardo dan Ruffell (2019).

TAM merupakan salah satu komponen paling penting dalam tumor microenvironment karena berperan dalam inflamasi, imunosupresi, angiogenesis, invasi, metastasis, imunometabolisme, dan resistansi terapi (Mantovani *et al*., 2017; Cassetta & Pollard, 2018). Pemahaman awal tentang TAM sebagai makrofag M2-like protumor telah berkembang menjadi pemahaman yang jauh lebih kompleks melalui single-cell dan spatial omics (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). TAM kini dipahami sebagai ekosistem makrofag yang terdiri dari subpopulasi berbeda seperti SPP1+, C1Q+, TREM2+, FCN1+, resident-like, lipid-associated, hypoxic,

angiogenic, dan interferon-responsive macrophage (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Oleh karena itu, penelitian dan terapi TAM harus bergerak melampaui konsep M1/M2 sederhana (Murray, 2017).

Dari sisi klinis, TAM dapat menjadi biomarker prognostik, biomarker prediktif, target terapi, dan indikator resistansi (DeNardo & Ruffell, 2019). Terapi TAM dapat berupa penghambatan rekrutmen, CSF1R blockade, reprogramming, CD47–SIRPα blockade, targeting metabolism, nanopartikel, dan engineered macrophage (Beatty *et al*., 2011; Chao *et al*., 2012; Klichinsky *et al*., 2020). Namun, strategi tersebut membutuhkan biomarker pasien karena efek TAM sangat bergantung pada subpopulasi, lokasi, organ, dan terapi yang diberikan (Ma *et al*., 2022). Dengan demikian, TAM merupakan target yang menjanjikan tetapi menuntut pendekatan presisi (Cassetta & Pollard, 2018).

Masa depan TAM akan sangat dipengaruhi oleh integrasi teknologi dan klinik (Ma *et al*., 2022). Single-cell omics, spatial transcriptomics, multiplex imaging, radiomics, liquid biopsy, AI, organoid, tumor-on-chip, dan uji klinis adaptif akan membantu memetakan TAM secara lebih akurat (Cheng *et al*., 2021; Ma *et al*., 2022). Terapi kombinasi kemungkinan menjadi strategi utama karena TAM berinteraksi dengan sel T, CAF, endotel, metabolit, dan jalur checkpoint (DeNardo & Ruffell, 2019). Dengan demikian, TAM dapat menjadi fondasi penting bagi generasi baru onkologi presisi yang tidak hanya menargetkan sel kanker, tetapi juga ekosistem imun yang menopang atau menghambat kanker (Hanahan, 2022).

DAFTAR PUSTAKA

Assunção, R. R. S., *et al*. (2025). Extracellular vesicles as cancer biomarkers and drug delivery systems in precision oncology. *Review Article*.

Beatty, G. L., Chiorean, E. G., Fishman, M. P., Saboury, B., Teitelbaum, U. R., Sun, W., Huhn, R. D., Song, W., Li, D., Sharp, L. L., Torigian, D. A., O'Dwyer, P. J., & Vonderheide, R. H. (2011). CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science, 331*(6024), 1612–1616.

Becker, A., Thakur, B. K., Weiss, J. M., Kim, H. S., Peinado, H., & Lyden, D. (2016). Extracellular vesicles in cancer: Cell-to-cell mediators of metastasis. *Cancer Cell, 30*(6), 836–848.

Cassetta, L., & Pollard, J. W. (2018). Targeting macrophages: Therapeutic approaches in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery, 17*(12), 887–904.

Chao, M. P., Weissman, I. L., & Majeti, R. (2012). The CD47–SIRPα pathway in cancer immune evasion and potential therapeutic implications. *Current Opinion in Immunology, 24*(2), 225–232.

Cheng, S., Li, Z., Gao, R., Xing, B., Gao, Y., Yang, Y., Qin, S., Zhang, L., Ouyang, H., Du, P., Jiang, L., Zhang, B., Yang, Y., Wang, X., Ren, X., Bei, J. X., Hu, X., Bu, Z., Ji, J., & Zhang, Z. (2021). A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell, 184*(3), 792–809.e23.

Corrales, L., McWhirter, S. M., Dubensky, T. W., & Gajewski, T. F. (2016). The host STING pathway at the interface of cancer and immunity. *Journal of Clinical Investigation, 126*(7), 2404–2411.

DeNardo, D. G., & Ruffell, B. (2019). Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology, 19*(6), 369–382.

Ginhoux, F., & Guilliams, M. (2016). Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity, 44*(3), 439–449.

Gomes Alves Martins, R., *et al*. (2025). Therapeutic targeting of tumour-associated macrophage recruitment and the CCR2/CCL2 axis. *Immunotherapy Advances*.

Gu, Z., *et al*. (2023). Organoid co-culture models of the tumor microenvironment and cancer therapy. *Review Article*.

Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discovery, 12*(1), 31–46.

Jiang, C., *et al*. (2024). Targeting the CD47/SIRPα pathway in malignancies: Progress and challenges. *Frontiers in Oncology*.

Klichinsky, M., Ruella, M., Shestova, O., Lu, X. M., Best, A., Zeeman, M., Schmierer, M., Gabrusiewicz, K., Anderson, N. R., Petty, N. E., Cummins, K. D., Shen, F., Shan, X., Veliz, K., Blouch, K., Yashiro-Ohtani, Y., Kenderian, S. S., Kim, M. Y., O'Connor, R. S., ... Gill, S. (2020). Human chimeric antigen receptor macrophages for cancer immunotherapy. *Nature Biotechnology, 38*(8), 947–953.

Lambin, P., Leijenaar, R. T. H., Deist, T. M., Peerlings, J., De Jong, E. E. C., Van Timmeren, J., Sanduleanu, S., Larue, R. T. H. M., Even, A. J. G., Jochems, A., Van Wijk, Y., Woodruff, H., Van Soest, J., Lustberg, T., Roelofs, E., Van Elmpt, W., Dekker, A., Mottaghy, F. M., Wildberger, J. E., & Walsh, S. (2017). Radiomics: The bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology, 14*(12), 749–762.

Lavin, Y., Kobayashi, S., Leader, A., Amir, E. A. D., Elefant, N., Bigenwald, C., Remark, R., Sweeney, R., Becker, C. D., Levine, J. H., Meinhof, K., Chow, A., Kim-Shulze, S., Wolf, A., Medaglia, C., Li, H., Rytlewski, J. A., Emerson, R. O., Solovyov, A., ... Merad, M. (2017). Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses. *Cell, 169*(4), 750–765.e17.

Li, A. Q., *et al*. (2025). Understanding the complexity of tumor-associated macrophages and drug development. *Cancer Letters / Review Article*.

Ma, L., *et al*. (2024). Liquid biopsy in cancer: Current status, challenges and future perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*.

Ma, R. Y., Black, A., & Qian, B. Z. (2022). Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single-cell omics. *Trends in Immunology, 43*(7), 546–563.

Mantovani, A., Marchesi, F., Malesci, A., Laghi, L., & Allavena, P. (2017). Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology, 14*(7), 399–416.

Murray, P. J. (2017). Macrophage polarization. *Annual Review of Physiology, 79*, 541–566.

Murray, P. J., & Wynn, T. A. (2011). Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature Reviews Immunology, 11*(11), 723–737.

Noy, R., & Pollard, J. W. (2014). Tumor-associated macrophages: From mechanisms to therapy. *Immunity, 41*(1), 49–61.

Oldenhuis, C. N. A. M., Oosting, S. F., Gietema, J. A., & De Vries, E. G. E. (2008). Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. *European Journal of Cancer, 44*(7), 946–953.

Wang, Y., *et al*. (2026). Molecular PET imaging of tumor-associated macrophages. *Review Article*.

Xia, W., *et al*. (2025). Progress in targeting tumor-associated macrophages in cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*.

Xu, J., *et al*. (2025). Dual roles and therapeutic targeting of tumor-associated macrophages. *Signal Transduction and Targeted Therapy*.

Zhang, C., *et al*. (2025). Application of spatial and single-cell omics in tumor immunotherapy biomarker discovery. *Review Article*.

BIODATA PENULIS



Assoc.Prof.Dr.Arif Rachman,drg.,SH.,MH.,MM.,MTr.Hanla., Sp.Pros.,CIQnR.,CIQaR.,CSCBM.,CHRMP., CRMS.,CAIA.,FIMMA

Dosen Pendidikan Sarjana Kedokteran

Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI

Penulis lahir pada tanggal 07 Februari 1971 di Surabaya – Jawa Timur, dari ayah yang bernama Dulmanan dan Ibu Romlah. Alamat di Jl. Cipinang Cempedak IV No. 60B Jakarta Timur 13340, e-mail ar604299@gmail.com/ arifrachman-lecturer@gmail.com/ arif.rachman@idu.ac.id

Pendidikan yang pernah ditempuh :Program Sarjana Jurusan Sarjana Pendidikan dokter gigi di FKG Unair Lulus Tahun 1995, Program Profesi dokter gigi di FKG Unair Lulus Tahun 1997, Program Spesialis Prosthodontia FKG Unair Lulus Tahun 2007, Program Magister Manajemen di Ubhara Surabaya Lulus Tahun 2008, Program Sarjana Ilmu Hukum di Ubhara Surabaya Lulus Tahun 2020, Program Magister Hukum di Ubhara Surabaya Lulus Tahun 2019, Program Doktoral Ilmu Kedokteran Dasar di Fakultas Kedokteran Unair Lulus Tahun 2019, Sertifikasi Peneliti Kuantitatif dan kualitataif di Quantum Lulus Tahun 2021.

Pekerjaan/Jabatan yang di pegang sekarang adalah: Dosen Tetap Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor, Kepala Laboratorium Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor, Dosen Tidak Tetap Universitas Adhirajasa Reswara Sanjaya di Bandung.

Organisasi Dosen: PDGI (anggota), IPROSI (anggota), MHKI (anggota), APEPINDO (anggota)

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1. Regulasi Ekspresi Gen Pada Prokariot Dan Virus: Konsep Molekuler, Mekanisme Regulasi, Dan Aplikasi Bioteknologi. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-720-4, September 2026
2. Pengantar Stem Cell: Biologi, Rekayasa, Dan Terapi Regeneratif. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-678-8, Agustus 2026
3. Respon Imun Dasar. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-712-9, Agustus 2026
4. Statistik Deskriptif, Statistik Inferensial, Statistik Parametrik dan Statistik NonParametrik. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-715-0, Agustus 2026
5. Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, Dan Mixed Method. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-662-7, Agustus 2026
6. Understanding Cell Signaling: Introduction to Cell Signaling,Cell Biology, Biomoleculer And Genetics Perspectives. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-660-3, Agustus 2026
7. Pengantar Nutrigenomics. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-676-4, Agustus 2026
8. Filsafat Statistika. Get Press Indonesia, ISBN: 978-624-255-436-4, April 2026

9. hADMSC-YTZP seeding improves peri-implant bone repair through increased expression of BMP-2, ALP, and OPG. Scientific Reports, 15(37800), pp. 1–12. Scientific Reports, 15(37800), pp. 1–12. www.nature.com/scientificreports https://doi.org/10.1038/s41598-025-21655-6 (Q1).
10. Biostatistik Kesehatan. Get Press Indonesia, ISBN: 978-643-255-030-4, September 2025
11. Reduction of Osx expression in the osseointegration process of dental implants with human adipose-derived mesenchymal stem cell intervention: an experimental study. Padjadjaran Journal of Dentistry, Volume 37, Number 2, July 2025; 142-154. https://doi.org/10.24198/pjd.vol37no2.62084 (S2).
12. Dasar-Dasar Biologi Sel Dan Molekuler. Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-848-9, Juni 2025
13. Sistem Informasi E-Hospital. Lakeisha, ISBN: 978-623-119-614-9, Maret 2025
14. Etika, Hukum, Dan Regulasi Dental Implan Untuk Drg Umum. Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-659-1, Maret 2025
15. Pengantar Metodologi Kuantitatif Dan Kualitatif. CV. Saba Jaya Publisher ISBN 978-623-8730-33-9, Maret 2025
16. Prevention of Military Stress Fractures using the hadMCS Strategy Approach in Health Resilience Projections in National Defence: Preliminary Research. PJLSS 2024 Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8791-8798. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00663 (Q4).
17. The Correlation of Exclusive and Non-Exclusive Asi on Stunting In The Context of State Defense: Initial Research on PCBM In Bogor District. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8976-8985. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00679 (Q4).
18. Acceleration of Healing of TB Patients through Dietary Supplements on Anti-Tuberculosis Drugs. PJLSS 2024

Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8799-8807. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00664 (Q4).
19. Prevention Of Stunting In The First 450 Days Of Life (FDL) Through Fortification Of Tuna Fish Cake And Formula Programming In Supporting Indonesia's National Defense In The Health Sector. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8986-8996. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00680. Q4)
20. Increased Runx-2 Expression In The Y-TZP Biomaterial Osteointegration Process With hADMSC Seeding. SEEJPH 2024 Posted: 02-08-2024. Volume XXV 2024; 216-224.https://doi.org/10.70135/seejph.vi.1470 (Q4).
21. Manajemen Epidemiologi, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-387-3, September, 2024.
22. Pengantar Hukum Indonesia, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-239-5, Juni 2024.
23. Komunikasi Dalam Praktik Keperawatan (Komunikasi Efektif Layanan Kesehatan), Agdosi Makassar, ISBN: 978-623-10-0651-6, Mei 2024
24. Manajemen Risiko dan Asuransi, PT. MAFY Literasi Indonesia, ISBN: 978-623-863-871-0, Mei 2024.
25. Metode Penelitian dalam Pendidikan_2, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-155-8, April 2024.
26. Dasar Biostatistika untuk Peneliti, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-137-4, April 2024.
27. Pengantar Manajemen, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-138-1, April 2024.
28. Konsep Autoimun, PT. MAFY Literasi Indonesia, ISBN: 978-623-8575-21-3, Maret 2024.
29. An Innovative Approach to Dental Implantology Through DPMSC Therapy in Military Dentistry, Tahta Media Group, ISBN: 978-623-147-325-7, Februari 2024.
30. Metodologi Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D, CV. Saba Jaya Publisher ISSN: 978-623-09-7582-0, Januari 2024

31. Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan Cita dan Jejak Sejarah, Unhan Press,Januari Tahun 2021.
32. Bioetika Multidisplin, Multidisiciplinary Prespectives on Bioethics, Unhan Press, Januari Tahun 2022.
33. Aesthethic and masticatory rehabilitation on post mandibular resection with combination of hollow obturator and hybrid prosthesis, Dent. J. (Maj. Ked. Gigi), Vol. 42. No. 2 April–June 2009: 76–81
34. Biocompatibility of Yttria-Tetragonal Zirconia Polycrystal Seeded with Human Adipose Derived Mesenchymal Stem Cell, ACTA INFORM MED. 2018 DEC; 26(4): 249-253 (Q3)
35. Addition Of Adipose Derived Stem Cell To Beta Tricalcium Phosphate and Human Cancellous Bone for Craniofacial Bone Tissue Engineering: An In Vitro Study, Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences. 2020; 16(4): 83-86 (Q3)
36. Comparison of Bone regeneration in hADMSC Versus hUCBMSC with hBMMSC as a Reference: A Literature Review of Potential Bone Regeneration, Research J. Pharm. and Tech. 14(4): April 2021 (Q3)
37. CBCT: Tracing Dominant Region of Periodontitis on Psychological Stress, Sys Rev Pharm. 2020;11(11):1567-1572 (Q2)
38. Ideal Bone Defects Distance on Orthodontic Tooth Movement for Preparation of hADMSC-Scaffold Chitosan Intervention, Sys Rev Pharm. 2020;11(8):571-575 (Q2)
39. Accuracy of Volume of Interest Determination with Cone-Beam Computed Tomography in Periodontitis due to Psychological Stress., Journal of International Dental and Medical Research ISSN 1309-100X http://www.jidmr.com (Q3).
40. Antitumor Effects of Myrmecodia pendans: a Scoping Review, Journal of International Dental and Medical Research, Volume 16 Number 2 , 2023;1–5, ISSN 1309-100X (Q3).

41. Evaluation of the Use of Antibiotics on Therapy Results of Sepsis Patients in the Intensive Care Unit (ICU) of Fatmawati Hospital,Jakarta, J Med Chem Sci. 2023;7(1):262–74. (Q3).
42. Enhancing Denture Care Efficiency: Mobile Prosto Open-Source Software for Indonesian National Army Soldiers, J Int Dent Med Res 2024; 17(1): 209-214); ISSN 1309-100X. (Q3).
43. The Impact of Lifestyle Factors on the Human Microbiome, Medical Studies and Health Journal (SEHAT) Vol 1 (1) 2024 : 113-122.
44. Exploring the Therapeutic Potential of Ant's Nest Plant Extract on Epithelial Dysplasia in an Oral Squamous Cell Carcinoma Model: A Study on Apoptosis Markers in Sprague Dawley Mice, Journal of International Dental and Medical Research, Volume 17 Number 2, 2024;543–548, ISSN 1309-100X (Q3).
45. Pendidikan Kesehatan, Pemeriksaan dan Deteksi Dini Pencegahan Penyakit Tidak Menular melalui Kegiatan Olah Raga Fisik di Wilayah Kerja Puskesmas Tamalanrea Makassar, Sahabat Sosial Jurnal Pengabdian Masyarakat, e-ISSN: 2964-9196, Vol.2 No.4 September 2024

BIODATA PENULIS



dr. Alfa Januar Krista, Sp.OT, M.Kes,FICS,AIFO-K
Dosen Program Studi Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan
Republik Indonesia

Penulis lahir di Jakarta pada tanggal 20 Januari 1987. Alamat *email:* alfajanuardr@ymail.com.

Riwayat Pendidikan:

- Program Studi Ilmu Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia, lulus tahun 2010.
- Program Pendidikan Dokter Spesialis Ortopedi dan Traumatologi, Universitas Hasanuddin, lulus tahun 2019.
- Foot and Ankle Fellowship, Konkuk University Medical Center, Seoul, Korea Selatan, tahun 2024.

Aktivitas Profesional:

Saat ini penulis berpraktik sebagai dokter spesialis ortopedi konsultan bidang Foot and Ankle di:

- RS Mitra Keluarga Kemayoran, Jakarta;

- RS EMC Pekayon, Bekasi; dan
- RS Primaya Bekasi Timur, Bekasi.

Selain menjalankan praktik klinis, penulis juga merupakan dosen tetap pada Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan Republik Indonesia yang berlokasi di Bogor.

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1. Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, Dan Mixed Method. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-662-7, Agustus 2026
2. Pengantar Nutrigenomics. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-676-4, Agustus 2026

BIODATA PENULIS



Dra. Arfiyanti, M.Kes

Dosen Pendidikan Sarjana Kedokteran

Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI

Penulis lahir pada tanggal 22 April 1963 di Bukittinggi, dan Alamat Cluster The Nature Jl. Raya Alternatif Sentul Blok EA7 RT.03/07 Desa Sentul Kecamatan Babakan Madang Kabupaten Bogor 16811 , e-mail *arfiyanti@idu.ac.id*.

Pendidikan yang pernah ditempuh : Program Studi Kimia di FMIPA Universitas Andalas Padang lulus tahun 1982, Program Studi Ilmu Biomedik di Universitas Diponegoro lulus tahun 2002.

Pekerjaan/Jabatan yang di pegang sekarang adalah: Dosen Tetap Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor.

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1) The Correlation of Exclusive and Non-Exclusive Asi on Stunting In The Context of State Defense: Initial Research on PCBM In Bogor District. PJLSS 2024 Posted: Oct 20,

2024. Volume 22(2). 2024; 8976-8985. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00679 (Q4).
2) Acceleration of Healing of TB Patients through Dietary Supplements on Anti-Tuberculosis Drugs. PJLSS 2024 Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8799-8807. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00664 (Q4).
3) Prevention Of Stunting In The First 450 Days Of Life (FDL) Through Fortification Of Tuna Fish Cake And Formula Programming In Supporting Indonesia's National Defense In The Health Sector. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8986-8996. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00680. Q4)
4) Increased Runx-2 Expression In The Y-TZP Biomaterial Osteointegration Process With hADMSC Seeding. SEEJPH 2024 Posted: 02-08-2024. Volume XXV 2024; 216-224.https://doi.org/10.70135/seejph.vi.1470 (Q4).
5) Cookies daging ayam untuk meningkatkan status gizi ibu hamil dan mencegah stunting. 2021. Hak Cipta Paten
6) Description of Health Condition of Indonesian Soldiers 1st Infantry Division Kostrad Cilodong Eduvest – Journal of Universal Studies Volume 3 Number 11, November,2023 https://eduvest.greenvest.co.id/index.php/edv/article/view/953
7) PENGANTAR NUTRIGENOMICS, Agustus 2026, GET PRESS INDONESIA, ISBN : 978-634-255-676-4.
8) METODE PENELITIAN KUANTITATIF, KUALITATIF, DAN MIXED METHOD, Agustus 2026, GET PRESS INDONESIA, ISBN: 978-634-255-662-7
9) Effect of Body Mass Index (BMI) on Prognosis, Response to Therapy, and Surgical Outcomes in Various Subtypes of Breast Cancer: A Systematic Review, Journal of Innovation Research and Knowledge (JIRK) Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12913

10) Prognostic Value of CONUT and PNI on Hemoglobin and Clinical Outcomes of Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review, Journal of Innovation Research and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641 https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/13061
11) Association Between Self-Efficacy And Burnout Among Medical Students : A Systematic Review, Journal of InnovationResearch and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12952
12) Risk Factor , Protective Factors, And Intervention Strategies For Academic Burnout Among University Students : A Systematic Literature Review, Journal of InnovationResearch and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12957
13) Burnout And Psychological Well-Being Among Medical Students: A Systematic Review, Journal of InnovationResearch and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12951