

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) tahun 2020, kanker payudara perempuan merupakan keganasan terbanyak dari semua keganasan di seluruh dunia. Hal ini juga menempatkan kanker payudara sebagai kanker dengan insiden tersering pada perempuan. Pada tahun 2020, insiden kasus baru kanker payudara di seluruh dunia sekitar 2,2 juta atau 11,7%, dengan angka kematian sekitar 680.000.<sup>1,2</sup> Peningkatan insiden kanker payudara ini terdapat pada sebagian besar negara dengan pendapatan rendah sampai sedang dalam beberapa dekade terakhir.<sup>3</sup>

Di Indonesia insiden kanker payudara juga menempati urutan pertama dari semua keganasan (16,6%), dan menjadi keganasan terbanyak pada perempuan (30,8%). Terdapat 65.858 kasus baru pada tahun 2020 menurut data GLOBOCAN.<sup>2</sup> Di Sumatera Barat insiden kanker payudara terus meningkat, pada tahun 2017 tercatat sebanyak 303 kasus, pada tahun 2018 sebanyak 422 kasus dan pada tahun 2019 sebanyak 479 kasus.<sup>4</sup>

Karsinoma invasif payudara merupakan suatu kelompok besar dan heterogen dari keganasan sel epitel kelenjar payudara.<sup>3</sup> Karsinoma invasif payudara memiliki gambaran histologi yang luas, dikelompokkan berdasarkan pola histologi yang terbanyak, atau disebut tipe spesifik. Diagnosis karsinoma invasif payudara tipe spesifik ditegakkan jika terdapat pola spesifik yang ditemukan lebih dari 90%.

Karsinoma payudara tipe spesifik ini antara lain adalah karsinoma lobular, musinosum, dan tubular.<sup>3,5</sup>

Karsinoma lobular invasif adalah suatu karsinoma invasif payudara yang terdiri atas sel-sel diskohesif yang sebagian besar tersebar secara individual atau tersusun dalam pola linear *single-file*.<sup>3</sup> Karsinoma lobular invasif merupakan tipe karsinoma invasif payudara tersering kedua setelah karsinoma invasif tidak spesifik. Insiden karsinoma lobular invasif mencapai hingga 15% dari seluruh karsinoma invasif payudara.<sup>6,7</sup>

Secara klinis, jika dibandingkan dengan karsinoma invasif tidak spesifik, karsinoma lobular invasif cenderung berukuran lebih besar dengan batas yang tidak jelas, insiden tumor bilateral yang lebih sering, cenderung kambuh dan kurang responsif terhadap kemoterapi. Pemeriksaan diagnosis standar pada karsinoma lobular invasif seperti mamografi dan ultrasonik memiliki sensitifitas yang rendah dalam mendeteksi karsinoma lobular invasif dibandingkan jenis karsinoma invasif payudara lainnya. Karsinoma lobular invasif juga memiliki pola metastasis yang berbeda, dengan adanya keterlibatan gastrointestinal dan peritoneal.<sup>8-10</sup>

Perbedaan perangai biologik karsinoma lobular invasif ini mempengaruhi prognosis penyakit ini. Walaupun prognosis antara karsinoma lobular invasif dibandingkan dengan karsinoma invasif tidak spesifik masih menjadi kontroversi, studi oleh Yang C dkk. (2020) menemukan bahwa karsinoma lobular invasif adalah jenis kanker payudara yang mempunyai prognosis yang buruk karena kecenderungan sudah bermetastasis ke kelenjar getah bening saat didiagnosis dan ukuran tumor yang lebih besar dengan pola pertumbuhan yang multisentrik atau

multifokal sehingga menyulitkan dalam pembedahan untuk mendapatkan margin tumor yang negatif. Kanker ini juga kurang sensitif terhadap kemoterapi dibanding karsinoma invasif tidak spesifik.<sup>11</sup>

Penelitian Chen dkk. (2017) melakukan studi *overall survival* (OS) dan *disease-specific survival* (DSS) antara karsinoma invasif tidak spesifik dengan karsinoma lobular invasif, dengan median durasi *follow-up* selama 5,5 tahun (berkisar antara 0 sampai 24 tahun). Karsinoma lobular invasif menunjukkan keuntungan awal OS, tetapi terdapat luaran yang buruk setelah 5 tahun. Sedangkan karsinoma invasif tidak spesifik menunjukkan DSS yang lebih baik dari pada karsinoma lobular invasif.<sup>12</sup>

Pemeriksaan reseptor hormon estrogen karsinoma lobular invasif menunjukkan sebagian besar kasus adalah ER (*estrogen receptor*) positif dan PR (*progesteron receptor*) positif, sedangkan pemeriksaan HER-2 menunjukkan hasil yang negatif. Sebagian besar karsinoma lobular invasif dikelompokkan sebagai tipe luminal atau kelompok hormon reseptor positif.<sup>3,13,14</sup> Sebaliknya, beberapa penelitian lain melaporkan karsinoma lobular invasif dengan ER dan PR yang rendah sampai negatif dan over ekspresi HER-2, terutama pada varian pleomorfik. Studi oleh Lien dkk. melaporkan mutasi HER-2 lebih sering pada karsinoma lobular invasif varian pleomorfik dibandingkan dengan varian klasik.<sup>15-17</sup>

Penelitian Flores-Diaz dkk. (2019) membandingkan *disease-free survival* (DFS) dan OS pada karsinoma lobular invasif dengan karsinoma invasif tidak spesifik. Peneliti melaporkan OS pada karsinoma lobular invasif triple negatif dan HER-2 positif lebih buruk dari pada karsinoma invasif tidak spesifik dengan sub tipe

molekuler yang sama. Hal ini memunculkan dugaan bahwa pada karsinoma lobular invasif dengan status HER-2 positif atau triple negatif merupakan subtype yang penting secara klinis.<sup>18</sup>

Sistem kekebalan memiliki peran penting dalam perkembangan kanker payudara. Lingkungan mikro tumor ditandai dengan respon imunologi spesifik yang dapat mendorong pertumbuhan tumor atau menghilangkan sel kanker melalui mekanisme patofisiologi yang berbeda. Sel imun membentuk komponen utama dari lingkungan mikro tumor, dimana komponen protumorigenik (misalnya CD4+ Th2 (T-helper 2), FOXP3+ T-regulator (Treg)), supresor tumor (misalnya CD8+, CD4+ Th1 (T-helper1)), dan sel NK (*Natural Killer*)) berinteraksi satu sama lain. *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL) adalah salah satu komponen kunci dalam lingkungan mikro tumor.<sup>19,20</sup>

*Tumor Infiltrating Lymphocytes* adalah sel limfoid mononuklear yang menginfiltrasi tumor dan stroma, yang mencerminkan suatu respon imun *host* terhadap sel tumor. *Tumor Infiltrating Lymphocytes* merupakan kelompok limfosit yang sangat heterogen dan dapat dibagi menurut kelompok sel seperti CD3+, CD4+ atau CD8+. Sejumlah penelitian telah menyelidiki nilai prognostik dari subset TIL yang berbeda, meskipun masih belum jelas subtype mana yang lebih prognostik. Nilai prognostik TIL telah ditunjukkan pada banyak tumor padat, termasuk pada kanker payudara. Peran prognostik positif sel T sitotoksik CD8 (+) pada karsinoma payudara triple negatif dan karsinoma payudara HER-2 positif telah ditunjukkan dengan jelas.<sup>7,20</sup>

Fungsi limfosit pada tumor sangat heterogen, menariknya adalah tingkat infiltrasi limfosit dapat dinilai dengan evaluasi sederhana dari sediaan blok parafin tumor yang diwarnai hematoxilin dan eosin (HE). Karsinoma payudara dengan TIL yang tinggi (*TIL-rich*) dan TIL rendah (*TIL-poor*) masing-masing dapat menggambarkan biologi sel tumor yang berbeda, yang kemungkinan memiliki kerentanan yang sangat berbeda terhadap imunoterapi.<sup>19</sup>

Terdapat dua jenis evaluasi TIL, yaitu TIL intratumoral dan TIL pada kompartemen stroma. Berdasarkan konsensus internasional, penilaian TIL karsinoma payudara dilakukan pada stroma. Alasan utama penilaian TIL pada stroma adalah karena TIL intratumoral biasanya lebih sedikit dan terdeteksi pada sedikit kasus. *Tumor Infiltrating Lymphocytes* intratumoral biasanya memiliki informasi yang paralel dengan TIL pada stroma.<sup>19</sup>

Pada *St. Gallen International Breast Cancer Conference* ke-16 mendukung pelaporan rutin TIL stroma pada kanker payudara triple negatif. Saat ini, studi yang melibatkan atau mengevaluasi prognosis harus mencakup evaluasi TIL stroma.<sup>21,22</sup> Berdasarkan penilaian TIL yang akurat, peran TIL stroma semakin berkembang dalam penelitian kanker payudara, prognosis, dan manajemen pasien. Penelitian penting tentang peran prognostik dan prediktif TIL telah dilakukan melalui penilaian visual pada slaid yang diwarnai HE sesuai dengan rekomendasi yang diterbitkan. Pada masa mendatang, perkembangan dalam teknologi akan dapat membuka pintu untuk penilaian TIL secara otomatis. Sampai saat itu, tanggung jawab untuk penilaian TIL yang akurat merupakan tugas dari ahli patologi.<sup>3,22</sup>

*Tumor infiltrating lymphocytes* pada stroma merupakan prognostik untuk DFS dan OS pada karsinoma payudara triple negatif dan HER-2 positif yang diterapi dengan kemoterapi neo adjuvan standar. Tingkat TIL yang tinggi dihubungkan dengan hasil yang baik pada kemoterapi neo adjuvan pada karsinoma payudara triple negatif dan HER-2 positif.<sup>19,22</sup> Penelitian Adams dkk. (2014) melaporkan skor TIL stroma yang lebih tinggi dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik. Peneliti juga mengkonfirmasi bahwa infiltrasi limfositik stroma merupakan faktor prognostik yang kuat dalam karsinoma payudara triple negatif.<sup>23</sup> Penelitian lain oleh Loi dkk. (2014) juga mengkonfirmasi tingkat TIL yang lebih tinggi saat diagnosis secara signifikan terkait dengan penurunan tingkat kekambuhan pada karsinoma payudara triple negatif. Penelitian ini juga melaporkan untuk hubungan antara tingkat TIL yang lebih tinggi dan peningkatan manfaat trastuzumab pada karsinoma payudara HER-2 positif.<sup>24</sup>

Peran TIL sebagai biomarka prognostik pada karsinoma payudara reseptor hormon positif masih belum jelas. Sebagian besar penelitian imunologi telah dikhususkan pada kanker payudara reseptor hormon negatif dan lebih sedikit perhatian diberikan pada lingkungan mikro kanker payudara reseptor hormon positif.<sup>7,20</sup> Pada studi yang dilakukan Tille dkk. (2020) melaporkan bahwa TIL berkaitan dengan prognosis buruk pada karsinoma lobular invasif.<sup>7</sup> Studi Criscitiello dkk. (2020) juga menyimpulkan TIL tinggi pada karsinoma payudara ER positif/HER-2 negatif sebagai prognostik yang buruk.<sup>25</sup>

Droeser dkk. (2012) melakukan studi menilai hubungan ekspresi ER dan PR dan ekspresi HER-2 dengan infiltrasi subset sel T yang berbeda. Pada karsinoma

lobular invasif tidak ditemukan hubungan antara status reseptor hormon dengan distribusi TIL. Pada karsinoma lobular invasif dengan over ekspresi HER-2 ditemukan peningkatan sel FOXP3<sup>+</sup> intra tumoral, tetapi tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan sel FOXP3<sup>+</sup> pada stroma.<sup>26</sup>

Studi Anh dkk. (2020) membandingkan nilai TIL dengan skor rekurensi pada karsinoma payudara dengan ER positif dan HER-2 negatif. Pada penelitian ini melaporkan adanya nilai TIL yang tinggi cenderung memiliki skor rekurensi yang lebih tinggi.<sup>27</sup> Laporan studi Desmedt dkk. (2018) menyimpulkan bahwa nilai TIL lebih rendah pada karsinoma lobular invasif dibandingkan dengan karsinoma tidak spesifik. Studi ini juga mengungkapkan nilai TIL yang tinggi berhubungan dengan status ER-negatif.<sup>6</sup>

Berdasarkan uraian di atas maka penulis tertarik untuk meneliti tentang ekspresi ER dan HER-2 serta densitas TIL stroma pada karsinoma lobular invasif. Pada penelitian ini akan dilakukan penilaian ekspresi ER dan HER-2 serta hubungannya dengan densitas TIL stroma.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan sub tipe molekuler dengan densitas TIL stroma pada karsinoma lobular invasif?”

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan subtipe molekuler dengan densitas TIL stroma pada karsinoma lobular invasif.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui karakteristik karsinoma lobular invasif berdasarkan distribusi usia, varian, derajat histopatologik, invasi limfovaskular, densitas TIL stroma, serta subtipe molekuler.
2. Mengetahui hubungan subtipe molekuler dengan densitas TIL stroma pada karsinoma lobular invasif.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan**

1. Menambah pengetahuan tentang hubungan subtipe molekuler dengan densitas TIL pada karsinoma lobular invasif.
2. Menjadi referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai subtipe molekuler pada karsinoma lobular invasif.

### **1.4.2 Manfaat untuk Institusi**

1. Menjadi data penelitian mengenai densitas TIL pada karsinoma lobular invasif.
2. Menjadi data penelitian mengenai subtipe molekuler pada karsinoma lobular invasif.

### 1.4.3 Manfaat untuk Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dalam menentukan prognosis dan pilihan terapi untuk pasien karsinoma lobular invasif.

