BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara adalah keganasan yang berasal dari sel kelenjar, saluran kelenjar, dan jaringan penunjang payudara, termasuk kulit payudara. Insiden kanker payudara mencapai 38 kasus per 100.000 wanita dan menjadi kanker yang paling umum pada wanita baik di negara maju maupun negara berkembang. Berdasarkan data dari *American Cancer Society* (ACS) ada 231.840 kasus baru kanker payudara dan 40.290 kematian akibat kanker payudara.¹ Jumlah penderita kanker payudara meningkat setiap tahunnya, sebanyak 1,7 juta orang menderita kanker payudara pada tahun 2012 dimana jumlah ini diperkirakan akan meningkat hingga 4 (empat) kali lipat pada tahun 2020.² Prevalensi kanker payudara di Indonesia menurut data dari Riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2018 menduduki peringkat 1 dengan 58.256 kasus baru dari 188.231 total kasus baru kanker di Indonesia dengan jumlah kematian mencapai 22.692 orang.³

Data dari Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat tahun 2020, kanker payudara menempati urutan pertama dengan peningkatan sebanyak 39,27% dari 303 kasus pada tahun 2017 menjadi 422 kasus pada tahun 2018, dan meningkat 13,50% pada tahun 2019 menjadi 479 kasus. Kasus kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil Padang juga mengalami peningkatan kasus. Data rekam medis RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2021 menunjukkan bahwa jumlah pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2020 sebanyak 152 orang dan meningkat menjadi 221 orang pada tahun 2021. Data rekam medis menunjukkan jumlah pasien kanker payudara meningkat setiap tahunnya.⁴

Menurut data dari *American Cancer Society* (ACS) tahun 2015, diperkirakan 231.840 kasus baru dan 40.730 kematian akibat kanker payudara invasif pada wanita di Amerika Serikat.⁵ Kanker payudara invasif di Indonesia menempati urutan kedua setelah kanker serviks dan ada 26 kasus per 100.000 penduduk wanita tiap tahunnya yang memiliki kanker payudara invasif. Kasus kanker payudara invasif di negara berkembang mencapai lebih dari 580.000 kasus

tiap tahunnya dan kurang lebih 372.000 pasien atau 64% dari jumlah kasus tersebut meninggal akibat kanker payudara invasif.⁶

Prognosis kanker payudara invasif berkaitan erat dengan beberapa faktor, termasuk *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) dan invasi limfovaskular. Kedua faktor ini memiliki pengaruh signifikan terhadap hasil klinis pasien kanker payudara. Kadar limfosit yang menyusup ke tumor (TILs) yang lebih tinggi pada kanker payudara, terutama pada subtype triple-negatif dan HER2+ (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive*), berkorelasi dengan prognosis dan respons pengobatan yang lebih baik.⁷ Invasi limfovaskular dikaitkan dengan kelangsungan hidup bebas kekambuhan (RFS atau *Recurrence-Free Survival*) yang buruk pada pasien kanker payudara, karena pasien invasi limfovaskular positif memiliki RFS median 31,5 bulan dibandingkan dengan 34,0 bulan untuk pasien LVI negatif, tetapi kelangsungan hidup keseluruhan (OS atau *Overall Survival*) tidak berbeda secara signifikan.⁸

Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) adalah sel imun, terutama sel T, B, dan NK (*Natural Killer*), yang menyusup ke lingkungan mikro tumor. Sel ini menunjukkan reaktivitas tinggi terhadap komponen tumor dan memainkan peran penting dalam memediasi respons terapeutik dan memengaruhi prognosis pasien.⁹ Interaksi sel tumor dengan berbagai faktor mikro lingkungan di sekitarnya, seperti sel stromal, saraf, pembuluh darah, dan sel imun di sekitar tumor, dapat memengaruhi perkembangan tumor ganas. Sel tumor bersifat antigenik dan dianggap sebagai benda asing oleh tubuh, sehingga sistem kekebalan tubuh dapat menunjukkan beberapa reaksi, salah satunya adalah infiltrasi sel limfosit pada daerah sekitar tumor atau sel limfosit yang menginfiltrasi tumor (TILs).¹⁰

Tumor Infiltrating Lymphocytes meliputi berbagai subkelompok dari limfosit masing-masing bagian menyesuaikan sitokin yang disekresikan oleh sel-sel tumor. Komponen TILs berupa Sel T CD8+, sel T CD4+, dan sel *Natural Killer* (NK), serta sel B. limfosit T bertanggung jawab atas respons kekebalan antitumor dan merupakan komponen utama dalam lingkungan mikro tumor. *Tumor-Specific Antigen* (TSA) menghasilkan pengenalan sel T CD8+ yang sangat sensitif dan spesifik, dan data menunjukkan bahwa TIL mungkin menargetkan TSA secara khusus. Empat jenis utama sel T CD4+ (sel T *helper*) adalah Th1, Th2, Th17, dan

Regulatory T cells (Treg). *T helper 1* dan *T helper 2* membantu melawan tumor dengan merangsang aktivitas sel T CD8+ melalui mediator seperti *Interferon- γ* (IFN- γ), *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), atau *Interleukin 2* (IL-2). Infiltrasi intratumoral yang konsisten dari sel T CD8+ dan sel Th1 berkaitan dengan prognosis dan kelangsungan hidup yang lebih baik untuk sebagian besar kanker manusia.¹¹

Invasi limfovaskular merupakan kondisi di mana sel-sel kanker menyebar atau menembus ke dalam pembuluh darah (vaskular) atau pembuluh getah bening (limfatik) di sekitar tumor sehingga disebut sebagai invasi limfatik, angioinvasi, atau invasi vaskular.¹² Sejauh ini, invasi limfovaskular dianggap sebagai prediktor kelangsungan hidup yang lebih buruk untuk kanker payudara. Keberadaan sel-sel tumor dalam ruang yang dibatasi endotel (limfatik atau pembuluh darah) di sekitar karsinoma invasif di payudara disebut invasi limfovaskular pada kanker payudara. Keberadaan ini dikaitkan dengan kemungkinan keterlibatan kelenjar getah bening aksila dan metastasis yang lebih tinggi.¹³

Penelitian oleh Honda *et al.* (2021) menyatakan ada korelasi signifikan antara jumlah TILs dan kejadian tumor payudara agresif dengan tingkat ekspresi Ki67 yang tinggi pada kanker payudara *Estrogen Receptor-positive* (ER-positif) dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative* (HER2-negatif). Kelangsungan hidup pasien dengan jumlah TILs tingkat menengah hingga tinggi cenderung lebih lama daripada pasien dengan jumlah TILs tingkat rendah.¹⁴ Penelitian yang telah dilakukan oleh Zhang *et al.* (2024) menunjukkan bahwa invasi limfovaskular berhubungan dengan gejala klinikopatologis agresif dan merupakan faktor independen yang menandakan prognosis buruk untuk kanker payudara invasif. Selain itu, invasi pembuluh limfatik juga memengaruhi metastasis kelenjar getah bening dan tingkat kekambuhan lokal kanker payudara. Invasi limfovaskular adalah *biomarker* yang efektif yang dapat digunakan untuk memperkirakan prognosis kanker payudara.¹⁵ Penelitian oleh Nelson *et al.* (2021) menunjukkan keberadaan TILs dalam tumor payudara dapat memainkan peran kunci dalam menentukan hasil klinis pada pasien.¹⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Lee *et al.* (2023) menyatakan invasi limfovaskular merupakan faktor prognosis buruk yang independen pada pasien dengan kanker payudara dini. Invasi limfovaskular harus

dipertimbangkan saat membuat keputusan pengobatan untuk pasien dengan kanker payudara stadium awal.¹⁷

Berdasarkan beberapa penelitian yang sudah dilakukan menunjukkan bahwa meskipun TILs memiliki efek antitumor, keberadaan invasi limfovaskular dapat menandakan *tumor microenvironment* (TME) yang lebih agresif. Beberapa kasus menunjukkan bahwa TILs yang tinggi mungkin dikaitkan dengan berkurangnya invasi limfovaskular, karena respons imun yang efektif dapat menghambat invasi sel kanker ke pembuluh darah atau limfatik. Interaksi antara sel imun, faktor pertumbuhan tumor, dan elemen vaskular di TME menjadi mekanisme penting dalam memahami hubungan ini.^{14,15}

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan derajat *tumor infiltrating lymphocytes* dengan invasi limfovaskular pada kanker payudara invasif di Laboratorium Sentral Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik klinikopatologi pada kanker payudara invasif di Laboratorium Sentral Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas ?
2. Bagaimana derajat *tumor infiltrating lymphocytes* pada kanker payudara invasif di Laboratorium Sentral Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas ?
3. Bagaimana status invasi limfovaskular pada kanker payudara invasif di Laboratorium Sentral Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas ?
4. Bagaimana hubungan derajat *tumor infiltrating lymphocytes* dengan invasi limfovaskular pada kanker payudara invasif ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan derajat *tumor infiltrating lymphocytes* dengan invasi limfovaskular pada kanker payudara invasif Di Laboratorium Sentral Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik klinikopatologi pada kanker payudara invasif di Laboratorium Sentral Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
2. Mengetahui derajat *tumor infiltrating lymphocytes* pada kanker payudara invasif di Laboratorium Sentral Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
3. Mengetahui status invasi limfovaskular pada kanker payudara invasif di Laboratorium Sentral Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
4. Mengetahui hubungan derajat *tumor infiltrating lymphocytes* dengan invasi limfovaskular pada kanker payudara invasif.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Terhadap Peneliti

Manfaat yang peneliti dapatkan yakni menambah wawasan peneliti mengenai hubungan derajat *tumor infiltrating lymphocytes* dengan invasi limfovaskular pada kanker payudara invasif.

1.4.2 Manfaat Terhadap Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi wawasan terbaru dan sumber referensi untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan derajat *tumor infiltrating lymphocytes* dengan invasi limfovaskular pada kanker payudara invasif.

1.4.3 Manfaat Terhadap Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tambahan serta menjadi pertimbangan klinisi jika institusi kesehatan dalam tatalaksana kanker payudara invasif.

1.4.4 Manfaat Terhadap Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi informasi tambahan masyarakat umumnya dan memberikan kontribusi nyata untuk meningkatkan kualitas hidup masyarakat.