

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan keganasan dengan prevalensi terbanyak untuk wanita di dunia. Berdasarkan data GLOBOCAN pada tahun 2020 kejadian kanker payudara mencapai 2.261.419 kasus (24,5% dari total kasus kanker pada wanita di dunia) (*World Health Organization*, 2020). Kanker payudara stadium lanjut lokal merupakan masalah besar di negara berkembang termasuk Indonesia, dimana pengobatan pada stadium ini sangat sulit dan sering tidak memuaskan (Balogun and Formenti, 2015). Hal ini dapat dilihat dari data PUSDATIN tahun 2016, dimana prevalensi dan proporsi penderita kanker payudara yang berobat ke rumah sakit, sebesar 40-80% datang dengan stadium III dan IV (PUSDATIN, 2016). Kanker payudara lanjut lokal ditandai dengan ukuran tumor lebih dari 5 cm dan infiltrasi ke dinding dada atau kulit serta kelenjar getah bening regional atau karsinoma tipe inflamatori namun tanpa metastase jauh. Faktor ukuran tumor, *Grading* tumor, tipe histologi, *residual disease* setelah terapi neoajuvan serta tipe molekuler mempengaruhi prognosis kanker payudara stadium ini (Garg and Prakash, 2015).

Dalam tiga dekade terakhir, penanganan kanker payudara stadium lanjut telah banyak berubah, dari kemoterapi neoajuvan yang menjadi terapi awal dan pilar utama pengobatan kanker payudara pada stadium ini, operasi hingga radioterapi. Pengembangan rejimen dan teknik radioterapi menentukan sikap baru terhadap kelenjar getah bening aksilla (Brackstone *et al.*, 2015). Keuntungan kemoterapi neoajuvan pada kanker payudara stadium lanjut lokal untuk mengecilkan dan menurunkan stadium kanker payudara hingga tercapainya

pathological complete response sehingga dapat meningkatkan resektabilitas dan meningkatkan *disease-free survival* dan *overall survival* terutama pada kelompok subtype *triple negative* (DFI: HR 0,24, 95% CI 0,18-0,33; OS: 0,16, 95% CI 0,11-0,25) dan HER2/Neu+ (DFI: 0,15, 95% CI 0,09-0,27; OS: 0,08, 95% CI 0,03-0,22), sedangkan pada kelompok yang respon baik, diharapkan dapat dilakukan pembedahan yang kurang ekstensif (Cortazar *et al.*, 2014; Sasanpour *et al.*, 2018). Namun demikian, beberapa studi terbaru mengatakan bahwa peningkatan tingkat *pathological complete response* tidak selalu menunjukkan *outcome* yang lebih baik serta tidak semua pasien kanker payudara dengan residual tumor akan terjadi kekambuhan. Hal ini menyiratkan bahwa perlu dilakukan analisis yang lebih komprehensif dari tumor paska kemoterapi neoajuvan (Li *et al.*, 2017).

Secara umum, faktor prognostik pada kanker payudara yang *operable* yang dianggap mempengaruhi kekambuhan adalah umur penderita, ukuran tumor, status kelenjar getah bening primer, gradasi histopatologi, status hormonal dan sifat biomolekuler kanker itu sendiri (Lafourcade *et al.*, 2018). Karakteristik kanker payudara yang bersifat heterogen dengan pola ekspresi gen yang berbeda mengakibatkan perbedaan perilaku, prognosis, dan penatalaksanaan. Oleh karena itu kanker payudara dikelompokkan dan karakteristiknya pada tingkat molekuler untuk tujuan terapi yang efektif, namun dikarenakan adanya keterbatasan fasilitas pemeriksaan diagnostik pada sebagian besar pemberi pelayanan kesehatan, maka klasifikasi molekuler sebagian besar berdasarkan pada pemeriksaan biomarker imunohistokimia seperti ER, PR, HER-2, dan Ki-67.

Kanker payudara dianggap bersifat imunogenik sama halnya dengan tumor lain seperti melanoma dan *small cell carcinoma*. Beberapa studi terakhir telah

membuktikan bahwa sistem imun *host* merupakan salah satu faktor yang memiliki peran penting dalam mengendalikan perkembangan sel kanker. Dekade terakhir ini banyak studi yang menyatakan bahwa imunitas tubuh berhubungan erat dengan regresi tumor. Hal ini telah terbukti dengan adanya infiltrasi limfosit terutama sel T CD8+ sitotoksik ke dalam stroma tumor dan dapat menjadi biomarker prognosis jangka panjang pada kanker payudara. (Liu *et al.*, 2014).

Sistem imun inang terdiri dari sistem imun bawaan (*innate*) yang pertama kali bekerja secara tidak spesifik melawan antigen dan sistem imun adaptif yang bekerja terhadap antigen secara spesifik. Respon imun adaptif inang pada kanker payudara digambarkan oleh sebaran sel limfosit pada intratumor dan stromal yang disebut *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL) (Stanton and Disis, 2016).

Salgado *et al* menyatakan pemeriksaan TIL dengan hapusan hematoksilin eosin (HE) tanpa melihat subtipe dapat memprediksi respon kemoterapi secara histopatologi (Salgado *et al.*, 2015). Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Nasrudin dkk pada tahun 2018 didapatkan 59,6% penderita kanker payudara stadium lokal lanjut dengan subtipe *triple negative* memiliki presentasi TIL yang tinggi dan berpengaruh terhadap respon klinis kemoterapi neoajuvan yang baik (OR 3,12; 95% CI 1,032-9,432). Pada satu studi kohort prospektif sebelumnya didapatkan bahwa peningkatan 10% TIL berhubungan dengan *disease-free survival* yang lebih panjang pada TNBC (HR 0.93 [95% CI 0.87-0.98], p=0.011) dan HER2 *positive* (HR 0,94 [0.89-0.99], p=0.017), namun tidak berhubungan dengan luminal HER-2 negative (1.02 [0.96-1.09], p=0.46). (Denkert *et al.*, 2018)

Hingga saat ini, belum ada data mengenai persentase *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL) pada semua subtipe kanker payudara khususnya stadium lanjut

lokal di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Dengan adanya potensi *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL) sebagai faktor prognosis independen pada penderita kanker payudara, diharapkan pemeriksaan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL) secara mikroskopik dengan hapusan HE dapat menjadi pemeriksaan rutin dan sederhana di RS tipe B dan C sekalipun serta menjadi dasar pertimbangan pemberian terapi adjuvan seperti imunoterapi (PD-1 Inhibitor)

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara persentase *stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes* (TIL) pada pasien kanker payudara stadium lanjut lokal terhadap kekambuhan kanker ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui hubungan antara persentase *stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes* (TIL) pada pasien kanker payudara stadium lanjut lokal terhadap kekambuhan kanker.

1.3.2 Tujuan khusus

- 1 Mengetahui persentase *stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes* (TIL) pada pasien kanker payudara stadium lanjut lokal di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
- 2 Mengetahui angka kekambuhan dalam 2 tahun pertama pada pasien kanker payudara stadium lanjut lokal di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

- 3 Menganalisis hubungan antara persentase *stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes* (TIL) pada pasien kanker payudara stadium lanjut lokal terhadap kekambuhan kanker di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Sebagai dasar ilmiah pengaruh *stromal tumor-infiltrating lymphocytes* (TIL) pasien kanker payudara stadium lanjut lokal terhadap kekambuhan kanker
2. Sebagai dasar penelitian lanjutan pengaruh *stromal tumor-infiltrating lymphocytes* (TIL) pada pasien kanker payudara stadium lanjut lokal terhadap kekambuhan kanker

1.4.2 Manfaat klinis

1. Sebagai bahan pertimbangan dalam menentukan pemilihan terapi imunoterapi ajuvan
2. Sebagai faktor prognosis pasien kanker payudara stadium lanjut lokal dan secara tidak langsung ikut meningkatkan angka *survival rate* penderita kanker payudara.