

HASIL PENELITIAN
HUBUNGAN TUMOR INFILTRATING LIMFOSIT
DENGAN RESPON KLINIS KEMOTERAPI
NEOADJUVANT PADA KANKER PAYUDARA



dr. Jauhari Deslo A.W, Sp.B

Pembimbing :

dr. John S L A Pieter, Sp.B. Subsp.Onk (K)

dr. Nilam Smaradhania, Sp.B Subsp.Onk (K)

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-2
KONSULTAN BEDAH ONKOLOGI
DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2023

HASIL PENELITIAN
HUBUNGAN TUMOR INFILTRATING LIMFOSIT
DENGAN RESPON KLINIS KEMOTERAPI
NEOADJUVANT PADA KANKER PAYUDARA

dr. Jauhari Deslo A.W, Sp.B

Pembimbing :

dr. John S L A Pieter, Sp.B. Subsp.Onk (K)

dr. Nilam Smaradhania, Sp.B Subsp.Onk (K)

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-2
KONSULTAN BEDAH ONKOLOGI
DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS

**HUBUNGAN TUMOR INFILTRATING LIMFOSIT DENGAN RESPON
KLINIS KEMOTERAPI NEOADJUVANT PADA KANKER PAYUDARA**

Disusun dan diajukan oleh:

Jauhari Deslo Angkasa Wijaya

C0282110002

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-2 Ilmu Bedah

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 24 Februari 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

dr. John SLA Pieter, Sp.B. Subsp.Onk (K)

NIP : 19711120 200501 1 003

dr. Nilam Smaradhania, Sp.B. Subsp.Onk (K)

NIP : 19840630 200912 2 003

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

Dr.dr Warsinggih Sp.B. Subsp. BD (K), M.Kes

NIP : 19620221 199002 1 002

Prof.Dr.dr Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK

NIP : 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Jauhari Deslo Angkasa Wijaya

NIM : C028211002

Program Studi : Ilmu Bedah Onkologi

Judul : HUBUNGAN TUMOR INFILTRATING LIMFOSIT DENGAN
RESPON KLINIS KEMOTERAPI NEOADJUVAN PADA KANKER
PAYUDARA

Dengan ini menyatakan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 26 Februari 2024



Jauhari Deslo A.W

Relationship Between Tumor Infiltrating Lymphocytes and Neoadjuvant Chemotherapy Responsiveness: A Cross-Sectional Study on Breast Cancer Patients

Jauhari Deslo Angkasa^{1*}, John S L A Pieter^{1,2*}, Nilam Smaradhania^{1,2}

*²Division of Oncology, Department of Surgery, Wahidin Sudirohusodo Hospital,
Makassar, Indonesia*

Background : Breast cancer is still a significant health problem in the world, with chemotherapy as an essential component in its management. Limited research on tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) as a biomarker for the effectiveness of breast cancer treatment was conducted and is still contradictory. This study aims to investigate the relationship between TILs and the clinical response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer.

Materials and methods: The research used a cross-sectional study on eligible breast cancer patients in Wahidin Sudirohusodo Hospital in Makassar. TIL levels were grouped based on the histopathological examination results of breast tissue samples. Responsiveness was assessed based on changes in tumor size after neoadjuvant chemotherapy. The Chi-Square test is the primary analysis in this study.

Results: Of 40 participants, there was no significant association between TIL concentration and chemotherapy responsiveness ($p > 0.05$).

Conclusion: There was no association between TIL levels and the clinical response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients.

Key words: Breast Neoplasms, Cross-Sectional Studies, Neoadjuvant Therapy, Lymphocytes, Tumor-Infiltrating

Hubungan Antara Limfosit Infiltrasi Tumor dan Responsivitas Kemoterapi Neoadjuvan: Studi Cross-Sectional pada Pasien Kanker Payudara

Jauhari Deslo Angkasal*, John S L A Pieter^{1,2*}, Nilam Smaradhan^{1,2}

Divisi Onkologi, Departemen Bedah, Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Makassar,
Indonesia

Latar belakang: Kanker payudara masih merupakan masalah kesehatan yang signifikan di dunia, dan kemoterapi merupakan komponen penting dalam penatalaksanaannya. Penelitian terbatas mengenai limfosit infiltrasi tumor (TIL) sebagai biomarker efektivitas pengobatan kanker payudara telah dilakukan dan masih kontroversial. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara TILs dan respon klinis terhadap kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara.

Bahan dan Metode: Penelitian ini menggunakan studi cross-sectional pada pasien kanker payudara yang memenuhi syarat di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar. Kadar TIL dikelompokkan berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi sampel jaringan payudara. Responsif dinilai berdasarkan perubahan ukuran tumor setelah kemoterapi neoadjuvan. Uji Chi-Square merupakan analisis utama dalam penelitian ini.

Hasil: Dari 40 partisipan, tidak terdapat hubungan bermakna antara konsentrasi TIL dengan respon kemoterapi ($p > 0,05$).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan antara kadar TIL dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan pada pasien kanker payudara.

Kata kunci: Neoplasma Payudara, Studi Cross-Sectional, Terapi Neoadjuvan, Limfosit, Infiltrasi Tumor

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarrakatuh

Puji syukur kepada Allah S.W.T penulis panjatkan atas nikmat dan karunia-Nya, hingga dapat terselesaikan karya ilmiah ini. Penelitian ini dikerjakan dengan berbagai kesulitan, namun akhirnya dapat diselesaikan dengan perjuangan. Penulis menyadari bahwa keberhasilan penelitian ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, nasehat dan dorongan dari berbagai pihak. Melalui kesempatan ini pula saya menghaturkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin Makassar, yang telah memberikan kesempatan dan pembinaan selama mengikuti pendidikan ini.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, yang telah memberikan kesempatan dan pembinaan selama mengikuti pendidikan ini.
3. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Direktur RSP Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan kesempatan belajar dan menjalankan pendidikan dan penelitian ini.
4. Ketua Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan segenap staff yang telah membimbing dan membantu penulis menyelesaikan pendidikan ini.
5. Ketua Program Studi Spesialis II Bedah Onkologi dr. John S.L. A. Pieter, Sp.B Subsp.Onk (K), Ketua Program Studi Spesialis II Bedah Dr.dr Warsinggih Sp.B Subsp. BD (K), M. Kes, Ketua Divisi Bedah Onkologi dr. Djonny Ferianto S.P,Sp.B, Subsp.Onk (K), yang telah membimbing dan membantu penulis menyelesaikan pendidikan ini.
6. dr. John S.L. A. Pieter, Sp.B Subsp.Onk (K) dan dr. Nilam Smaradhania, Sp.B Subsp.Onk (K) sebagai pembimbing yang telah dengan sabar dan penuh perhatian membimbing dan membantu penulis menyelesaikan pendidikan ini.
7. Prof. Dr. dr. Daniel Sampepajung, Sp.B Subsp.Onk (K); dr. Haryasena, Sp.B Subsp.Onk (K); Dr. dr. William Hamdani, Sp.B Subsp.Onk (K); dr. Septiman, S Sp.B Subsp.Onk (K) (alm); dr. Djonny

Ferianto S.P, Sp.B Subsp.Onk (K); dr. John S L A Pieter, Sp.B Subsp.Onk (K); DR. dr. Indra, Sp.B Subsp.Onk (K); dr. Salman Ardi Syamsu Sp.B Subsp.Onk (K); Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B Subsp.Onk (K), M. Kes; dr. Nilam Smaradhania, Sp.B Subsp.Onk (K), dan dr. Elridho Sampepajung, Sp.B Subsp.Onk (K); Guru dan Pembimbing saya yang selalu dengan sabar membantu dan memberi semangat selama mengikuti pendidikan ini.

8. Dr. dr. Berti Nelwan Sp.PA (K),Sp.F sebagai pembimbing di bagian patologi anatomi yang telah dengan sabar dan penuh perhatian membimbing dan membantu penulis menyelesaikan penelitian.
9. Ketua Departemen dan Staf Bagian Patologi Anatomi yang telah membimbing, menyediakan sarana dan bantuan selama pendidikan.
10. Ketua Departemen dan Staf Bagian Radiologi yang telah membimbing, menyediakan sarana dan bantuan selama pendidikan.
11. dr. Amir Juliansyah, Sp.B Subsp.Onk (K), dr. Johan Gomar Gama, Sp.B Subsp.Onk (K), dr Ferry Purba, Sp.B Subsp.Onk (K), dr. Adhyatma J Ningrat, M. Kes, Sp.B Subsp.Onk (K) sebagai senior trainee yang memberi bimbingan dalam menjalani pendidikan, juga kepada, dr. Muhamad Ikhlas, M.Kes., Sp.B Subsp.Onk (K) (My Best Partner), dr. Abd. Rahman, M. Kes, Sp.B, dr. Irvan Tanriliwang, Sp.B, dr. Faisal L. Bawanong, Sp.B, M. Kes , dr. Yusfitaria Alvina, Sp. B, MARS, M. Kes, dr. M. Tontowi Jauhari, Sp. B, dr. San Winata B, Sp. B, dr. Vannes S, Sp. B, dr. Deasy R, Sp. B, dr. Andhini P, Sp.B, dr. Annisa V.R, Sp.B, dr. Frenando T, Sp.B, dr. Herlina D, Sp.B, dr. Rahmat M.P, Sp.B, Fahrizal, Sp.B, dr. Erwin P, Sp.B sebagai rekan menjalani Trainee PPDS II Bedah Onkologi.
12. Kak Enny, Kak Lina dan Om Irsan sebagai sekretaris Divisi Bedah Onkologi FK UNHAS
13. Rekan-rekan dari PPDS I Ilmu Bedah FK. UNHAS
14. Paramedis dan non medis dan segenap pasien yang berjuang melawan kanker, yang telah banyak membantu saya dalam pendidikan ini.

15. Kedua orang tua saya, Somo Mihadjo Alm), Tasmini (Almh) yang telah merawat dengan penuh kasih sayang dan kesabaran, serta, Mbak Wien dan Dono yang mendorong dan memberi semangat dalam menyelesaikan pendidikan ini.
16. Kedua Mertua saya dr. Tri Hartono Sp A, Mama Hanny Tahir yang dengan penuh pengorbanan dan kesabaran selalu mendorong dan memberi semangat dalam menyelesaikan pendidikan ini.
17. Istriku yang tercinta Irma Winastuti Rosmanadewi, anak- anakku Vira, Billie, Kea dan Ryu, juga Menantu Arsyia serta cucu Ghava yang dengan penuh pengorbanan dan kesabaran selalu mendorong dan memberi semangat dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Saya mohon maaf yang sebesar-besarnya dari lubuk hati yang terdalam bilamana selama mengikuti pendidikan telah bersikap dan bertindak yang tidak berkenan di hati.

Kiranya karya akhir ini dapat menjadi sumbangan yang bermanfaat untuk meningkatkan pelayanan dan penelitian di bidang Bedah Onkologi khususnya para penderita yang sedang berjuang melawan kanker.

Wassalamualaikum Warrahmatullahi Wabarrakatuh

Makassar, Februari 2024

Penulis

Jauhari Deslo Angkasa Wijaya

DAFTAR ISI

	Halaman
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	4
1.3 Tujuan penelitian	4
1.4 Manfaat penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Definisi	5
2.2 Epidemiologi	5
2.3 Tumor Infiltrating Limfosit	7
2.4 Peran TIL Pada Tumor	9
2.5 Kemoterapi	13
2.5.1 Indikasi dan tujuan kemoterapi	13
2.5.2 Kemoterapi neoadjuvant	13
2.5.3 Evaluasi kemoterapi	14
2.5.4 Antrasiklin (Doksorubisin)	15
2.5.5 Docetaxel	17
2.5.6 Siklofosfamid	18
2.6 Hipotesis	21
BAB III KERANGKA PEMIKIRAN KONSEPTUAL	22
3.1 Kerangka teori	22
3.2 Kerangka konsep	23
3.3 Alur penelitian	23
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	24
4.1 Desain penelitian	24
4.2 Tempat dan waktu penelitian	24
4.3 Populasi dan sampel	24

4.4	Besar sampel	25
4.5	Definisi operasional	26
4.6	Metode analisis	28
BAB V	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	29
5.1	Hasil Penelitian	29
5.2	Pembahasan	36
BAB VI	PENUTUP	42
6.1	Kesimpulan	42
6.2	Saran	42
V.	Daftar Pustaka	43

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan kanker yang berasal dari epitel ductus (85%) dan lobulus (15%) dalam jaringan kelenjar payudara. Menurut data dari GLOBOCAN 2020, kanker payudara merupakan kanker yang paling sering diseluruh dunia baik pada Wanita juga pada semua jenis kelamin. Estimasi kasus baru pertahun adalah 2,3 juta (11,7% dari total kasus kanker baru) dengan kematian 685.000 penderita (6,9%). Pada Wanita kanker payudara merupakan 24,5% dari total kasus kanker baru dengan kematian 15,5%. Pada akhir tahun 2020 terdapat 7,8 juta wanita hidup yang didiagnosis kanker payudara lebih dari 5 tahun sehingga dinyatakan kanker inimerupakan kanker yang paling sering didunia.

Di Indonesia, kanker payudara menempati urutan pertama, 65.858 (16,6%) pada kedua jenis kelamin, juga menempati urutan pertama 65.858 (30%) pada jenis kelamin wanita.

Di Indonesia, kanker payudara merupakan jenis kanker tersering baik pada Wanita maupun pada semua jenis kelamin (16,6% kasus kanker baru pada semua jenis kelamin dan 38,6% kasus kanker baru pada Wanita). Jumlah kasus baru pada tahun 2020 adalah 396.914. Risiko terkena kanker payudara pada populasi Wanita sebelum usia 75 tahun adalah 14,9%.(PERABOI,2023) Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, menemukan data penderita kanker payudara yang datang berobat dari tahun 2005-2009 adalah 768 pasien, dengan rata-rata 153 pasien per

tahunnya, dengan puncak frekuensi pada umur 40-49 tahun sebesar 39,4%.(Sampepayung D,2010)

Saat ini kemoterapi merupakan komponen yang sangat penting dalam paradigma penanganan KPD.(Gong C, 2010) Kemoterapi berbasis antrasiklin merupakan regimen yang sangat penting dan paling banyak digunakan dalam kemoterapi neoadjuvan maupun adjuvan KPD.(Hicklin DJ,2005) Hal ini didukung oleh hasil meta-analisis beberapa randomised study yang menunjukkan peningkatan disease free survival (DFS) dan overall survival (OS) dari pemakaian kemoterapi antrasiklin dibandingkan dengan nonantrasiklin. Kombinasi Antrasiklin dengan golongan Taxan dan Cyclophosfamid (TAC) cukup banyak dipergunakan dengan efikasi mencapai 78%.(Lee A,2011) Namun kemoterapi berbasis antrasiklin juga memiliki keterbatasan efektifitasnya pada KPD akibat resistensi obat.(William J,2020) Kemoresistensi merupakan masalah yang menghambat efektivitas kemoterapi.(Liu Y,2013)

Infiltrasi sel limfosit T pada jaringan tumor merupakan prognosis yang baik pada penderita kanker. Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) merupakan sel mononuklear (termasuk limfosit dan sel plasma) yang ditemukan di jaringan tumor yang menunjukkan adanya respon imun innate dan adaptif terhadap sel tumor. TIL terdiri dari semua populasi sel limfositik yang telah menginvasi jaringan tumor. TIL telah ditemukan dalam sejumlah tumor padat, termasuk kanker payudara. Pada kanker payudara, TIL terutama terdiri sel T sitotoksik (CD8+) dan helper (CD4+), dan sebagian kecil sel B- dan NK. Sejumlah besar TIL berkorelasi dengan adanya struktur limfoid tersier pada tumor, yang juga menampung sel T helper folikel (Tfh)

yang bertanggung jawab dalam pembentukan limfosit. Peranan limfosit Th dalam imunitas tumor dibagi menjadi 3 fase yaitu fase induksi awal, fase mempertahankan respon Tc sebagai efektor dan fase pembentukan memori. Limfosit Th akan mensekresikan sitokin yang dapat merangsang sel tumor untuk meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I, sehingga akan lebih mengoptimalkan fungsi sitotoksitas limfosit Tc yang mempunyai peran paling dominan dalam sitolitik sel tumor. Limfosit T reg secara efektif mensupresi respon anti tumor dari Limfosit Tc dan sel imunitas lainnya sehingga dapat mempermudah perkembangan tumor. (Diana, 2020). Dari hasil penelitian, diketahui bahwa TIL adalah biomarker yang penting dalam memprediksi keefektifan dan hasil pengobatan. (Gao ZH, 2020)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Zgura dkk, dikatakan bahwa TILs adalah penanda prognostik prediktif dan potensial pada kanker payudara. Ketika kanker payudara lokal yang relatif berkembang diterapi dengan kemoterapi neoadjuvant, setiap tumor infiltrating lymphocytes (TIL) merupakan prediktor yang jelas dari respons tersebut. Pendapat yang sama juga diungkapkan oleh studi dari Stanton dkk. (Zgura, 2018). Berbeda dengan penelitian Kamal Basri dkk, belum menemukan hubungan yang signifikan antara TIL dengan respon patologis pada pasien kanker payudara stadium lanjut lokal yang menerima kemoterapi neoadjuvant. (Aldo G, 2019)

Kaitan antara tumor Infiltrating Limfosit (TIL) pada kanker payudara dengan respon kemoterapi neoadjuvant masih belum banyak dilakukan. Hal ini yang mendasari penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan Tumor Infiltrating Limfosit (TIL) dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvant pada kanker payudara.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara Tumor Infiltrating Limfosit (TIL) dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvant pada kanker payudara?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai hubungan antara Tumor Infiltrating Limfosit (TIL) dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvant pada kanker payudara.

1.3.2 Tujuan khusus

Mengetahui hubungan Tumor Infiltrating Limfosit (TIL) dengan respon klinis kemoterapi Neoadjuvant pada kanker payudara

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Menambah pengetahuan mengenai gambaran hubungan antara ekspresi TIL dengan kemoterapi neoadjuvant.
2. Menambah pengetahuan mengenai hubungan antara ekspresi TIL dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvant.

1.4.2 Manfaat Klinis

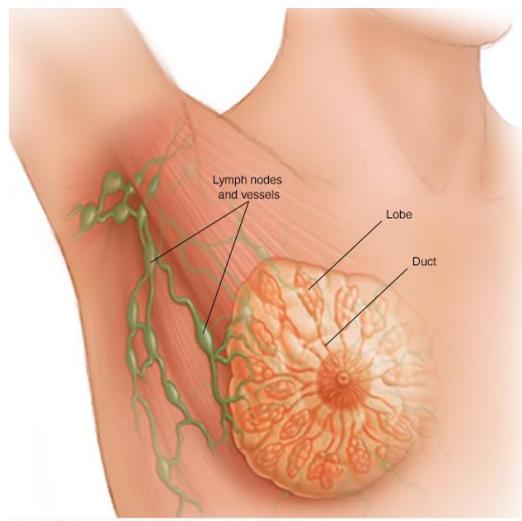
TIL dapat dijadikan pertimbangan sebagai faktor prediktor dalam penanganan KPD.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

Kanker payudara adalah tumor ganas yang menyerang jaringan payudara. Jaringan payudara manusia terdiri dari kelenjar susu, saluran kelenjar, jaringan lemak maupun jaringan ikat pada payudara. Normalnya, sel payudara yang sudah tua akan mati dan terjadi regenerasi dengan sel yang baru. Regenerasi sel ini berperan untuk mempertahankan fungsi payudara. Pada kanker payudara, gen yang bertanggung jawab untuk pengaturan sel termutasi, sehingga terjadi ketidakseimbangan antara regenerasi dengan apoptosis sel. Hal ini yang memicu tumbuhnya kanker.



Gambar. Payudara manusia¹

2.2 Epidemiologi

Menurut WHO, neoplasma ganas adalah beban dunia terbesar bagi wanita, diperkirakan 107,8 juta *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs), di mana 19,6 juta

DALYs disebabkan oleh kanker payudara. Kanker payudara adalah kanker yang paling sering didiagnosis pada wanita di seluruh dunia dengan 2,26 juta [95% UI, 2,24-2,79 juta] kasus baru pada tahun 2020. Di Amerika Serikat, kanker payudara saja diperkirakan mencapai 29% dari semua kanker baru pada wanita. Data GLOBOCAN 2020 menunjukkan bahwa *age-standardized incident rates* (ASIR) kanker payudara berhubungan kuat dan positif dengan *Human Development Index* (HDI). Menurut data tahun 2020, ASIR tertinggi di negara-negara dengan HDI sangat tinggi (75,6 per 100.000) sementara lebih dari 200% lebih rendah di negara-negara dengan HDI sedang dan rendah (masing-masing 27,8 per 100.000 dan 36,1 per 100.000).(Ferlay J,2020)

Selain menjadi yang paling umum, kanker payudara juga merupakan penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia. Secara global, kanker payudara bertanggung jawab atas 684.996 kematian [95% UI, 675.493-694.633] pada tingkat yang disesuaikan dengan usia 13,6/100.000. Meskipun tingkat insiden tertinggi berada di negara maju, negara-negara di Asia dan Afrika menyumbang 63% dari total kematian pada tahun 2020. Kebanyakan wanita yang mengidap kanker payudara di negara berpenghasilan tinggi akan bertahan hidup; kebalikannya berlaku untuk wanita di sebagian besar negara berpenghasilan rendah dan banyak negara berpenghasilan menengah.(Ferlay J,2020)

Pada tahun 2020 rasio mortalitas terhadap insidensi kanker payudara (MIR) sebagai indikator representatif dari tingkat kelangsungan hidup 5 tahun adalah 0,30 secara global. Mempertimbangkan tingkat klinis kanker payudara, di lokasi dengan perawatan kesehatan yang maju (Hong-Kong, Singapura, Turki) kelangsungan hidup 5 tahun adalah 89,6% untuk kanker lokal dan 75,4% untuk kanker regional.

Respon adaptif selular merupakan kekebalan yang bersifat spesifik yang diperankan secara aktif oleh komponen selular. Kekebalan adaptif selular terutama didominasi oleh peran limfosit B dan limfosit T. Sel kanker dapat mengubah pola pengenalan permukaan sel yang berbeda dari ekspresi sel tubuh normal atau memunculkan sifat antigen yang sama sekali berbeda dan dapat dikenali sel kekebalan.(Yan Wisnu,2021)

2.3 Tumor Infiltrating Limfosit

Tumor infiltrating lymphocyte (TIL) merupakan fenotip dari limfosit T CD4+ dan limfosit T CD8+ yang menginfiltrasi tumor. Efek antitumor dimediasi melalui induksi respon limfosit T CD8+ yang menyerang antigen spesifik. Di sisi lain, TIL dapat mengekspresikan marker aktivasi seperti CD25 dan memicu pelepasan dari *vascular endothelial growth factor (VEGF)* dan faktor-faktor lain untuk memicu angiogenesis dan limfangiogenesis. Hal ini menyebabkan sel kanker dapat menyebar melalui sirkulasi limfatik ke kelenjar getah bening (KGB).(Lundgren C,2020)

Limfosit T berdiferensiasi dalam kelenjar timus. Pada korteks timus terjadi proliferasi dan kematian sel yang berhubungan dengan proses seleksi klon. Klon yang autoreaktif akan mengalami apoptosis, sementara yang memiliki manfaat di kemudian hari akan dipertahankan. Proses penting yang akan terjadi selama berdiferensiasi dalam timus adalah pembentukan berbagai reseptor antigen, seleksi limfosit aktif fungsional yang dapat mengenali antigen dan dipresentasikan oleh MHC, eliminasi selektif limfosit T autoreaktif dan diferensiasi populasi limfosit T yang mengekspresikan CD4 atau CD8.

Limfosit T CD8+ dan sel NK berikatan dengan *Fas ligand* dan memiliki efek sitolitik terhadap sel tumor. *Tumor infiltrating lymphocyte* (TIL) berinteraksi dengan antigen tumor dan menyebabkan lisis sel secara langsung maupun tidak melalui pelepasan berbagai sitokin. Sel kanker dapat merangsang respon TIL dengan mengekspresikan protein antigen baik dalam bentuk rangkaian mutasi gen. *Protein misfolding*, infeksi virus ataupun over-ekspresi protein yang tidak sesuai. TIL dapat digunakan sebagai penanda dari respon imun tubuh terhadap tumor. (IG Adtya,2019, Lundgren C,2020)

Limfosit Th dikelompokkan berdasarkan subpopulasinya, yaitu limfosit Th-1, Th-2, dan Th17. Setiap subset dari limfosit T memiliki respon imun yang kompleks dan memiliki fungsi yang belum diketahui sepenuhnya. Kompleksitas dari limfosit T dan fungsinya sebagai anti tumor terus diteliti, terutama pada tumor yang diduga dapat diterapi dengan pendekatan imunoterapi seperti kanker payudara. (El Bairi K,2021)

Respon TIL normalnya menghambat pertumbuhan tumor, namun sistem imun ini juga berfungsi untuk menseleksi varian sel tumor dengan imunogenitas rendah yang tidak dikenal oleh sistem imun, sehingga memberi kemungkinan untuk berkembangnya tumor melalui mekanisme *escape* atau menghindari pengenalan atau eliminasi. Infiltrasi sel inflamasi pada kanker payudara berperan secara positif namun juga negatif terhadap invasi, pertumbuhan, metastasis tumor. Hadirnya sel inflamasi menunjukkan adanya respon terhadap tumor, namun berpotensi pula terhadap invasi tumor dan angiogenesis. (Lundgren C,2020)

2.4 Peranan TIL pada Tumor

Fungsi penting dari limfosit T sebagai efektor dalam imunitas anti-tumor ditunjukkan oleh peningkatan jumlahnya. Pemanfaatan transfer adaptif lewat *in vitro* pada kombinasi TIL dengan kemoterapi dalam uji klinis menunjukkan tingkat respon positif sebesar 50% pada pasien dengan kanker agresif stadium akhir. Secara *in vitro* dijelaskan bahwa Tc yang membunuh sel target tumor dapat diisolasi setelah injeksi dengan antigen sel-sel tumor atau dapat juga dilihat secara *ex-vivo* pada kultur limfosit selama tujuh hari.(Lundgren C,2020)

Pada kanker payudara, infiltrasi limfosit berhubungan dengan gambaran klinis yang baik khususnya pada tumor yang berproliferasi cepat. Limfosit T CD8+ dan Th1 CD4+ adalah antitumor utama melalui produksi IFN γ , IL-6, TNF, dan IL-23 yang diproduksi oleh *tumor-associated macrophages* (TAM) atau *myeloid-derived suppressive cells* (MDSC) dianggap dapat meningkatkan pertumbuhan dan perkembangan tumor. Fungsi ini dilakukan oleh subset TIL seperti Treg CD4+, Treg CD25+, Treg FOXP3+, dan Th17. Mekanisme belum sepenuhnya bisa dijelaskan, namun sel-sel ini memiliki fungsi supresi terhadap sel efektor termasuk Tc CD4+, Tc CD8+, sel NK dan limfosit B.(Yuka Asano,2018) Aktivitas dari limfosit Treg tersebut dapat memicu perkembangan sel kanker dengan memberikan proteksi kepada sel tumor terhadap sel imun *innate* dan *adaptive*. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa infiltrasi tumor oleh limfosit T efektor berhubungan dengan prognosis yang baik, sementara peningkatan jumlah Treg berhubungan dengan progresivitas dari berbagai jenis keganasan.(IG Aditya,2019)

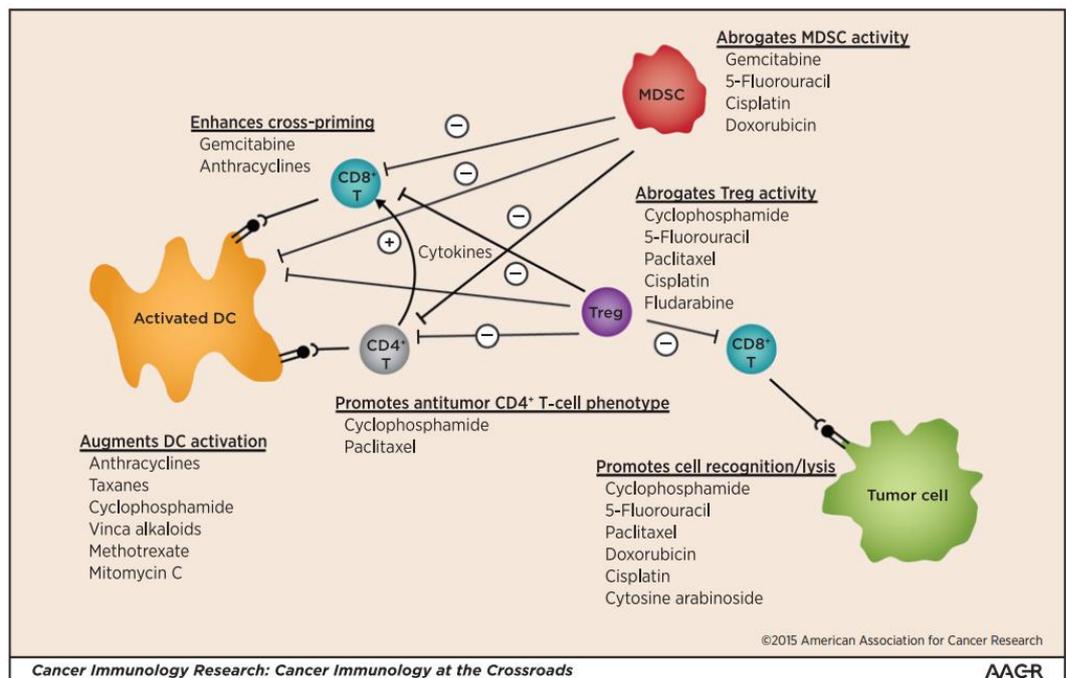
Lingkungan immune tumor tidak hanya mempengaruhi efek imunoterapi, tetapi juga efek obat antikanker dan hasil pengobatannya. Banyak obat anti kanker memiliki efek immunosupresi dan tidak terlalu kompatibel dengan imunoterapi, namun peningkatan immunologi dan eliminasi immunosupresi dapat terjadi. Mekanisme peningkatan kekebalan anti tumor meliputi peningkatan immune escape pada sisi sel kanker, menginduksi kematian sel kanker secara immunogenik dan peningkatan immune escape pada sisi inang. Pemberian 5 Fluorourasil dan paclitaxel meningkatkan sensitivitas sel T sitotoksik, penambahan obat cyclofosamid dan antrasiklin dapat menginduksi kematian immunogenic pada sel tumor. Selain itu paclitaxel dapat menghambat sel Treg dan 5 fluorourasil menghambat sel penekan tumor (MDSC).(Yuka Asano,2018)

Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa interaksi antara system kekebalan dan sel kanker sangat penting untuk perkembangan tumor. Namun interaksi antara sel kekebalan dan kanker sangatlah kompleks. Meskipun hasil penelitian sebelumnya yang meneliti hubungan antara limfosit infiltrasi tumor (TILs) dan kanker payudara masih bertentangan, hasil terbaru menunjukkan hubungan infiltrasi limfositik dan peningkatan respon kemoterapi neoadjuvant dan prognosis yang baik. Pemikiran yang timbul selama ini adalah bahwa kemoterapi bersifat immunosupresif, namun sebuah konsep baru telah muncul bahwa kematian sel (apoptosis) memicu respon system kekebalan tubuh dan jenis kemoterapi tertentu dapat meningkatkan respon limfosit sitotoksik dan memberikan kekebalan anti tumor permanen. Secara khusus kemoterapi dapat mengakibatkan kematian sel dan dapat melepaskan antigen tumor, yang diproses oleh sel penyaji antigen dan mengaktifkan sel T CD8 spesifik tumor. Kemampuan untuk menginduksi kematian

sel mungkin penting untuk remisi tumor jangka panjang dengan cara ini kemoterapi sitotoksik konvensional berfungsi sebagai salah satu bentuk imunoterapi. Oleh karena itu status kekebalan sebelum pengobatan dapat memprediksi kemampuan kemoterapi untuk menghilangkan sel kanker.(Ke Wang,2016)

Beberapa penelitian terhadap pasien dengan kanker payudara dan jaringan lain menunjukkan bahwa infiltrasi tumor oleh limfosit dikaitkan dengan prognosis pasien yang lebih baik dan bahwa sistem kekebalan aktif menghilangkan sel-sel tumor dan mengendalikan pertumbuhan tumor. Kehadiran sel T CD3 atau CD8 intratumoral telah dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup pada pasien dengan kanker ovarium, Karsinoma payudara meduler ditandai dengan berkembangnya infiltrate limfositik yang lebih menonjol dibandingkan dengan jenis kanker payudara lainnya dan berhubungan dengan prognosis yang relative lebih baik, meskipun ekspresi ER kurang dan tingkat histologi buruk. Peningkatan infiltrasi limfosit sitotoksik pada karsinoma meduler menunjukkan bahwa limfosit yang aktif secara sitotoksik mungkin penting untuk prognosis yang baik. Infiltrasi limfosit terkait tumor telah disarankan sebagai predictor independent baru terhadap respon kemoterapi neoadjuvant pada kanker payudara. Dengan demikian, sub kelompok kanker payudara yang ditandai dengan infiltrasi limfositik yang menonjol, menunjukkan respon yang sangat kuat terhadap kemoterapi neoadjuvant, serta memperlihatkan respon imunologi yang sudah ada sebelumnya dapat meningkatkan efek kemoterapi sitotoksik konvensional. Misalnya, persentase limfosit terkait tumor ditemukan menjadi predictor independent yang signifikan terhadap pCR setelah pemberian kemoterapi neoadjuvant berbasis antrasiklin / taksan. Selain itu, Tingkat ekspresi penanda terkait sel T CD3 meningkat secara

signifikan pada pasien yang mencapai pCR. Penelitian lain menunjukkan bahwa infiltrasi tumor oleh sel T dan CD8 secara signifikan lebih tinggi pada pasien kanker payudara. Sebaliknya, kemunculan forkhead box P3 (FOX P3) sel T regulator (sel T reg) telah dikaitkan dengan prognosis pasien yang buruk dan respon yang tidak memadai terhadap terapi pada pasien dengan kanker payudara, hal ini menunjukkan bahwa sel T terlibat dalam regulasi respon imun, menekan proliferasi sel T dan produksi sitokin.(He Jin L,2013)



2.5 Kemoterapi

Tantangan yang dihadapi dalam pemakaian regimen kemoterapi adalah memilih pasien yang tepat dengan efek samping yang minimal dan menghindari pemberian obat yang tidak efektif. Kemampuan untuk memprediksi respon tumor bisa membantu untuk memilih kemoterapi yang paling tepat dan pemilihan regimen yang ditargetkan untuk karakteristik molekuler tertentu

2.5.1 Indikasi dan Tujuan Kemoterapi

Beberapa karakteristik pasien dan tumor yang merupakan indikasi diberikannya kemoterapi diantaranya adalah ukuran tumor, jenis histopatologi, grading tumor, dan subtype intrinsik. Hal-hal lain yang perlu dipertimbangkan dalam kemoterapi adalah status kelenjar getah bening aksila dan ekspresi reseptor hormon, usia pasien, komorbiditas dan status penampilan mereka.

Tujuan dari kemoterapi adalah untuk meningkatkan hasil pengobatan, yang dapat dinilai berdasarkan kelangsungan hidup secara keseluruhan (*overall survival/OS*) dan periode bebas penyakit (*disease free survival/DFS*). (Alam,A,2018)

2.5.2 Kemoterapi Neoadjuvant

Kemoterapi neoadjuvan umumnya direkomendasikan untuk KPD stadium 2, 3 atau stadium 1 pada yang berisiko tinggi. Mengingat peningkatan *survival* yang diamati dengan kemoterapi neoadjuvan, Dr. Bernard Fisher mempunyai hipotesis bahwa pemberian neoadjuvan akan meningkatkan survival dan eliminasi mikrometastase bila dibandingkan dengan adjuvan kemoterapi dengan regimen yang sama. (Salem HA,2017)

Kemoterapi neoadjuvan telah ditetapkan sebagai strategi pengobatan standar KPD stadium lanjut lokal di mana strategi ini memungkinkan pasien untuk mendapatkan keuntungan yaitu penurunan radikalitas operasi dan mengetahui informasi tentang respon tumor terhadap obat kemoterapi. (IG Aditya,2019)

2.5.3 Evaluasi Kemoterapi

Penilaian respon terapi neoadjuvan secara klinis dan radiologis oleh tim onkologi multidisiplin sangatlah penting. Penyusutan ukuran tumor (respon obyektif) dan waktu perkembangan penyakit adalah target penting dalam uji klinis kanker.

Penderita yang memiliki respon baik terhadap kemoterapi harus melanjutkan rencana pengobatan yang telah digariskan. Pasien dengan penyakit progresif, dilakukan transisi ke rejimen non-resisten silang atau melanjutkan dengan intervensi bedah untuk penyakit yang operabel.

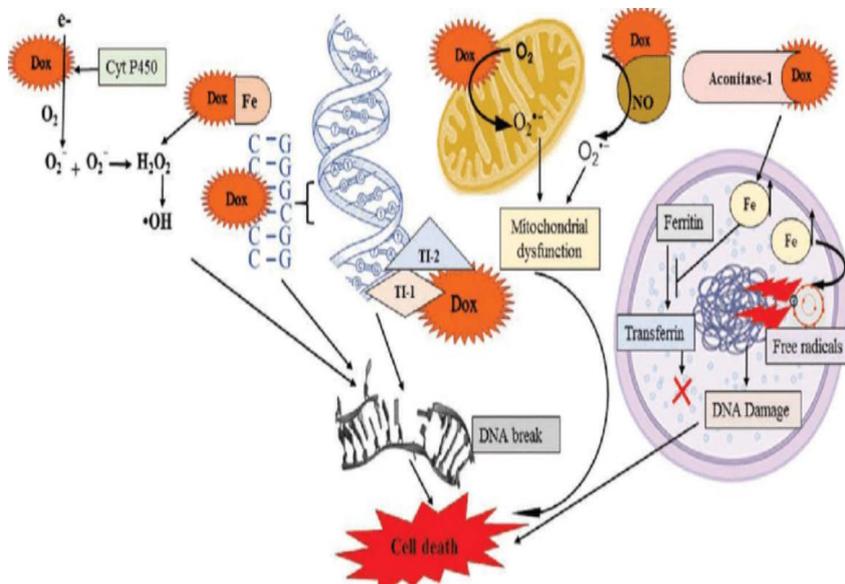
Penilaian respon obyektif dengan pengukuran pengecilan diameter tumor terhadap kemoterapi neoadjuvan dapat dilakukan melalui metode *World Health Organization* (WHO) atau metode *Response evaluation criteria in solid tumor* (RECIST). (Eisenhauer E, 2009)

KRITERIA RESPON	WHO	RECIST
Complete Response	Hilangnya tumor paling sedikit 4 minggu dalam pemeriksaan 2x berturut-turut	Hilangnya tumor paling sedikit selama 4 minggu
Partial Response	Pengecilan ukuran (volume) tumor $\geq 50\%$ paling kurang 4 minggu, tidak terdapat lesi baru atau progresi penyakit.	Pengecilan ukuran diameter maksimum tumor $\geq 30\%$, tidak ada lesi baru, tidak ada progresi

Stable disease	Pengecilan ukuran (volume) tumor tidak sampai 50% atau bila terjadi peningkatan ukuran (volume) tumor tidak melebihi 25%	Pengecilan ukuran diameter maksimum tumor <30% atau membesar < 20% pada satu periode tertentu
Progressive disease	Membesarnya diameter maksimum tumor $\geq 25\%$ atau timbulnya tumor pada tempat baru	Membesarnya diameter maksimum tumor $\geq 20\%$ atau timbulnya tumor pada tempat baru

Tabel 1: Kriteria Respon Kemoterapi WHO dan RECIST

2.5.4 ANTRASIKLIN (DOXORUBICIN)



Mekanisme kerja doxorubicin sebagai agen sitotoksik yaitu :

1. Menghambat kerja enzim topoisomerase II

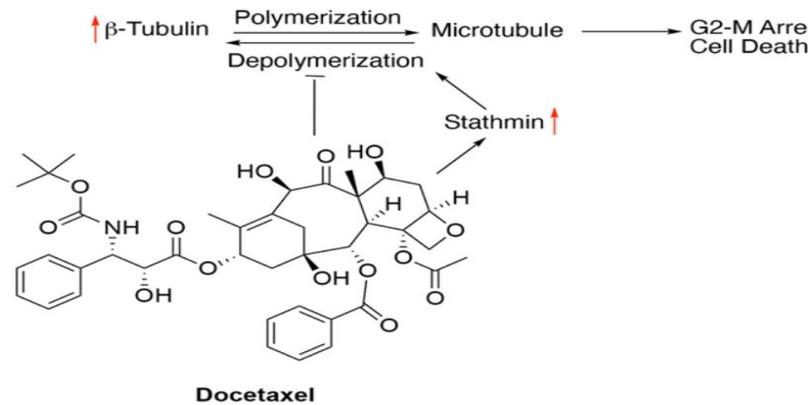
2. Menghambat sintesis DNA dan RNA dengan cara interkalasi DNA
3. Membentuk radikal bebas semiquinon dan radikal bebas oksigen melalui proses yang berikatan dengan besi dan proses reduktif yang diperantai enzim. Mekanisme radikal bebas inilah yang diketahui bertanggungjawab pada kardiotoxikitas.

Regimen berbasis Anthrasiklin paling sering digunakan dalam pemberian kemoterapi neoadjuvan, namun hanya sebagian kecil penderita dapat mencapai pCR dan sebagian menunjukkan resistensi. (Yao et al,2011)

Mekanisme resistensi terjadi melalui:

- Peningkatan ekspresi gen yang resisten terhadap berbagai obat dengan peningkatan P170, yang menyebabkan peningkatan pengeluaran obat dan penurunan akumulasi obat intraseluler.
- Penurunan ekspresi topoisomerase II.
- Mutasi pada topoisomerase II dengan penurunan afinitas pengikatan doksorubisin.
- Peningkatan ekspresi protein sulfhidril, termasuk glutathione dan protein yang bergantung pada glutathione.

2.5.5 DOCETAXEL



Mekanisme aksi :

- Merupakan Taxane semisintetik yang berasal dari jarum pohon yew Eropa.
- Pengikatan afinitas tinggi ke mikrotubulus meningkatkan polimerisasi tubulin.
- Proses dinamis normal jaringan mikrotubulus terhambat, menyebabkan penghambatan mitosis dan pembelahan sel.
- Agen spesifik siklus sel dengan aktivitas pada fase mitosis (M).

Mekanisme resistensi :

- Perubahan tubulin, dengan penurunan afinitas terhadap obat.
- Fenotipe yang resistan terhadap berbagai obat (MDR-1) dengan peningkatan ekspresi P170 glikoprotein. Hasil dalam penghabisan obat ditingkatkan dengan penurunan intraseluler akumulasi obat. Tahan silang terhadap produk alami lainnya, termasuk vinca alkaloid, anthracyclines, taxanes, dan etoposide.

Penyerapan :

Mekanisme aksi :

Siklofosfamid merupakan obat kemoterapi yang tidak aktif dalam bentuk induknya. Agent ini diaktifkan oleh sistem mikrosomal sitokrom P450 hati ke metabolit sitotoksik mustard fosforamid dan acrolein. Metabolit siklofosfamid membentuk ikatan silang dengan DNA, menghasilkan penghambatan sintesis dan fungsi DNA. Obat ini merupakan agen nonspesifik siklus sel, aktif di semua fase siklus sel. Pada dosis rendah, modulator imun poten yang menargetkan supresi imun pengatur dalam lingkungan mikro tumor sementara meningkatkan sel T efektor.

Mekanisme aksi :

- Penurunan serapan seluler obat.
- Penurunan ekspresi enzim pengaktif obat di hati P450 sistem.
- Peningkatan ekspresi protein sulfhidril, termasuk glutathione dan enzim terkait glutathione.
- Peningkatan ekspresi aldehida dehidrogenase yang mengakibatkan peningkatan detoksifikasi obat secara enzimatik.
- Peningkatan aktivitas enzim perbaikan DNA.

Penyerapan :

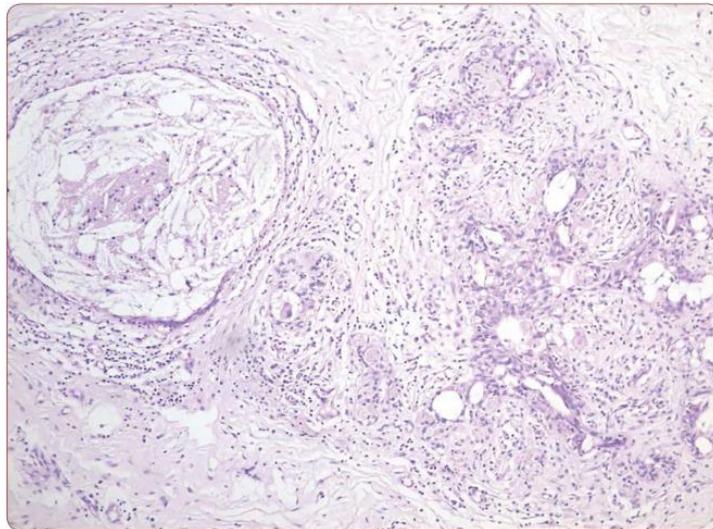
Obat ini diserap dengan baik oleh saluran GI, dengan bioavailabilitas hampir 90%.

Distribusi :

Obat ini didistribusikan ke seluruh tubuh, termasuk otak dan CSF. Juga didistribusikan dalam susu dan air liur.

Metabolisme :

Siklofosfamid dimetabolisme secara luas di hati oleh sistem sitokrom P450 menjadi bentuk aktif dan tidak aktif. Bentuk aktifnya adalah 4-hidroksisiklofosfamid, mustard fosforamid, dan akrolein. Induk obat dan metabolitnya adalah dieliminasi secara eksklusif dalam urin. Waktu paruh eliminasi agen ini berkisar antara 4-6 jam.



Gambar. Evaluasi histopatologi infiltrasi limfosit pada kanker payudara

2.6 Hipotesis

Terdapat hubungan Tumor Infiltrating Limfosit (TILs) dengan respon klinis kemoterapi Neoadjuvant pada kanker payudara.

.