BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan kanker paling sering dijumpai pada wanita dan menjadi urutan kedua sebagai penyebab kematian terkait kanker setelah kanker paru, dengan kasus baru di Amerika Serikat sebesar 264.121 kasus dilaporkan di kalangan wanita, 42.280 wanita di antaranya meninggal, untuk setiap 100.000 wanita, 130 kasus baru dan 19 wanita meninggal.[1] Penyakit ini menjadi masalah kesehatan yang cenderung terus meningkat setiap tahunnya.[2] Kanker Payudara merupakan kanker terbanyak di Indonesia hingga tahun 2020 dengan jumlah penderita 65 ribu jiwa, 22. 430 jiwa di antaranya meninggal.[3]

Penelitian di RS Ibnu Sina Makassar tahun 2019 memaparkan bahwa terjadi peningkatan dua kali lipat dari 70,8% pasien dengan diagnosis kanker payudara, dengan rata-rata usia 45-65 tahun, dengan jenis kelamin yang didominasi perempuan, namun pada penelitian ini terdapat 1,1% laki-laki, sedangkan pada penelitian ini terdapat 1,1% laki-laki. Jumlah kematian tertinggi terjadi pada tahun 2018 sebanyak 12 kasus (60,0%).[4]

Infiltrasi sel limfosit T pada jaringan tumor merupakan prognosis yang baik pada penderita kanker. Tumour infiltrating lymphocyte (TIL) adalah fenotip dari limfosit T CD4+ dan limfosit T CD8+ yang menginfiltrasi tumor. TIL dapat memberikan efek yang menguntungkan sekaligus juga efek yang merugikan pada karsinoma payudara. Terdapat tiga subtipe limfosit T yang menginfiltrasi tumor yaitu limfosit T-helper (Th), T-citotoxic (Tc) dan T-regulator (Treg).[5]

Peranan limfosit Th dalam imunitas tumor dapat dibagi menjadi tiga fase, yaitu fase induksi awal, fase mempertahankan respon Tc sebagai efektor dan fase pembentukan memori. Limfosit Th akan mensekresikan sitokin yang dapat [illegible]ng sel tumor untuk meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I [illegible] akan lebih mengoptimalkan fungsi sitotoksisitas limfosit Tc yang [illegible]ai peran paling dominan dalam sitolitik sel tumor. Limfosit Treg secara [illegible]ensupresi respon antitumor dari limfosit Tc dan sel imunitas lainnya

Optimized using
trial version
www.balesio.com

sehingga mempermudah perkembangan tumor. Karsinoma payudara, limfosit Treg berpengaruh pada subtipe kankernya.[5]

Limfosit T CD4+ berperan sebagai antitumor dengan memproduksi berbagai sitokin yang diperlukan oleh limfosit Tc. Beberapa tumor yang antigennya diekspresikan bersama dengan MHC kelas II dapat mengaktivasi limfosit T CD4+ spesifik tumor secara langsung. Mekanisme utamanya adalah melalui antigen presenting cells (APC) yang mengekspresikan molekul MHC kelas II, memproses dan mempresentasikan protein yang berasal dari sel-sel tumor yang mati kepada limfosit T CD4+, sehingga terjadi aktivasi sel-sel tersebut. Limfosit T CD4+ juga berperan dalam mempertahankan subpopulasi limfosit T CD8+ dalam sirkulasi sebagai sel memori dan memperkuat respon limfosit T CD8+ sebagai efektor jika terjadi paparan ulang dari antigen tumor. Selain limfosit T CD4+ dan T CD8+, di dalam lingkungan mikro tumor juga terdapat populasi limfosit Treg CD4+CD25+ dapat memberikan efek down- regulasi dari limfosit T CD8+.[5]

Selain mempresentasikan antigen tumor kepada limfosit T CD4+, APC juga mempresentasikan antigen tumor ke limfosit T CD8+. Limfosit T CD4+ juga berperan dalam mempertahankan subpopulasi limfosit T CD8+ dalam sirkulasi sebagai sel memori dan memperkuat respon limfosit T CD8+ sebagai efektor jika terjadi paparan ulang dari antigen tumor. Selain limfosit T CD4+ dan T CD8+, di dalam lingkungan mikro tumor juga terdapat populasi limfosit Treg CD4+CD25+ dapat memberikan efek down-regulasi dari limfosit T CD8+.[5]

Peranan penting dari limfosit T sebagai efektor dalam imunitas anti-tumor ditunjukkan pertama kali oleh peningkatan jumlahnya. Sebagai contoh, tumor yang diinduksi oleh sinar ultraviolet secara teratur ditolak oleh tikus normal, namun akan tumbuh secara progresif pada keadaan tidak adanya limfosit T. Pemanfaatan transfer adaptif secara in vitro pada kombinasi TIL dengan kemoterapi dalam uji klinis menunjukkan tingkat respons positif sebesar 50% pada pasien dengan dengan stadium akhir yang agresif. Secara in vitro Tc yang membunuh sel target dapat diisolasi setelah injeksi dengan antigen sel-sel tumor atau dapat juga secara ex vivo pada kultur limfosit selama tujuh hari.[5]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Pada karsinoma payudara, infiltrasi limfosit berhubungan dengan gambaran klinis yang baik terutama pada tumor yang berproli- ferasi cepat. Limfosit T CD8+ dan Th1 CD4+ merupakan limfosit antitumor yang utama melalui produksi IFNɣ. IL-6, TNF dan IL-23 yang diproduksi oleh tumor-associated macrophages (TAM) atau myeloid-derived suppresive cells (MDSC) dianggap dapat memicu pertumbuhan dan perkembangan tumor. Peranan ini dilakukan oleh subset TIL seperti Treg CD4+, Treg CD25+, Treg FOXP3+ dan Th17. Hal ini belum dipahami secara jelas, namun sel-sel ini terlihat mempu- nyai fungsi supresi terhadap sel efektor terma- suk Tc CD4+, Tc CD8+, sel NK dan limfosit B. Aktivitas dari limfosit Treg tersebut dapat memicu perkembangan sel kanker dengan memberikan proteksi kepada sel tumor terhadap sistem imun bawaan maupun didapat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa infiltrasi tumor oleh limfosit T efektor berhubungan dengan prognosis yang baik, sedangkan peningkatan jumlah Treg berhubungan dengan progresivitas dari berbagai jenis keganasan.[5]

Untuk mencapai pengukuran kuantitatif TIL, beberapa laboratorium penelitian menggunakan pemilahan aliran. Namun, kuantifikasi aliran sitometrik menggunakan penanda permukaan spesifik sel T secara teknis merupakan hal menantang dalam tumor padat. Metode yang digunakan untuk memisahkan tumor padat menjadi satu suspensi sel memanfaatkan gangguan mekanis diikuti dengan pengobatan dengan nuklease dan protease, tetapi ini dapat menghasilkan hasil seluler yang rendah. Terlebih lagi ekspresi penanda permukaan tumor secara inheren heterogen antara pasien, mencegah standarisasi pengukuran TIL berbasis ekspresi CD3. Karena pentingnya TIL mendapatkan apresiasi, terutama mengingat potensi utilitasnya untuk prognostik kanker dan perannya dalam respon imunoterapi, teknologi baru untuk mengukur TIL secara kuantitatif diperlukan. Untungnya, sel imun adaptif memiliki penanda molekuler yang dapat dimanfaatkan untuk pengukuran langsung.[6]

IL dapat membantu sebagai parameter tambahan dalam hal ini. Biopsi inti
i kanker payudara adalah alat yang sangat baik untuk menguji penanda

Optimized using
trial version
www.balesio.com

potensial prognostik dan prediktif menggunakan metode berbasis FFPE dalam pengaturan neoadjuvant.[7]

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka pada penelitian ini, akan dilakukan pengukuran profil ekspresi tumor infiltrating lymphocytes pada pasien kanker payudara di RS Wahidin Sudirohusodo.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah "Bagaimana gambaran ekspresi tumor infiltrating lymphocytes pada pasien kanker payudara khususnya di RS Wahidin Sudirohusodo?

C. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui gambaran ekspresi tumor infiltrating lymphocytes pada pasien kanker payudara di RS Wahidin Sudirohusodo.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Praktis

   Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang profil ekspresi tumor infiltrating lymphocytes pada pasien kanker payudara.

2. Manfaat Teoritis

   Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan penelitian yang menggunakan variable tumor infiltrating lymphocytes dan kanker payudara.

3. Manfaat Klinis

   Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pengambilan keputusan klinis untuk penggunaan obat-obatan pada kasus kanker payudara beserta indikator klinis yang akan dievaluasi.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Teori Kanker Payudara

1. Definisi

Kanker adalah sekelompok penyakit yang menyebabkan sel-sel di dalam tubuh berubah dan tumbuh tak terkendali. Sebagian besar jenis sel kanker akhirnya membentuk benjolan atau massa yang disebut tumor, dan dinamai sesuai dengan bagian tubuh dimana rumor berasal, sebagian besar kanker payudara dimulai di bagian jaringan payudara yang terdiri dari kelenjar susu, yang disebut lobulus dan saluran yang menghubungkan lobulus ke puting. Sisa payudara terdiri jaringan lemak, ikat dan limfatik.[8]

Kanker merupakan penyakit tidak menular yang memiliki ciri-ciri klinis berupa benjolan yang makin membesar oleh karena pertumbuhan sel secara abnormal dan tidak terkendali yang dapat merusak jaringan ekitarnya dan menyebar ke tempat yang jauh dari asalnya.[9] Berdasarkan definisi kanker di atas maka kanker payudara dapat didefinisikan sebagai keadaan sel penyusun jaringan payudara yang telah kehilangan kemampuan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga terjadi proliferasi sel secara cepat dan tak terkendali.[10] Pada INFODATIN (2016) mendefinisikan kanker payudara sebagai tumor ganas yang tersusun dari sel-sel payudara yang tumbuh dan berkembang secara tak terkendali sehingga dapat menyebar diantara jaringan atau organ di dekat payudara atau ke bagian organ lain. Hingga saat ini kanker payudara masih menjadi jenis kanker paling sering terjadi pada wanita di negara berkembang dan menjadi penyebab kematian wanita ke-2 di Amerika Serikat.[11]

Data GLOBOCAN (2012) menunjukkan kanker payudara menjadi urutan kelima sebagai penyebab kematian akibat kanker secara keseluruhan (522.000 kematian) dan sementara itu menjadi penyebab kematian tersering pada populasi wanita di negara yang kurang berkembang (324.000 kematian).

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Pada data GLOBOCAN (2018) menunjukkan bahwa terdapat 2.088.849 kasus baru kanker payudara di dunia pada semua umur dan jenis kelamin dengan angka kematian sebesar 626.679 jiwa , sedangkan di asia tenggara tercatat 137.514 kasus kanker payudara dengan angka kematian sebesar 50.935 jiwa. Menurut INFODATIN, (2016) di Indonesia, kejadian kanker payudara mengalami peningkatan pada 2013 dengan prevalensi tertinggi adalah Provinsi Jawa Tengah 11.511 dan Jawa Timur 9.688.

B. *Tumor Infiltrating Lymphocytes*

1. Definisi

Tumor infiltrating lymphocyte (TIL) adalah fenotip dari limfosit T CD4+ dan limfosit T CD8+ yang menginfiltrasi tumor. TIL dapat memberikan efek yang menguntungkan sekaligus juga efek yang merugikan pada karsinoma payudara. Terdapat tiga subtipe limfosit T yang menginfiltrasi tumor yaitu limfosit T-helper (Th), T-citotoxic (Tc) dan T-regulator (Treg) [5]. TILs adalah biomarker prognostik yang kuat pada beberapa subtipe kanker payudara pada tahap awal, kuantitas TIL telah terbukti dapat memprediksi manfaat dari agen yang menargetkan PD-1/PD-L1 dalam pengaturan metastasis.[12]

2. Epidemiologi

Setiap 10% peningkatan TIL secara signifikan meningkatkan OS dalam human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) dan tumor payudara triple-negatif (TN) tetapi tidak pada subtipe tumor luminal. Hal ini juga terkait dengan peningkatan tingkat pCR pada kanker payudara.TIL tingkat tinggi terkait secara signifikan dengan tingkat pCR yang lebih tinggi daripada TIL tingkat rendah. HER2 yang diamplifikasi dan fenotipe TN pada kanker payudara secara signifikan mengekspresikan lebih banyak TIL tingkat tinggi daripada subtipe tumor luminal, meskipun presentasi antara keduanya tidak berbeda secara signifikan.[13]

Patomekanisme

Mekanisme Aktivasi Limfosit T Infiltratif Tumor

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Sel yang mengandung antigen tumor akan mengekspresikan antigennya bersama molekul MHC kelas I membentuk kompleks melalui reseptor limfosit T (TCR) dan limfosit T CD8+. Limfosit T CD8+ menjadi aktif sebagai efektor, dikenal dengan limfosit Tc berfungsi menghancurkan sel tumor. Sebagian kecil sel tumor juga mengekspresikan antigen tumor bersama molekul MHC kelas II, sehingga dapat dikenali dan membentuk kompleks dengan limfosit T CD4+ menjadi limfosit T CD4+ yang aktif (limfosit Th). Limfosit Th akan mensekresikan limfokin interferon gamma (IFNɣ) dan tumor necrosis factor-alfa (TNFα). Kedua limfokin tersebut akan merangsang sel tumor untuk meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I, sehingga akan lebih mengoptimalkan fungsi sitotoksisitas dari limfosit Tc. Konsep ini diaplikasikan dalam pengobatan tumor menggunakan TIL, yaitu sel-sel mononuklear yang menginfiltrasi menuju ke sekitar jaringan tumor padat karena adanya reaksi inflamasi. TIL tersebut diperbanyak secara kultur in vitro dalam penambahan interleukin (IL) 2.[5]

Sebagian besar sel efektor yang berperan dalam mekanisme antitumor adalah limfosit T CD8+, yang berperan dalam membunuh sel yang terinfeksi virus atau sel alogenik. Limfosit Tc dapat melakukan fungsi surveilans dengan mengenal dan membunuh sel-sel potensial ganas yang mengekspresikan peptida yang berasal dari protein seluler mutan atau protein virus onkogenik yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas I. Stimulasi respon Tc yang merupakan cara pendekatan terapi antitumor yang prospektif. [5]

Tumor berkembang di bawah pengaruh lingkungan mikro yang terdiri dari berbagai jenis sel, termasuk sel-sel imunitas, fibroblas, sel endotel pembuluh darah dan produk-produknya (sitokin, kemokin dan metabolit). Sistem kekebalan bawaan yang dipicu dan dimediasi oleh berbagai jenis sel, termasuk granulosit, makro- fag, sel dendritik (DCs), sel K, sel-sel NKT, limfosit T γδ, dengan cepat mengenali induksi molekul-olekul yang diekspresikan oleh sel-sel tumor melalui reseptor germline.

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Setelah respon imun bawaan ini berespon, sel-sel tumor merangsang sistem kekebalan adaptif dengan mengaktifkan sel spesifik antigen yang terutama terdiri atasi limfosit T.[5]

b. Peranan TIL Pada Tumor

Populasi limfosit T matur terbentuk dari ekspresi limfosit T αß, mengekspresikan CD4 atau CD8, dan TCR CD4-/CD8-γδ. Fungsi limfosit T CD4+ dan CD8+ dipicu oleh ekspresi ko-reseptor (CD4 atau CD8) yang mempunyai ligan domain ß2 dari molekul MHC kelas II dan domain α3 molekul MHC kelas I. TCR αß pada limfosit T CD8+ spesifik untuk mengenali antigen yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas I, sedangkan TCR αß dari limfosit T CD4+ spesifik untuk antigen yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas II.[5]

Berbagai studi juga menunjukkan adanya peningkatan jumlah limfosit Treg secara signifikan dalam darah perifer, sumsum tulang, tumor draining lymph nodes pada tikus dan manusia yang menderita kanker, baik pada kanker hematologi maupun kanker jaringan padat termasuk kanker payudara, kolorektal, esofagus, gaster, hepatoseluler, paru, melano- ma, ovarium dan pankreas. Treg terlihat berperan dalam memicu progresifitas tumor. Jumlah Treg FOXP3+ pada tumor juga terlihat mempunyai korelasi dengan prognosis yang buruk.[14]

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh mutasi multipel pada berbagai jenis sel. Terdapat perbedaan dalam subset limfosit T yang dibutuhkan dalam mediasi penolakan tumor. Subset yang mempunyai peranan penting adalah limfosit T CD8+. Sebagian besar tumor positif untuk MHC kelas I, tapi negatif untuk MHC kelas II dan Tc yang mampu menginduksi tumor-killing langsung dikenali oleh antigen peptida, yang dipresentasi oleh molekul tumor MHC kelas I.[5]

Karsinoma payudara merupakan keganasan kompleks dan ɛterogen. Klasifikasi karsinoma payudara meningkat signifikan dalam ɛberapa tahun terakhir dengan berkembangnya pengetahuan ekspresi gen. ıat ini diidentifikasi tiga subset yang berhubungan dengan klinis dan

Optimized using
trial version
www.balesio.com

terapi spesifik pada karsinoma payudara yaitu human epider- mal growth factor receptor 2 (HER2), reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR). Sinyal imunitas yang tinggi dihubungkan dengan perbaikan prognosis pasien dalam berbagai kanker, termasuk subtipe karsinoma payudara, dengan korelasi terkuat diamati pada subtipe ER- dan subtipe HER2+. Meskipun tidak ada konsensus pada subset sel imunitas yang secara konsisten menjadi mediator dalam efek perbaikan prognosis tersebut, namun hubungan penting antara respon imun antitumor dan hasil klinis positif jangka panjang telah banyak diteliti dan dilaporkan.[5]

Infiltrasi sel inflamasi pada tumor berkontribusi terhadap invasi, pertumbuhan, dan metastasis tumor serta kondisi klinis pasien baik berefek menguntungkan maupun merugikan. Positivitas limfosit T CD8+ mempunyai nilai prognosis independen yang menguntungkan pada karsinoma payudara dari segi ukuran tumor, stadium dan grade tumor, invasi vaskular dan status HER2. Infiltrasi leukosit ke dalam tumor diketahui sebagai salah satu penanda perkembangan tumor yang dihubungkan dengan keterlibatan sistem imun yang mengontrol dan mengeliminasi sel tumor.[5]

Krell et al. melakukan penelitian untuk melihat apakah terdapat perbedaan klinis dari TIL pada subtipe karsinoma payudara. Hasilnya adalah bahwa pada karsinoma payudara tipe duktal dan lobular terdapat infiltrasi limfosit dari subpopulasi yang berbeda. Pada karsinoma payudara tipe duktal terlihat peningkatan limfosit CD4+ dan FOXP3+, yang secara umum dihu- bungkan dengan gambaran histologis yang agresif (seperti gambaran high grade dan status ER-). Berbeda dengan infiltrasi limfosit pada karsinoma payudara tipe lobular, terlihat tidak berhubungan dengan parameter kliniko- patologis manapun. Hal yang menarik adalah bahwa tidak terdapat hubungan yang mutlak antara prognosis dengan jumlah TIL pada subtipe histologis, di mana rasio FOXP3+ dan CD4+ yang temukan lebih tinggi pada karsinoma duktal ternyata merupakan variabel dependen prognosis yang baik. Pada kedua subtipe karsinoma payudara

Optimized using
trial version
www.balesio.com

ditemukan jumlah limfosit IL17 yang rendah. Pada penelitian ini juga disebutkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara TIL yang ditemukan pada tumor dan jaringan stroma.[15]

c. Peranan Limfosit T CD4+

Limfosit T CD4+ adalah bagian integral dari kekebalan adaptif. Fungsi utama limfosit T CD4+ dalam sistem imun secara konsisten ditunjukkan oleh hewan percobaan yang diberi vaksin yang melibatkan deplesi antibodi-mediated cell T CD4+, atau dengan penekanan CD4+ pada tikus. Limfosit T CD4+ spesifik tumor dapat mengenali tumor antigen di mana terlihat limfosit T bermigrasi ke arah sisi tumor [16]. Jumlah limfosit T CD4+ mempunyai peranan yang sangat penting untuk ekspansi yang efisien dan juga dapat menimbulkan akumulasi yang persisten dari sel-sel kekebalan antigen khusus. Akumulasi limfosit T CD4+ dalam lingkungan mikro tumor selama perkembangan tumor diperkirakan juga dapat menghalangi fungsi limfosit T CD8+ efektor sehingga dapat menimbulkan komplikasi. Hal ini diduga karena limfosit T CD4+ mempu- nyai dua bentuk diferensiasi yaitu menjadi subtipe limfosit T helper dan limfosit T CD4+ regulator.[5]

Limfosit T CD4+ telah terbukti dapat menekan beberapa jenis tumor tanpa limfosit T CD8, tetapi untuk efektifnya efek antitumor diperlukan adanya kedua jenis limfosit T tersebut. Hal ini disebabkan karena sebagian besar sel-sel tumor mengekspresikan molekul MHC kelas I, namun tidak mengekspresikan molekul MHC kelas II, sehingga membatasi pengenalan oleh limfosit T CD4+. Selain itu, mekanisme efektor dominan pada imunitas tumor adalah lisis langsung pada sel tumor oleh limfosit T CD8+. Peran limfosit T CD4+ sebagai antitumor lebih sering untuk membantu fungsi efektor limfosit T CD8+.[5]

Limfosit T CD4+ telah terbukti dapat menekan beberapa jenis
mor tanpa limfosit T CD8, tetapi untuk efektifnya efek antitumor
perlukan adanya kedua jenis limfosit T tersebut. Hal ini disebabkan
ırena sebagian besar sel-sel tumor mengekspresikan molekul MHC kelas

Optimized using
trial version
www.balesio.com

I, namun tidak mengekspresikan molekul MHC kelas II, sehingga membatasi pengenalan oleh limfosit T CD4+. Selain itu, mekanisme efektor dominan pada imunitas tumor adalah lisis langsung pada sel tumor oleh limfosit T CD8+. Peran limfosit T CD4+ sebagai antitumor lebih sering untuk membantu fungsi efektor limfosit T CD8+. Peranan limfosit T CD4+ dalam imunitas tumor dapat dibagi menjadi tiga fase, yaitu fase induksi awal, fase membantu mempertahankan respon Tc sebagai efektor dan fase pembentukan memori.[5]

1) Limfosit T CD4+ membantu aktivasi limfosit T sitotoksik

Limfosit T helper CD4+ mempunyai peranan penting pada respon imun awal, diantaranya peranan dalam mengaktivasi APC, yang meng-ekspresikan molekul kostimulator seperti ICAM- 1, CD80 dan CD86, atau untuk mensekresi sitokin termasuk IL12.7 Limfosit Th dalam fase inisiasi tergantung pada interaksi antara ligan CD40 (CD40L) yang diekspresikan oleh limfosit T CD4+ dan CD40 pada APC. Interaksi CD40- CD40L mempunyai peranan penting dalam pem- bentukan imunitas antitumor yang diperantarai oleh limfosit T. Pada keadaan tidak terdapatnya limfosit T CD4+ dalam sistem imun, aktivasi sel dendritik secara langsung oleh virus yang mem- berikan sinyal inflamasi yang optimal. Penelitian Workers et al. menunjukkan bahwa injeksi MHC kelas I pada sel-sel tumor tanpa tikus yang MHC kelas II-nya telah ditekan tetap menunjukkan tahap inisiasi awal walaupun efektivitasnya menurun. Hal ini diduga terjadi karena sel dendritik diaktifkan oleh komponen selular yang dilepaskan selama apoptosis sel tumor, yang dapat berfungsi sebagai adjuvan.[16]

Pada keadaan di mana tidak terdapat limfosit CD4+, walaupun kadar antigen ditingkatkan, tetap dibutuhkan faktor-faktor lain untuk induksi limfosit T. Limfosit T CD4 tidak mutlak dibutuhkan pada kondisi adanya kelenjar-kelenjar limfe yang utuh, namun pada keadaan terjadinya kerusakan kerusakan limfe, limfosit T CD4+ tetap dibutuh-kan untuk proliferasi limfosit T CD8+ naif. Limfosit T CD4+

Optimized using
trial version
www.balesio.com

dibutuhkan untuk fase inisiasi jika sel dendritik tidak aktif karena adanya meka- nisme lain yang menonaktifkannya. Sel dendritik membutuhkan aktivasi oleh limfosit T CD4+ untuk dapat menginduksi dan mengaktivasi limfosit T CD8 ori.[5]

2) Limfosit T CD4+ membantu memperta- hankan respon Tc

Pada beberapa jenis tumor tetap diperlukan adanya limfosit T CD4+. Penelitian pada tikus, di mana limfosit T CD4+ dan ekspresi MHC kelas II ditekan, maka metastasis sistemik tidak dapat diatasi. Oleh karena itu, pada tumor matur jumlah limfosit T CD4 mempunyai peranan penting untuk memberikan respon efektor.[5]

3) Limfosit T CD4+ mempertahankan respon memori limfosit T CD8+

Limfosit T CD4+ sangat diperlukan untuk respon Tc memori yang utuh. Beberapa studi menunjukkan bahwa limfosit T CD4+ dibutuhkan untuk memprogram limfosit T CD8 untuk berdiferen- siasi menjadi sel momori jangka panjang. Limfosit T CD4+ mempunyai peran penting bukan hanya pada tahap priming dari Tc namun dibutuhkan pada tahap lanjut yaitu memperta- hankan limfosit T CD8+. Limfosit T CD4+ hanya dibutuhkan dalam memprogram limfosit T CD8+ pada saat terpapar antigen. Pada saat sudah terjadi diferensiasi limfosit T CD8+ menjadi sel memori jangka panjang, maka limfosit T CD4+ sudah tidak diperlukan lagi, bahkan juga dalam fungsi reaktivasi.[5]

Penelitian Gu-Tantrien et al. menunjuk- kan bahwa limfosit T CD8+ berperan sebagai komponen utama dari imunitas antitumor, yaitu karsinoma payudara dengan tingkat infiltrasi limfosit T CD8+ yang lebih tinggi mempunyai kesintasan yang lebih baik. Limfosit T CD8+ sering gagal untuk berfungsi maksimal dalam imunitas antitumor jika jumlah limfosit T CD4+ tidak mencukupi.[17]

IFNɣ yang diproduksi oleh limfosit Th1 CD4+, limfosit T CD8+, sel dendrit matur, sel NK, makrofag M1 dan sel-sel NKT tipe 1 dapat menghasilkan respon antitumor yang efektif. Limfosit Th2 CD4+ dan NKT tipe 2 bekerjasama dengan Tregs CD4+, sel myeloid, sel dendritik

Optimized using
trial version
www.balesio.com

matur, atau makrofag M2 menekan kekebalan antitumor dan juga dapat memicu perkembangan tumor. Berbagai subset limfosit Th CD4+ memiliki fungsi penting baik terhadap protumor maupun imunitas antitumor. Limfosit Th1 yang memproduksi IFNɣ sering dikaitkan dengan respon imun antitumor. Beberapa aspek keberadaan limfosit T CD4+ yang fundamental, antara lain adalah:[17]

a) Ekspresi yang lebih tinggi dari limfosit T helper folikuler (Tfh), Th1 dan marker aktivasi limfosit T meningkatkan respon terhadap tumor.
b) Peranan TIL CD4 pada tumor dipengaruhi oleh aktivasi dan supresi.
c) Tumor dimediasi jalur supresi TCR/CD3. Ekspresi faktor-faktor transkripsi imunitas diregulasi dan dibatasi oleh jumlah sitokin/ kemokin yang diproduksi oleh TIL
d) Karsinoma payudara dengan infiltrat sel imun umumnya merupakan limfosit Tfh yang menghasilkan CXCL13

Ekspresi limfosit Tfh gen 8 yang mencakup gen CXCL13 berhubungan dengan respon yang lebih baik dalam kemoterapi prabedah dan mempunyai disease free survival pada pasien karsinoma payudara yang tidak diobati secara sistemik.[17] Respon limfosit T CD4+ dapat dibagi menjadi beberapa jenis tergantung pada profil sitokinnya. Keseimbangan antara sitokin Th1 dan Th2 berpengaruh pada respon imun yang dihasilkan. Limfosit Th1 CD4 mensekresikan sitokin tipe I, seperti IFN-ɣ, TNF-α, yang merangsang respon limfosit T CD8 melalui aktivasi pengenalan sel antigen.[16] Limfosit Th2 CD4 mensekresikan sitokin tipe II, seperti IL-4, IL-5 dan IL-13 yang berfungsi dalam aktivasi APC dan meningkatkan respon imunitas humoral. Subset limfosit T CD4 lainnya adalah Th17, yang berhubungan dengan peradangan jaringan terkait dengan respon autoimun.[18]

Optimized using
trial version
www.balesio.com

Sitokin IFN-ɣ mempunyai efek positif terhadap presentasi dan respon antigen dalam mengontrol MHC kelas I dan II, sehingga respon Th1 umumnya berkorelasi lebih baik dengan respon seluler limfosit Tc. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa respon limfosit Th1 sangat penting dalam imunitas antitumor, sedangkan sitokin dari Th2 mempunyai efek down-regulasi dalam imunitas antitumor. Konsep deviasi kekebalan tubuh, yaitu pergeseran dari profil sitokin Th1 ke Th2, diperkirakan menjadi salah satu kontributor utama kegagalan imunitas tumor yang diperantarai limfosit T. Deviasi produksi sitokin limfosit Th2 berkontribusi terhadap progresivitas kanker. Hal yang sebaliknya juga dapat terjadi, yaitu rangsangan imun untuk pengubahan Th2 ke Th1 terlihat mempunyai efek antitumor yang baik.[16]

Klon limfosit Th2 telah menunjukkan menunjukkan aktivitas antitumor yang kuat secara in vivo. Mekanisme limfosit Th2 dalam menghancurkan tumor diperkirakan dimediasi oleh aktivasi sel kekebalan bawaan seperti eosinofil dan makrofag dengan aktivitas limfosit Th2 CD4+ yang mensekresi superoksida dan nitrat oksida. Meskipun kekebalan antitumor secara efektif dimediasi melalui respon limfosit Th1 dengan memicu sitolitik langsung oleh limfosit Tc, namun mekanisme ini terlihat mengacu pada keseimbangan antara limfosit Th1 dan Th2.[16]

Aktivitas limfosit Th 17 terdeteksi pada karsinoma payudara tipe duktal maupun lobular yaitu ditemukan adanya produksi IL17 pada kedua subtipe tumor tersebut.[19] Limfosit Th17 diketahui memiliki efek protumorigenik dan juga efek antitumorigenik. Efek protumorigenik Th. sel tergantung pada kapasitasnya untuk meningkatkan angiogenesis melalui induksi berbagai macam faktor angiogenik, seperti vasculo- endotelial growth factor (VEGF) dan untuk mengaktifkan faktor transkripsi mempromosikan tumor, seperti Stat3. Limfosit Th17 juga dapat memicu tumorigenesis dengan

Optimized using
trial version
www.balesio.com

merekrut sel-sel inflamasi, seperti neutrofil, melalui produksi dan pelepasan sitokin pro-inflamasi dan kemokin. Sebaliknya, limfosit Th17 dapat dikonversi ke Th1 yang menghasilkan IFNɣ yang menjadi mediator respon penolakan tumor. Selain itu, limfosit Th17 dapat menimbulkan inflamasi protektif yang memicu pengaktifan limfosit T CD8+ spesifik tumor.[18]

1. Peranan Limfosit TCD 8+

Limfosit T CD8+ mempunyai peranan dominan dalam melisiskan sel tumor pada tahap efektor. Penelitian William et al. menunjukkan hubungan independen yang kuat antara infiltrasi tumor oleh limfosit T CD8+ dengan kesintasan lima tahun dari pasien dengan melanoma, karsinoma sel Merkel dan karsinoma kolorektal sebesar 100%. Pada pasien dengan kadar limfosit T CD8+ yang rendah, angka kesintasan lima tahunnya adalah 60%, namun hal ini belum dapat dibuktikan pada limfoma Hodgkin dan limfoma sel T anaplastik.[20]

Limfosit T CD8+ berasal dari fenotip memori sentral diketahui mempunyai imunitas antitumor yang sangat baik. Meskipun tumor sering mengekspresikan antigen yang dapat dikenali oleh TIL, namun tumor diketahui memi- liki banyak mekanisme yang berbeda untuk lolos dari pengenalan imun. Sebagai contoh, sel-sel tumor dapat memberikan efek down-regulasi pada berbagai molekul target, seperti molekul MHC dan terkait antigen tumor itu sendiri, atau menghasilkan lingkungan supresi lokal yang mempengaruhi aktivitas infiltrasi sel imun. Sel tumor dapat memproduksi sitokin inhibitor, seperti IL-10 dan transforming growth factor-ß (TGF-ß), dan metabolit inhibitor, seperti ekstraseluler adenosin dan prostaglandin E2, baik secara langsung ataupun tidak langsung melalui stimulasi dari sel-sel imun lain.[18]

Sebagian besar tumor positif untuk MHC kelas I tapi negatif untuk MHC kelas II dan Tc yang mampu memicu tumor killing melalui pengenalan langsung dari peptida antigen yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas I. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa imuni-

Optimized using
trial version
www.balesio.com

sasi, menggunakan adjuvan atau DC dengan peptida murni tumor, dapat mengakibatkan kekebalan antitumor produktif yang dibatasi oleh MHC kelas I. Hal ini menunjukkan bahwa limfosit T CD8 dalam respon imun antitumor tumor merupakan salah satu subset utama dari limfosit T yang konstruktif terhadap respon antitumor yang efektif.7 Pasien dengan densitas limfosit T CD8+ yang lebih besar menunjukkan peningkatan bebas penyakit dan angka kesin- tasan yang lebih baik.[18]

TIL dapat menimbulkan efek sitolitik antigen tumor secara langsung maupun tidak langsung melalui pelepasan sitokin seperti IFNγ, TNFα dan granulocyte colonystimulating factor (GM-CSF). Limfosit T CD8+ hanya mensekresikan GM-CSF namun tidak mensekresikan TNFα. Pada karsinoma payudara, limfosit T CD4+ dan limfosit T CD8+ ditemukan pada semua tumor primer. Infiltrat dapat berubah dari bentuk yang dominan limfosit T CD4+ menjadi bentuk yang dominan limfosit T CD8+. Georgiannos et al. menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan hanya ditemukan pada tumor ER+, tapi tidak terlihat pada PR+.[21,22].

Efek antitumour diperantarai oleh induksi respon limfosit T CD8+ terhadap antigen spesifik. Gangguan imunitas seluler dapat dikaitkan dengan supresi dari perbandingan jumlah CD4 dan CD8.4 Aktivasi TIL dapat dirusak oleh sitokin penghambat, meningkatnya reaksi limfosit Treg, perubahan molekul MHC sel tumor dan penyimpangan ekspresi Fas ligand.[21,22] TIL dapat menghasilkan faktor pertumbuhan endotel vaskuler (VEGF) dan faktor pertumbuhan dasar fibroblas, yang dapat menginduksi limfangiogenesis dan angiogenesis dan akibatnya dapat menimbulkan penyebaran sel-sel kanker melalui sirkulasi limfatik ke KGB regional.[21]

2. Peranan Limfosit T Regulator

Limfosit Tregs adalah subset limfosit CD4+ yang berfungsi untuk supresi respon imun.14,19 Sel ini berfungsi mencegah penyakit autoimun, namun data penelitian pada tikus, limfosit Treg terlihat

Optimized using
trial version
www.balesio.com

berkontribusi perkembangan kanker dengan menghambat respon antitumor. Pada pertum- buhan tumor, Treg terakumulasi dalam darah dan organ limfoid. Peran inhibisi dari Treg terhadap respon limfosit T efektor bersifat lokal pada sisi tumor.19 Peran negatif dari Treg pada kanker ini sulit untuk diverifikasi karena marker dari limfosit Treg pada manusia masih sangat sedikit, demikian pula mekanisme fungsi supresifnya yang masih belum dapat dipahami dengan baik. Salah satu marker untuk mengidentifikasi limfosit Treg adalah CD3 namun CD3 bersifat pan lymphocite T marker (diekspresikan oleh limfosit Th, Tc dan Treg).[23,24]

Limfosit T autoreaktif yang bermigrasi ke perifer tumor dikontrol oleh sejumlah mekanisme perifer termasuk induksi limfosit Treg. Limfosit Treg CD4+ merupakan salah satu fenotip dari populasi yang berbeda, yang mempunyai profil sekresi sitokin dan mekanisme supresi. Limfosit Treg alami mempunyai kemampuan untuk menekan aktivasi limfosit T pada cell-contact- dependent, IL-10-independent dan TGF-ß- independent. Keberadaan limfosit Treg CD4+ ditandai dengan ekspresi reseptor rantai α IL-2 (CD25) dan yang terdapat sekitar 5-10% pada CD4+ perifer individu sehat.[25]

4. Pemeriksaan Diagnostik

Saat ini, tes imunohistokimia (IHC) antibodi anti-CD3 merupakan metode paling umum yang digunakan untuk mengukur TIL. Namun, interpretasi data bergantung pada operator dan laboran dan hanya mewakili penampang dua dimensi kecil dari tumor. Akibatnya, tes IHC untuk TIL kurang terstandarisasi dan bersifat kualitatif [6].

Sel T memiliki gen penataan ulang di lokus reseptor sel T. Urutan nukleotida mengkodekan daerah TCR dihasilkan oleh penataan ulang somatik dari variabel V, D, dan J. Keberadaan segmen gen V, D, dan J DNA germline memungkinkan keragaman kombinatorial substansial komposisi reseptor, dan keragaman reseptor meningkat dengan penghapusan nukleotida, berdekatan dengan urutan sinyal rekombinasi

Optimized using
trial version
www.balesio.com

dari segmen V, D, dan J, serta penyisipan nukleotida di sambungan Vβ-Dβ, Dβ-Jβ, dan Vα−Jα.[6]

Para peneliti telah mengembangkan QuanTILfy untuk mengukur jumlah limfosit T dan menilai klonalitas dalam jaringan menggunakan teknologi droplet digital PCR (ddPCR). Partisi sampel besar-besaran adalah aspek kunci dari teknik ddPCR, dan komponen penting dari uji QuanTILfy. DdPCR melampaui kinerja sebelumnya dengan memperkenalkan implementasi PCR digital, di mana pembuatan puluhan ribu tetesan memungkinkan untuk menghasilkan puluhan ribu titik data, membawa kekuatan analisis statistik yang melekat pada PCR digital ke dalam aplikasi. [6]

5. Pemeriksaan Hispatologi

Diagnosis pasti kanker payudara ditegakkan berdasarkan pemeriksaan biopsi yang dapat memberikan informasi sitologi dan histopatologi. Bahan pemeriksaan dapat diambil dengan berbagai cara yaitu biopsi aspirasi (*fine needle aspiration biopsy*), *needle core biopsy* dengan jarum *Silverman*, biopsi eksisi dan pemeriksaan potong beku pada waktu operasi (*Surgical Biopsy)*. *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) merupakan prosedur diagnostik awal yang

6. Tahap Metastatis (M)

Kategori M untuk kanker payudara M diikuti dengan 0 atau 1 menunjukkan apakah kanker telah menyebar ke organ yang jauh – untuk misalnya paru-paru, hati, atau tulang.

M0: Tidak ada penyebaran jauh ditemukan pada x-ray (atau tes pencitraan lainnya) atau dengan pemeriksaan fisik.

cM0(i+): Sejumlah kecil sel kanker ditemukan dalam darah atau sumsum tulang (hanya ditemukan

dengan tes khusus), atau area kecil penyebaran kanker (tidak lebih besar dari 0,2 mm) ditemukan di

Optimized using
trial version
www.balesio.com

kelenjar getah bening jauh dari ketiak, tulang selangka, atau daerah mammae internal.

M1: Kanker telah menyebar ke organ jauh (paling sering ke tulang, paru-paru, otak, atau hati)

seperti yang terlihat pada tes pencitraan atau pemeriksaan fisik, dan/atau biopsi dari salah satu area ini

membuktikan kanker telah menyebar dan lebih besar dari 0,2 mm.

Contoh menggunakan TNM melihat karena banyak sekali faktor yang masuk ke dalam pengelompokan stadium kanker payudara, ternyata tidak mungkin untuk menggambarkan di sini setiap kombinasi yang mungkin termasuk dalam setiap tahap. Itu banyak kemungkinan kombinasi yang berbeda berarti bahwa dua wanita yang memiliki tahap yang sama kanker payudara mungkin memiliki faktor berbeda yang membentuk stadiumnya.

7. Respon Kemoterapi

Respon kemoterapi merujuk pada sejauh mana tumor kanker merespons pengobatan dengan obat-obatan kemoterapi. Respon ini dapat dikategorikan menjadi beberapa kategori, termasuk: [26]

a. Complete Response (CR): Tidak terdeteksinya tanda-tanda penyakit setelah pengobatan.
b. Partial Response (PR): Pengurangan ukuran tumor yang signifikan, tetapi tidak sepenuhnya hilang.
c. Stable Disease (SD): Tidak ada perubahan signifikan dalam ukuran tumor, baik membesar maupun mengecil.
d. Progressive Disease (PD): Peningkatan ukuran tumor atau munculnya tumor baru setelah pengobatan.

Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi respon kemoterapi

a. Karakteristik Tumor:
   - Jenis Histopatologi: Subtipe kanker payudara, seperti karsinoma ductal invasif atau karsinoma lobular invasif, dapat mempengaruhi sensitivitas terhadap kemoterapi. Misalnya, triple-negative breast cancer (TNBC) sering kali lebih responsif terhadap kemoterapi

Optimized using
trial version
www.balesio.com

dibandingkan dengan subtipe lain.

- Stadium Kanker: Kanker yang terdeteksi pada stadium awal cenderung memiliki respon yang lebih baik terhadap kemoterapi dibandingkan dengan kanker yang sudah metastasis.

b. Faktor Genetik dan Molekuler:
   - Ekspresi Biomarker: Ekspresi protein tertentu, seperti HER2, estrogen receptor (ER), dan progesterone receptor (PR), dapat mempengaruhi respon terhadap terapi. Misalnya, kanker payudara yang HER2-positif mungkin merespons lebih baik terhadap terapi target seperti trastuzumab.
   - Mutasi Genetik: Mutasi dalam gen tertentu, seperti BRCA1 dan BRCA2, dapat mempengaruhi sensitivitas terhadap kemoterapi, terutama obat-obatan yang menargetkan DNA.
c. Faktor Pasien:
   - Kesehatan Umum: Kondisi kesehatan umum pasien, termasuk status gizi dan adanya komorbiditas, dapat mempengaruhi toleransi dan respon terhadap kemoterapi.
   - Usia dan Jenis Kelamin: Respon terhadap kemoterapi dapat bervariasi berdasarkan usia dan jenis kelamin pasien, dengan beberapa penelitian menunjukkan perbedaan dalam toleransi dan efek samping.
d. Regimen Kemoterapi:
   - Jenis Obat: Berbagai obat kemoterapi memiliki mekanisme aksi yang berbeda dan dapat memberikan respon yang berbeda tergantung pada karakteristik tumor.
   - Dosis dan Frekuensi: Dosis dan jadwal pemberian kemoterapi juga dapat mempengaruhi efektivitas pengobatan dan respon tumor

Optimized using
trial version
www.balesio.com

PDF
Optimized using
trial version
www.balesio.com