

**TIDAK TERDAPAT HUBUNGAN NEGATIF *TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES* DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI KARSINOMA INVASIF TIPE TIDAK SPESIFIK PADA PAYUDARA DI RSUP SANGLAH DENPASAR TAHUN 2016**

**Made Agus Cahya Nugraha Koriawan<sup>1</sup>, Anak Agung Ayu Ngurah Susraini<sup>2</sup>, Ni Putu Sriwidyani<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

<sup>2</sup>Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana RSUP Sanglah

Email : cahyangrh@gmail.com

**ABSTRAK**

Karsinoma payudara merupakan karsinoma yang paling umum ditemukan pada wanita di negara maju. Insiden karsinoma payudara pada wanita mengalami peningkatan yaitu sebesar 1,7 juta pada tahun 2012 atau 11,9% dari seluruh insiden kanker di dunia. *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) yang tinggi menunjukkan prognosis tumor menjadi lebih baik. Derajat histopatologi yang tinggi menandakan tumor agresif. Pada derajat histopatologi tinggi juga biasanya juga ditemukan TILs yang rendah. Tujuan dari penelitian ini untuk membuktikan ada hubungan negatif TILs dengan derajat histopatologi karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2016. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif *cross sectional* yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar. Data yang diperoleh berupa data sekunder rekam medis pasien periode Januari 2016 – Desember 2016. Data dianalisis dengan menggunakan program SPSS. Sebanyak 145 kasus karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik, 107 sampel (73,8 %) sebagai TILs rendah, 23 sampel (15,9 %) sebagai TILs sedang dan 15 sampel (10,3 %) sebagai TILs tinggi. Berdasarkan derajat histopatologi terdapat 145 kasus dengan, 14 sampel (9,7 %) sebagai derajat 1, 39 sampel (26,9 %) sebagai derajat 2 dan 92 sampel (64,3 %) sebagai derajat 3. Terdapat hubungan negatif lemah antara ekspresi TILs dengan derajat histopatologi karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik dan tidak bermanna secara statistik ( $p > 0,05$ ). Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekspresi TILs tidak berhubungan secara signifikan dengan derajat histopatologi.

**Kata kunci :** *Tumor Infiltrating Lymphocytes*, karsinoma payudara, derajat histopatologi

**ABSTRACT**

Breast carcinoma is the most common carcinoma found in women in developed countries. The incidence of breast carcinoma in women has increased by 1.7 million in 2012 or 11.9% of all cancer incidents in the world. High expression tumor infiltrating lymphocytes (TILs) show a better prognosis for tumors. A high grade of histopathology shows that tumors are aggressive.. The purpose of this research is to prove there is negative relation of TILs with grade histopathology of Invasive breast carcinoma of no special type at Sanglah Denpasar Hospital in 2016. This research is a d descriptive cross sectional study conducted at Sanglah General Hospital (RSUP) Sanglah Denpasar. Data obtained in the form of secondary data of patient medical record during January 2016 - December 2016. . Data were analyzed by using SPSS program. A total of 145 cases of

invasive type breast carcinoma were non-specific, 107 samples (73.8%) as low TILs, 23 samples (15.9%) as moderate TILs and 15 samples (10.3%) as high TILs. Based on the degree of histopathology there were 145 cases with 14 samples (9.7%) as grade 1, 39 samples (26.9%) as grade 2 and 92 samples (64.3%) as grade 3. The results showed there was a weak negative relationship between TILs expression and histopathologic degree of invasive breast carcinoma of no special type ( $p > 0.05$ ). From this study it can be concluded that TILs expression does not correlate significantly with grade histopathologic.

**Keywords:** Tumor Infiltrating Lymphocytes, Breast Carcinoma, Grade Histopathology

## PENDAHULUAN

Karsinoma payudara adalah keganasan pada sel epitel yang terdapat pada jaringan payudara, bisa berasal dari komponen epitel lobulus dan duktusnya. Saat ini karsinoma payudara merupakan karsinoma yang paling umum ditemukan pada wanita di negara negara maju. Pada karsinoma payudara dapat ditemukan sel ganas yang menyerang payudara. Sel ganas tersebut bisa menyebar ke jaringan lainnya walaupun jaraknya jauh. Data GLOBOCAN (IARC) tahun 2012, diketahui bahwa insiden karsinoma payudara pada wanita mengalami peningkatan yaitu sebesar 1,7 juta atau 11,9% dari seluruh insiden kanker di dunia.<sup>1</sup> Tahun 2010, menurut data histopatologi ; Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI) dan Yayasan Kanker Indonesia (YKI) diperkirakan angka kejadiannya di Indonesia adalah 12/100.000 wanita.<sup>2</sup>

Karsinoma payudara dapat diklasifikasikan menjadi 2 tipe, yaitu karsinoma non invasif dan karsinoma invasif. Pada karsinoma non invasif dapat diklasifikasikan lagi menjadi karsinoma duktus in situ dan karsinoma lobulus in situ. Karsinoma invasif dapat diklasifikasikan menjadi *Invasive carcinoma of no special type* (NST), *invasive lobular carcinoma* (ILC), *tubular carcinoma*; *cribriform carcinoma*, *mucinous carcinoma*, *carcinoma with medullary features*, *carcinoma with signet-ring-cell differentiation*, *invasive micropapillary carcinoma* dan *metaplastic carcinoma of no special type*. Karsinoma invasif tipe tidak spesifik (NST) merupakan tipe karsinoma invasi yang paling sering kejadiannya.<sup>3</sup>

Pada negara berkembang penderita biasanya memeriksakan diri ke pelayanan kesehatan sudah dalam keadaan stadium lanjut (stadium III-IV), dibandingkan negara maju penderita datang

pada stadium awal (stadium I-II). Bila dilihat *Case Fatality Rate* kasus karsinoma payudara yang ditemukan pada stadium awal hanya 7,2%.<sup>4</sup> Untuk derajat histopatologi pada karsinoma payudara diperlukan sistem penjumlahan skor agar dapat menentukan tingkat keparahannya. Dikatakan derajat 1 apabila terdiferensiasi dengan baik (skor 3-5 poin); derajat 2 apabila terdiferensiasi dengan sedang (skor 6-7 poin); derajat 3 apabila terdiferensiasi dengan buruk (skor 8-9 poin).<sup>3</sup> Sistem imun berperan penting dalam prognosis karsinoma payudara. Infiltrasi limfosit dalam karsinoma payudara merupakan hal penting dalam menentukan apakah tumor agresif.<sup>5</sup> *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) yang tinggi menunjukkan prognosis tumor lebih baik.<sup>6</sup> Derajat histopatologi yang tinggi menandakan tumor agresif. Derajat histopatologi tinggi biasanya ditemukan TILs yang yang tidak tersebar merata. Hal ini menandakan respon imun tidak bekerja dengan baik. Dengan temukannya TILs ini dikatakan dapat sebagai penilaian atau sebagai tumors markers yang nilainya dapat dijadikan prediktif prognosis.<sup>7</sup>

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik potong-lintang karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik di Bali. Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar dari Agustus 2017– Desember 2017. Sampelnya adalah semua data penderita karsinoma payudara di RSUP Sanglah Denpasar/ Fakultas Kedokteran UNUD, mulai periode Januari 2016- Desember 2016 yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusinya adalah penderita yang sudah didiagnosis dan tercatat di rekam medis sebagai karsinoma invasif tidak spesifik pada payudara sedangkan kriteria eksklusinya adalah diagnosisnya tidak jelas dan kasus dengan operasi pasca

neojuvan. Teknik sampling, pertama sampel diambil dari rekam medis di RSUP Sanglah Denpasar dari Januari 2016- Desember 2016 secara Total Sampling. Sampel yang diambil adalah dengan diagnosis karsinoma payudara yang telah diketahui derajat histologinya untuk diseleksi dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian dilakukan secara retrospektif terhadap kasus karsinoma payudara di RSUP Sanglah Denpasar. Dari arsip pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar dilakukan pencatatan data pasien yang meliputi keterangan klinis: nama, nomor PA, usia, derajat TILs, diagnosis histopatologi, derajat histopatologi, riwayat operasi, riwayat kemoterapi. Data hasil pemeriksaan dicatat dalam lembar pengumpulan data, kemudian dilakukan tabulasi dan analisis data dengan menggunakan program SPSS. Hubungan antara TILs dengan derajat histopatologi dinilai dengan uji korelasi non parametric kedall's tau-b. Kemaknaan secara statistik dilihat melalui nilai p dengan batas kemaknaan 0,05. Sedangkan untuk menilai adanya hubungan negatif digunakan nilai r.

## HASIL

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar menggunakan data rekam medis tahun Januari 2016 – Desember 2016 dan dari data tersebut didapatkan 145 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Data rekam medis yang menjadi sampel penelitian, ditemukan usia termuda dari karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik yaitu 30 tahun dan tertua berusia 78 tahun dengan rata – rata 49,97 tahun. Seluruh sampel kemudian dibagi menjadi 2 kelompok usia, yaitu kelompok <50 tahun dan  $\geq 50$  tahun, kelompok TILs rendah dan TILs tinggi serta kelompok derajat histopatologi rendah dan derajat histopatologi tinggi. Pada penelitian ini didapatkan 73 kasus (53,7%) pada usia <50 tahun, dan 71 kasus (49,3 %) pada usia  $\geq 50$  tahun (Tabel 1).

1	Usia		
	<50 tahun	73	50,3
	$\geq 50$ tahun	72	49,7
2	TILs		
	Rendah	107	73,8
	Sedang	23	15,9
	Tinggi	15	10,3
3	Derajat Histopatologi		
	1	14	9,7
	2	39	26,9
	3	92	63,4

Hasil pemeriksaan TILs dari 145 sampel menunjukkan sebanyak 107 sampel (73,8%) merupakan kelompok TILs rendah dan sebanyak 23 sampel (15,9%) termasuk TILs sedang serta sebanyak 15 sampel (10,3%) termasuk TILs berat. Berdasarkan derajat histopatologi dari 145 sampel, kelompok dengan derajat 1 sebanyak 14 orang (9,7%), derajat 2 sebanyak 39 orang (26,9 %) dan kelompok dengan derajat 3 sebanyak 92 orang (63,4%).

Setelah dilakukan uji korelasi non parametric kendall's tau maka didapat hasil seperti pada tabel 2. Dari uji korelasi non parametric kendall's tau dengan menggunakan SPSS, diperoleh nilai  $p=0,869$  yang menunjukkan bahwa hubungan antara TILs dengan derajat histopatologi adalah tidak bermakna. Pada nilai korelasi didapatkan ada hubungan korelasi negatif lemah dengan nilai  $r=-0,013$ . Jadi, intepetasi dari data yang didapatkan adalah terdapat korelasi negatif lemah dan tidak terdapat asosiasi atau tidak bermakna.

**Tabel 1 Karakteristik Pasien**

No	Karakteristik	Jumlah (n=145)	Persentase (%)
----	---------------	-------------------	-------------------

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan 145 kasus wanita penderita karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik yang didapatkan hasil rekam medisnya di bagian patologi anatomi FK UNUD/ RSUP Sanglah Denpasar pada periode

Januari 2016 – Desember 2016. Berdasarkan usia didapatkan usia termuda 30 tahun dan usia tertua 78 tahun dengan rerata usia sampel 49,97 tahun. Pada penelitian ini didapatkan rerata usia sampel yang sedikit lebih muda dibanding

**Tabel 2 Hubungan Derajat Histopatologi dengan Derajat TILs**

Variabel	Derajat Histopatologi			Total (N%)	r	p
	1 (N%)	2 (N%)	3 (N%)			
TIL Rendah	12 (11,2%)	26 (24,3%)	69 (64,5%)	107 (100%)	-0,013	0,869
TIL Sedang	1 (4,3%)	8 (34,8%)	14 (60,9%)	23 (100%)		
TIL Tinggi	1 (6,7%)	5 (33,3%)	9 (60%)	15 (100%)		

penelitian penelitian lainnya. Penelitian yang dilakukan oleh Widodo pada tahun 2017 yang mendapatkan rerata usia penderita karsinoma invasif tipe tidak spesifik adalah 52,61 tahun.<sup>8</sup>

Berdasarkan derajat histopatologi pada penelitian ini didapatkan mayoritas penderita karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik adalah derajat 3 yaitu sebanyak 92 sampel (63,4 %). Nilai frekuensi yang didapatkan sesuai dengan penelitian penelitian lainnya. Penelitian yang dilakukan oleh Widodo pada tahun 2017 memperlihatkan karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik cenderung memiliki derajat 3 dibandingkan derajat 1 dan derajat 2.<sup>8</sup>

Berdasarkan TILs pada penelitian ini mayoritas didapatkan TILs rendah yaitu sebanyak 107 sampel (73,8 %). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Sriwidyani pada tahun 2016 dimana didapatkan mayoritas data TILs rendah (72,86 %)<sup>9</sup>. Rendahnya ekspresi TILs pada penelitian ini kemungkinan menjadi pertanda rendahnya respon imun terhadap tumor dan adanya mekanisme *Tumor-editing* yaitu mekanisme pertahanan tumor. Karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik berhubungan dengan derajat histopatologi yang tinggi pada saat terdiagnosis. Derajat histopatologi berhubungan dengan dengan prognosis pasien pada karsinoma payudara.<sup>10</sup> Pada penelitian ini setelah melakukan analisis dengan metode uji korelasi *non parametric kendall's tau*, tidak didapatkan suatu signifikansi antara ekspresi TILs dengan derajat histopatologi pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik dengan nilai  $p=0,869$ . Nilai ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sriwidyani pada tahun 2016 dimana didapatkan kecenderungan hubungan yang tidak signifikan ( $p=0,788$ ).<sup>9</sup> Namun nilai ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mahmoud pada tahun 2011 dimana didapatkan kecenderungan hubungan signifikan ekspresi TILs dengan derajat

histopatologi ( $p < 0,001$ ).<sup>11</sup> Uji korelasi *non parametric kendall's tau* didapatkan juga hasil korelasi negatif dengan nilai  $r=-0,013$ , didapatkan suatu hubungan negatif namun sangat lemah. Nilai ini tidak sesuai dengan penelitian – penelitian yang dilakukan sebelumnya dimana didapatkan kecenderungan korelasi positif dengan nilai  $r=0,20$ .<sup>11</sup>

Pada penelitian ini hasilnya terdapat hubungan negatif tidak signifikan dan tidak sesuai dengan penelitian yang sebelumnya. Kelemahan pada penelitian ini adalah data TILs yang didapatkan tidak terstandarisasi dengan baik atau hanya menggunakan data kuantitatif. Kuantifikasi TILs tampaknya akan merepresentasikan respon imun terhadap sel tumor.

## SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat diambil simpulan bahwa terdapat hubungan negatif lemah antara ekspresi TILs dengan derajat histopatologi dan tidak bermakna.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementrian Kesehatan RI Pusat Data dan Informasi Kesehatan, Stop Kanker. *infodatin-Kanker*, 2015. 3.
2. Kemenkes RI, Kanker Payudara. *Paduan Penatalaksanaan Kanker Payudara*, 2017. 1, 12–4, 24–26, 45.
3. Tavassoli FA, Schnitt SJ, Hoefler H, Boecker W, Rosai J, Heywang-Kobrunner SH, Holland R, Moynihan F, Ellis IO, Lakhani SR, Intraductal proliferative lesions. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, 2003. 63–74.

4. Megawati, Gambaran Ketahanan Hidup Lima Tahun Pasien Kanker Payudara Berdasarkan Karakteristik Demografi dan Faktor Klinis di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Tahun 2007 - 2010, 2012. 1.
5. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, Martino S, Wang M, Jones VE, Saphner TJ, Wolff AC, Wood WC, Davidson NE, Sledge GW, Sparano JA, Badve SS, Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *Journal of Clinical Oncology*, 32(27), 2014. 2959–2966.
6. Dushyanthen S, Beavis PA, Savas P, Teo ZL, Zhou C, Mansour M, Darcy PK, Loi S, ‘Relevance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer’, *BMC Medicine*. *BMC Medicine*, 1, 2015. 1–13. doi: 10.1186/s12916-015-0431-3.
7. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, Kellokumpu-Lehtinen P L, Bono P, Kataja V, Desmedt C, Piccart M J, Loibl S, Denkert C, Smyth MJ, Joensuu H, Sotiriou C, Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: Results from the FinHER trial. *Annals of Oncology*, 25(8), 2014. 1544–1550.
8. Widodo I, Dwianingsih EK, Anwar SL, Ediaty F, Utoro T, Aryandono T, Prognostic Value of Clinicopathological Factors for Indonesian Breast Carcinomas of Different Molecular Subtypes. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(5), 2017. 1251–1256.
9. Sriwidyani NP, Manuaba IBTW, Alit-Artha IG, Mantik-Astawa IN, ‘Tumor Budding in Breast Carcinoma: Relation to E-Cadherin, MMP-9 Expression, and Metastasis Risk’, *Bali Medical Journal*, 5(3), 2016. 150. doi: 10.15562/bmj.v5i3.335.
10. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, Fox SB, Ichihara S, Jacquemier J, Lakhani SR, Palacios J, Richardson AL, Schnitt SJ, Schmitt FC, Tan PH, Tse GM, Badve S, Ellis IO, Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research*, 12(4), 2010. 207.
11. Mahmoud SM, Pais EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, Lee AHS, Ellis IO, Green AR, Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(15), 2011. 1949–1955.
8. Widodo I, Dwianingsih EK, Anwar SL, Ediaty F, Utoro T, Aryandono T, Prognostic Value of