

## Skoring Prognostik Survival Pasien *Triple Negative Breast Cancer* Berbasis *Immunoscore*

Putu Anda Tusta Adiputra\*, I Wayan Sudarsa

Divisi Bedah Onkologi, Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / RSUP Sanglah Denpasar.

\*Penulis korespondensi: [andatusta@unud.ac.id](mailto:andatusta@unud.ac.id).

### ABSTRAK

Kanker payudara adalah salah satu masalah kesehatan utama di dunia. Data Globocan tahun 2018, terdapat lebih dari 2 juta kasus kanker payudara baru dengan angka mortalitas lebih dari 600.000 jiwa. Salah satu subtipe kanker payudara yang memiliki prognosis yang buruk adalah *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) yang terjadi sekitar 15% hingga 20% dari seluruh kanker payudara invasif yang telah terdiagnosis. Subtipe ini memiliki sifat yang lebih agresif yang ditandai dengan nilai *disease-free and overall survival* yang rendah. Hingga saat ini prediktor dan prognosis pasien kanker payudara secara umum dan TNBC pada khususnya dilakukan berdasarkan evaluasi demografi, klinis, dan histopatologi. Namun, berbagai penelitian menunjukkan bahwa sistem skoring yang didasarkan pada parameter tersebut tidak terlalu efektif dan hanya memberikan informasi yang terbatas dalam prediksi *survival* dan mortalitas TNBC. Salah satu potensi sistem prediktor dan prognosis pasien TNBC adalah berbasis sistem imun yaitu *immunoscore*. Dalam review ini akan dibahas lebih lanjut mengenai skoring prognostik *survival* pasien TNBC berbasis *immunoscore*.

Kata kunci: skoring prognostik, *survival*, TNBC, *immunoscore*.

DOI: <https://doi.org/10.24843/JBN.2021.v05.i02.p05>

### ABSTRACT

Breast cancer is one of the major health problems in the world. Based on Globocan data in 2018, there were more than 2 million new breast cancer cases with a mortality rate of more than 600,000 people. One of the subtypes of breast cancer that has a poor prognosis is Triple Negative Breast Cancer (TNBC) which occurs in about 15% to 20% of all invasive breast cancers that have been diagnosed. This subtype has a more aggressive, conquering nature with low disease-free and overall survival rates. Until now, predictors and prognosis of breast cancer patients in general and TNBC were evaluated, clinical evaluation, and histopathology. However, various studies have shown that a scoring system based on these parameters is not very effective and provides only limited information in predicting the survival and mortality of TNBC breast cancer. One of the potential prediction systems and prognosis of TNBC breast cancer patients is an immune system-based, namely *Immunoscore*. This review will discuss further the prognostic scoring of the survival of TNBC patients based on *Immunoscore*.

**Keywords:** prognostic scoring, survival, TNBC, *immunoscore*.

### PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah salah satu masalah kesehatan utama di dunia. Data Globocan tahun 2018, terdapat lebih dari 2 juta kasus kanker payudara baru dengan angka mortalitas lebih dari 600.000 jiwa.<sup>1</sup> Salah satu subtipe kanker payudara yang memiliki prognosis yang buruk adalah TNBC. Subtipe ini memiliki karakteristik berupa tidak atau mengekspresikan reseptor

estrogen, reseptor progesteron dan reseptor *human epidermal growth factor-2* (HER-2) dalam jumlah rendah.<sup>2</sup> Subtipe ini memiliki sifat yang lebih agresif yang ditandai dengan nilai *disease-free survival* (DFS) dan *overall survival* (OS) yang rendah. Oleh karena itu, pada TNBC sangat penting untuk mengevaluasi prognosis pasien di awal.<sup>3</sup>

Hingga saat ini prediktor dan prognosis pasien kanker payudara secara umum dan TNBC pada khususnya dilakukan berdasarkan evaluasi demografi, klinis, dan histopatologi dasar sampel jaringan tumor payudara saat biopsi atau operasi pengangkatan tumor primer. Parameter yang digunakan biasanya meliputi usia, status menopause, jumlah paritas, kadar CA 15-3, ukuran tumor, pembesaran KGB, morfologi sel tumor, tingkat displasia sel, biomarker atas ekspresi protein dan genetik karakteristik invasivitas margin, kedalaman invasi, dan *tumor-infiltrating lymphocytes* (TIL).<sup>4</sup> Namun, berbagai penelitian menunjukkan bahwa sistem skoring yang didasarkan pada parameter tersebut tidak terlalu efektif dan hanya memberikan informasi yang terbatas dalam prediksi *survival* dan mortalitas TNBC.<sup>5</sup>

Salah satu potensi sistem prediktor dan prognosis pasien TNBC adalah berbasis sistem imun. Hal ini karena regulasi imunitas mikro tumor berperan penting dalam proses patogenesis dan perkembangan tumor. Lingkungan imunitas tumor ini didominasi oleh sel imun adaptif berupa sel T dalam bentuk *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs) akan dimediasi ke stroma maupun inti sel yang berjalan seiring dengan progresivitas tumor. Sehingga penggunaan marker CD limfosit ini akan sangat baik dalam pengembangan model prediktor untuk TNBC berupa *immunoscore*.<sup>6</sup> Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan kemampuan *immunoscore* sebagai model prediktor dan

prognosis pasien kanker.<sup>7</sup> Dalam *review* ini akan dibahas lebih lanjut mengenai skoring prognostik *survival* pasien TNBC berbasis *immunoscore*.

## TNBC

TNBC merupakan kanker payudara yang tidak mengekspresikan reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), dan reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2).<sup>8,9</sup> TNBC terbagi menjadi dua subtipe utama yaitu *basal-like tumor* dan *claudin low*. TNBC *basal-like* memiliki ekspresi ER-, HER2-, Ck5/6 dan/atau EGFR+, sedangkan *Claudin low* dikelompokkan berdasarkan temuan adanya gen *claudin low* (*claudin-4*, *claudin-7*, dan *claudin-3*).<sup>10</sup>

TNBC diperkirakan terjadi sekitar 15% hingga 20% dari seluruh kanker payudara invasif yang telah terdiagnosis.<sup>11</sup> Prevalensi TNBC pada beberapa studi di Asia menunjukkan adanya variasi. Studi di Singapura mendapatkan prevalensi TNBC mencapai 13% dari seluruh kasus kanker payudara.<sup>12</sup> Studi lain di Jepang dan China menunjukkan prevalensi TNBC secara berurutan mencapai 14% dan 17% dari seluruh kasus kanker payudara.<sup>13</sup> Sedangkan, studi Primadanti dan Setiawan di Indonesia menunjukkan prevalensi TNBC di Bali periode 2014 - 2016 mencapai 21,1%.<sup>14</sup>

Faktor risiko TNBC adalah menarche dini, paritas tinggi, hamil pada usia muda, menyusui singkat, medikamentosa yang menekan laktasi, *Body Mass Index* yang tinggi, rasio *waist to hip* yang tinggi, penggunaan kontrasepsi oral, dan sindroma metabolik. Prevalensi TNBC paling tinggi ditemukan pada wanita premenopause dengan proporsi 39% terutama pada wanita Afrika, dengan rasio 3 kali lipat dibandingkan etnik lainnya.<sup>15</sup>

Hingga saat ini mekanisme patogenesis kanker payudara termasuk TNBC belum

dapat dipastikan, namun terdapat beberapa jalur yang terlibat di dalamnya termasuk aktivitas sistem imun. Pada fase perkembangan dan progresi sel kanker terdapat penekanan ekspresi sel – sel imun yang ditandai dengan adanya penurunan jumlah sel T dan ekspresi reseptor IL-2.<sup>16</sup> Sistem imun juga diketahui dapat berperan dalam menghambat maupun menginduksi progresi sel kanker. Pada fase awal karsinogenesis, pelepasan sitokin seperti *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β), *Interferon-γ* (IFN-γ), dan *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF-α) bersifat sebagai anti-tumor. Namun pada fase karsinogenesis kronis, sitokin tersebut justru menginduksi pertumbuhan dan metastasis sel kanker.<sup>17</sup>

Pada pasien kanker payudara yang belum menjalankan pembedahan dan terapi adjuvant didapatkan disfungsi sistem imun secara umum, utamanya pada respon Th2 yang ditandai dengan penurunan kadar sel T CD4+, sel T CD8+ serta beberapa jenis sitokin seperti IL-2, TNF-α, IFN-γ, dan IL-4.<sup>18</sup> Selain itu, pada fase awal karsinogenesis kanker payudara juga didapatkan kerusakan fungsi sel NK.<sup>19,20</sup>

Sel kanker payudara selain menyebabkan disfungsi sistem imun juga menginduksi pelepasan sel-sel yang bersifat *immune suppressive* pada *tumor microenvironment* kanker payudara. Sel *immunosuppressive* tersebut meliputi sel T regulator (Treg) dan *Myeloid – Derived Suppressor Cells* (MDSC). Keberadaan sel yang bersifat *immunosuppressive* pada *tumor microenvironment* menghambat aktivitas sel imun anti-kanker sehingga respon anti-kanker bersifat tidak adekuat. Sel kanker juga mampu merekrut MDSC melalui jalur mTOR dan menginduksi produksi *granulocyte colony – stimulating factor* (G-CSF) yang mendukung progresi dan metastasis kanker payudara.<sup>21</sup>

Ekspresi sel B, sel T, dan sel NK akan mengalami penekanan pada TNBC sehingga menyebabkan prognosis pasien menjadi lebih buruk. Mayoritas TNBC memiliki fitur klinikopatologis yang agresif. Prognosis *survival* TNBC cukup buruk jika dibandingkan dengan subtype kanker payudara lainnya.<sup>22</sup> TNBC memiliki karakteristik berupa proliferasi sel yang tinggi, tingkat diferensiasi sel yang buruk, serta adanya mutasi gen supresor tumor TP53. Pasien TNBC memiliki kecenderungan tingkat prognosis berupa *disease – free survival* (DFS) dan *overall survival* (OS) yang lebih rendah dibanding subtype kanker payudara yang lain.<sup>23</sup>

Prognosis pasien TNBC umumnya lebih buruk dibandingkan pasien dengan subtype kanker payudara lainnya. Tingkat relaps mencapai puncak dalam 3 tahun setelah pembedahan. Risiko terjadi metastasis dan kematian pada pasien TNBC juga lebih tinggi dibanding subtype kanker payudara lainnya.<sup>24</sup> *Survival* pasca relaps metastasis pasien TNBC juga lebih rendah dibanding pasien subtype kanker payudara lainnya.<sup>25</sup> Beberapa marker prognosis yang umum digunakan seperti *grade* tumor, ukuran tumor, dan status limfe nodi tidak begitu berfungsi pada TNBC.<sup>26</sup> Belakangan ini penggunaan *tumor infiltrating lymphocyte* dan *tumor associated neutrophil* memberikan gambaran terhadap prognosis pasien TNBC secara lebih baik.<sup>25</sup>

TNBC umumnya dianggap sebagai subtype yang paling sulit untuk diterapi karena tidak adanya ekspresi ER, PR dan HER2. Oleh karena itu, penting untuk mengembangkan model prediktif prognostik yang akurat dan praktis untuk membantu keputusan perawatan jangka pendek dan jangka panjang untuk pasien TNBC.<sup>27</sup>

### **Survival Skoring TNBC**

Prediktor dan prognostik kanker payudara secara konvensional biasanya dilakukan berdasarkan evaluasi demografi, klinis, dan histopatologi dasar sampel jaringan tumor payudara saat biopsi atau operasi pengangkatan tumor primer. Parameter yang digunakan biasanya meliputi usia, status menopause, jumlah paritas, kadar CA 15-3, ukuran tumor, pembesaran KGB, morfologi sel tumor, tingkat displasia sel, biomarker atas ekspresi protein dan genetik karakteristik invasivitas margin, kedalaman invasi, dan TIL.<sup>4</sup> Sistem yang paling umum untuk mengklasifikasikan tingkat progresivitas kanker adalah *American Joint Committee on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer* (AJCC / UICC) - klasifikasi TNM. Sistem TNM memberikan perkiraan tingkat perkembangan dan invasi tumor tetapi harus saat dilakukan reseksi tumor. Klasifikasi ini telah digunakan selama lebih dari 80 tahun dan bernilai dalam prediksi *outcome* dari berbagai jenis kanker.<sup>5</sup> Selain itu ada *Nottingham Prognostic Index* (NPI), suatu indeks yang mencakup ukuran tumor, status KGB, *grade* histologis yang dapat mengelompokkan pasien sesuai dengan prognosis dalam terapi adjuvan kanker payudara.<sup>28</sup>

Ada beberapa model prognostik juga yang dikembangkan untuk kanker payudara. Tian, dkk mengembangkan model risiko prognostik berdasarkan hipotesis tingkat infiltrasi sel NK stroma, ekspresi Gas6, dengan faktor klinikopatologis, baik itu ukuran tumor, status KGB, *grade* histologis, maupun ekspresi p53. Model prognostik disusun berdasarkan tiga tingkatan skor yaitu 0, 1-2, dan 3, dimana skor 3 merupakan kondisi dimana infiltrasi sel NK stromal yang rendah, TAM stromal positif, dan ekspresi Gas6 yang positif. Penelitian ini mendapatkan model skor prognostik yang dikembangkan berkorelasi negatif dengan metastasis limfe

nodal, ukuran tumor, dan status p53. Lebih lanjut, pasien dengan skor prognostik yang rendah memiliki *overall survival* yang lebih lama dibanding dengan pasien yang memiliki skor prognostik tinggi. Dari hasil analisis multivariat pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa stadium TNM, Sel T FOXP3+, dan model skor prognostik yang sedang dikembangkan ini adalah faktor prognostik independen untuk OS pasien TNBC. Model penelitian. Hipotesis pada model ini adalah keterlibatan axis TAM-sel NK-Gas6. Keberadaan TAM stromal pada lingkungan tumor *microenvironment* menghambat infiltrasi sel NK yang diakibatkan produksi protein Gas6.<sup>29</sup>

Lin, dkk mengembangkan model prediktor prognosis pasien TNBC dengan nomogram yang tersusun atas parameter laboratorium dan klinikopatologis pasien. Studi ini menunjukkan bahwa tujuh faktor prognostik independen, termasuk riwayat keluarga kanker payudara, lokasi tumor, jumlah kelenjar getah bening positif, kadar histologis, serum CEA, CA125, dan CA153 diidentifikasi sebagai faktor prognostik independen. Model nomogram yang menggabungkan faktor-faktor prognostik ini kemudian diuji dan di plot kalibrasi pada probabilitas *overall survival* (OS) selama 3 atau 5 tahun yang menunjukkan hasil yang optimal antara prediksi nomogram dan pengamatan aktual. Hasil *concordance index* (C-index) yang digunakan untuk mengevaluasi model nomogram ini juga lebih baik dibandingkan model stadium TNM yang sudah ada. Hal ini menunjukkan nomogram yang mengkombinasikan parameter klinikopatologis dan laboratorium ini dapat membantu mengidentifikasi pasien yang memiliki risiko *survival* yang rendah untuk mendapat terapi dan follow-up yang lebih intens.<sup>30</sup>

Yang, dkk mengembangkan model nomogram yang didasarkan pada analisis *disease free survival* dan *overall survival* pasien TNBC. Studi ini menunjukkan ada 4 faktor prognostik independen dalam memprediksi prognosis pasien TNBC yaitu TIL, ukuran tumor, status KGB, dan indeks Ki67 yang kemudian dimasukkan ke dalam nomogram. Kurva kalibrasi nomogram yang digunakan untuk memprediksi DFS dan OS pasien TNBC menunjukkan hasil yang sejalan dengan observasi pasien secara aktual yang ditunjukkan dengan nilai *C-index* yang tinggi, bahkan lebih tinggi dari model stadium TNM. Model nomogram yang dikembangkan ini juga memiliki nilai AUC yang lebih tinggi dibandingkan model prediktor PREDICT dan CancerMath.<sup>31</sup>

Wang, dkk juga mengembangkan model *risk stratification* dan nomogram untuk memprediksi *overall survival* dan manfaat

pembedahan pasien TNBC dengan *de novo* metastasis jauh. Studi ini menggunakan 7 parameter klinikopatologis berupa usia, status marital, ukuran tumor, status metastasis: metastasis tulang, metastasis otak, metastasis hati, dan metastasis paru sebagai model nomogram. Hasil plot kalibrasi menunjukkan model nomogram memiliki hasil yang baik ditunjukkan dari nilai *C-index* sebesar 0.72 dan memiliki konsistensi yang baik dengan prognosis pasien yang sudah tercatat. Studi ini juga mengembangkan model stratifikasi risiko untuk mengelompokkan pasien menjadi beberapa kelompok risiko yang berbeda berdasarkan prognosinya. Hasilnya menunjukkan *median overall survival* pada kelompok prognosis rendah, sedang, dan tinggi adalah 17 bulan, 11 bulan dan 6 bulan secara berurutan.<sup>32</sup> Rangkuman studi model prognostic pada TNBC ada pada **Tabel 1**.

**Tabel 1.** Rangkuman Studi Model Prognostik TNBC<sup>29-32</sup>

Penulis, tahun	Negara	Model Prognostik	Referensi
Tian, dkk, 2016	China	Dikembangkan berdasarkan hipotesis keterlibatan axis TAM-sel NK-Gas6 dengan tiga tingkatan skor prognostik. Parameter yang diuji berupa tingkat infiltrasi sel NK stroma, ekspresi Gas6, ukuran tumor, status KGB, <i>grade</i> histologis, dan ekspresi p53	29
Lin, dkk, 2018	China	Model nomogram yang melibatkan parameter klinikopatologis (riwayat keluarga kanker payudara, lokasi tumor, jumlah kelenjar getah bening positif, <i>grade</i> histologis) dan laboratorium (serum CEA, CA125 dan CA153)	30
Yang, dkk, 2019	China	Model nomogram yang didasarkan pada analisis <i>disease free survival</i> dan <i>overall survival</i> pasien TNBC. Nomogram tersusun atas parameter TIL, ukuran tumor, status KGB, dan indeks Ki67.	31
Wang, dkk, 2020	China	Model <i>risk stratification</i> dan nomogram untuk memprediksi OS dan manfaat pembedahan pasien TNBC dengan <i>de novo</i> metastasis jauh. Parameter nomogram berupa usia, status marital, ukuran tumor, status metastasis: metastasis tulang, metastasis otak, metastasis hati, dan metastasis paru	32

### Konsep Imunologi dalam Kanker Payudara

Dalam beberapa waktu terakhir, keadaan regulasi imunitas mikro menjadi perhatian yang penting bagi proses patogenesis dan

perkembangan tumor, dengan implikasi sebagai faktor prediktor, prognostik, dan intervensi dalam bidang kanker.<sup>33</sup> Lingkungan imunitas tumor ini didominasi oleh sel imun adaptif yaitu sel T baik pada

inti tumor maupun pada tepi invasif tumor.<sup>34</sup> Lingkungan imunitas tumor memainkan peran penting dalam perkembangan tumor, termasuk modulasi lingkungan imun lokal.<sup>35</sup> Transformasi jaringan normal menjadi neoplastik mengubah proses perkembangan sel yang normal. Sebagai mekanisme kompensasi, tubuh memicu respon imun untuk sebisa mungkin mengeliminasi sel displasia atau metaplasia yang terbentuk. Bila sistem imun yang dipicu tidak mampu mengeliminasi seluruh sel yang mengalami transformasi menjadi neoplastik, akan terjadi mekanisme *immune escape*, dan tumor akan lebih berkembang. Bila sistem imun adekuat, tumor akan tereliminasi sehingga ekuilibrium atau homeostasis akan tercapai.<sup>36</sup> Dengan demikian, keseimbangan antara invasi tumor dan respon imun pasien terhadap tumor dapat merefleksikan kondisi progresivitas tumor.<sup>37</sup>

Komposisi sel imunitas yang terlibat dalam imunitas bawaan dan adaptif bervariasi antara tipe tumor atau lokasi organ. Dalam sistem kekebalan alami, yang berperan adalah *tumor-associated macrophages* (TAM), sel dendritik, dan *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC) dalam membentuk lingkungan imunitas mikro yang mampu eliminasi tumor.<sup>38</sup> Dalam sistem imun adaptif, bukti menunjukkan bahwa imunitas adaptif yang dimediasi oleh limfosit T dan B memberikan fondasi penting untuk respons antitumor yang efektif dan berkelanjutan.<sup>39</sup> Respons protektif dipertahankan oleh kemampuan sel T memori dengan kemampuan mengingat antigen tumor yang pernah ditemui sebelumnya.<sup>40</sup> Sel-sel imun yang menginfiltrasi tumor tampaknya terlokalisasi dan terorganisir dalam infiltrat padat di inti tumor, tepi invasif tumor, dan struktur KGB di sekitar.<sup>4</sup>

Semua jenis sel imun dapat ditemukan dalam tumor, termasuk makrofag, sel dendritik, sel mast, sel NK, sel limfosit B dan

T (yang meliputi berbagai subset sel T: TH1, TH2, TH17, sel T regulatori (Treg), dan sel T sitotoksik).<sup>41</sup> Keseimbangan seluruh subset sel imun ini sangat penting dalam menunjang aktivitas antitumor. Beberapa studi menunjukkan jumlah limfosit B yang tinggi dapat meningkatkan prognosis pasien, namun terdapat pula studi yang menyebutkan sebaliknya. Makrofag terlibat dalam progresivitas tumor karena dapat mempromosikan invasi tumor, migrasi, metastasis, dan angiogenesis. Infiltrasi TIL CD8+ merupakan komponen penting dalam *tumor-specific cellular adaptive immunity* yang memberikan prognosis baik. Sedangkan, Treg memiliki efek antagonis dengan menginduksi keadaan *immunologic self-tolerant*. Aktivitas Treg ini dapat diamati dengan marker *forkhead box P3* (FOXP3).<sup>42</sup>

Analisis lokasi, kepadatan, dan orientasi fungsional populasi sel imun yang berbeda dalam lingkungan tumor manusia dapat menjadi parameter kuantifikasi untuk prediksi imunitas tumor.<sup>33</sup> Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa kekuatan reaksi imun adaptif *in situ* berkorelasi dengan rekurensi dan *overall survival* pasien TNBC.<sup>43</sup> Translasi dari konsep ini telah menjadi landasan ditemukannya *immunoscore*, yang didesain berdasarkan 2 populasi limfosit (CD3 / CD45RO, CD3 / CD8 atau CD8 / CD45RO), baik pada inti atau tepi invasif tumor, sebagai penanda prognostik yang berguna untuk kanker. Infiltrasi sel T yang tinggi telah ditunjukkan berhubungan erat dengan hasil klinis yang baik. Konsep ini telah dilaporkan pada banyak tumor termasuk melanoma, kanker kepala dan leher, payudara, kandung kemih, urotelial, ovarium, ginjal, prostat, pankreas, serviks, meduloblastoma, karsinoma sel merkel, hepatocellular, lambung, dan paru-paru.<sup>33</sup> Data berdasarkan sistem imunitas ini menunjukkan bahwa

komponen imun yang kuat dan banyak dapat menjadi prediktor yang baik pada kanker payudara, begitu juga dengan landasan immunoskor yang dikembangkan.<sup>44</sup> Beberapa penelitian juga telah menunjukkan bahwa pada kanker payudara dengan prognosis baik, banyak terdapat populasi sel imun, termasuk sel T, sel B, sel NK, dan makrofag. DeNardo, dkk pada analisis imunohistokimia dari microarray jaringan yang berasal dari 179 tumor payudara yang menunjukkan bahwa Sel-T berkorelasi dengan peningkatan *overall survival*.<sup>45</sup>

### Peran *Immunoscore* dalam Kanker Payudara

Interaksi yang kompleks antara infiltrat imun dan lingkungan mikro tumor sangat penting untuk menentukan perkembangan tumor dan hasil klinis.<sup>46</sup> Berbagai studi dan literatur mendukung hipotesis bahwa perkembangan kanker dipengaruhi oleh sistem kekebalan tubuh inang sehingga penelitian lebih tertuju kepada evaluasi biomarker imunologis sistemik dan lokal.<sup>7</sup> Banyak data yang telah dikumpulkan pada penelitian kohort menunjukkan bahwa jumlah, jenis dan lokasi infiltrat imun tumor pada tumor primer merupakan faktor prognostik untuk *Disease Free Survival* (DFS) dan *Overall Survival* (OS). Secara keseluruhan parameter imun ini ditetapkan sebagai konteks imun.<sup>33</sup> Pada penelitian Nosh, dkk dan Ogino, dkk menunjukkan bahwa pola infiltrat imun pada tumor dan subset pada kanker kolorektal merupakan biomarker prognostik yang signifikan yang disesuaikan dengan stadium, jumlah kelenjar getah bening, dan biomarker prognostik molekuler tumor seperti *microsatellite instability* (MSI), mutasi BRAF, and *LINE-hypomethylation*.<sup>47,48</sup>

Aplikasi klinis potensial dari evaluasi biomarker imunologis sistemik dan lokal

tersebut adalah melalui pembentukan sistem penilaian yang disebut '*Immunoscore*', yang berasal dari konteks imun dan berdasarkan pada perhitungan dua populasi limfosit (CD3/CD45RO, CD3/CD8 atau CD8/CD45RO), baik di *core of the tumor* (CT) dan di *invasive margin of tumor* (IM). *Immunoscore* ("I") menggunakan perhitungan sel CD8 dan CD45RO dalam CT dan IM dari tumor yang direseksi untuk memberikan skor mulai dari *Immunoscore* 0 ("I" 0), ketika kepadatan rendah dari kedua jenis sel ditemukan di kedua daerah, ke *Immunoscore* 4 ("I" 4), ketika kepadatan tinggi ditemukan di kedua wilayah. Penilaian dengan *immunoscore* memiliki keuntungan ganda: 1) menjadi faktor prognostik signifikan untuk DFS, *disease-specific* (DSS) dan OS; 2) memiliki makna biologis (respons imun adaptif terhadap tumor) dan menyediakan alat atau target untuk pendekatan terapi baru, termasuk imunoterapi.<sup>40</sup>

Aplikasi *immunoscore* menunjukkan prognosis yang signifikan pada pasien dengan kanker kolorektal. Telah diketahui bahwa pasien kanker kolorektal dengan tumor lokal, tanpa ada metastasis kelenjar getah bening yang terdeteksi atau metastasis jauh biasanya dirawat dengan operasi saja. Namun, 20-25% dari pasien ini akan mengalami kekambuhan sehingga menunjukkan bahwa metastasis yang tersamar telah terjadi pada saat pembedahan kuratif.<sup>40</sup> Pada penelitian Pagès, dkk., 2009 dengan penerapan *Immunoscore* ("I") secara kohort menunjukkan hanya 4,8% pasien dengan "I" 4 tinggi, mengalami kekambuhan setelah 5 tahun dan 86,2% masih hidup. Sedangkan, 72% pasien dengan skor rendah ("I" 0 dan "I" 1) mengalami kekambuhan tumor dan hanya 27,5% yang hidup pada kesintasan lima tahun.<sup>49</sup>

Dalam berbagai jenis kanker, termasuk juga kanker payudara dimana jenis dan kepadatan imun telah dikaitkan dengan

prognosis klinis.<sup>46</sup> Pada penelitian Dushyanthen, dkk dan Wein, dkk menunjukkan bahwa adanya infiltrasi sel T CD8+ pada stroma tumor payudara dapat memprediksi kesintasan spesifik kanker (CSS). Selain itu, tingkat infiltrasi imun yang tinggi pada stroma berhubungan dengan peningkatan kesintasan spesifik penyakit pada pasien kanker payudara dengan ER-negatif / HER2-negatif.<sup>50,51</sup> Studi terbaru, Miyan, dkk yang mengevaluasi infiltrasi sel T di berbagai subtype molekuler kanker payudara menemukan bahwa rasio CD8+ dan FOXP3+ sel T yang rendah pada CT dan IM berkaitan signifikan dengan prognosis buruk.<sup>52</sup> Sedangkan pada penelitian Adams dkk yang mengevaluasi *stromal tumor infiltrating lymphocytes* (sTIL) pada TNBC menunjukkan sTIL berkorelasi positif dengan *disease-free survival* (DFS), *distant recurrence-free interval*, dan *overall survival* (OS). Selain itu terdapat juga hubungan negatif signifikan antara skor sTIL dengan status kelenjar getah bening, dimana skor sTIL akan menurun seiring dengan meningkatnya jumlah keterlibatan kelenjar getah bening.<sup>53</sup>

## KESIMPULAN

Penentuan prognosis pada TNBC sangatlah penting mengingat rendahnya angka kesintasan pada pasien TNBC. Hal ini berkaitan dengan kurang efektifnya penggunaan marker prognosis *grade* tumor, ukuran tumor, dan status limfe nodi pada TNBC. *Immunoscore* yang mengevaluasi kuantifikasi populasi limfosit CD3 dan CD8 pada daerah tepi dan inti tumor, berpotensi untuk digunakan sebagai prediktor prognostik untuk TNBC. Namun, penggunaan *immunoscore* tetap perlu dikombinasikan dengan marker prognosis lain didalam mengukur kesintasan pasien TNBC. Sehingga diperlukan studi lebih lanjut mengenai

penerapan *immunoscore* dengan marker prognosis lain yang akan menjadi suatu sistem prognostik yang potensial pada kanker payudara khususnya TNBC.

## DAFTAR PUSTAKA

1. GLOBOCAN. *Cancer Fact Sheets: Cancer Fact Sheets: Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality, And Prevalence Worldwide in 2018*. International Agency for Research on Cancer; 2018.
2. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1938-48.
3. Ismail-Khan R, Bui MM. A Review of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Control*. 2010;17:173-6.
4. Bindea G, Mlecnik B, Fridman WH, dkk. Natural immunity to cancer in humans. *Curr Opin Immunol*. 2010;22:215-22.
5. Nagtegaal ID, Quirke P, Schmoll HJ. Has the new TNM classification for colorectal cancer improved care? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;9:119-23.
6. Pages F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, dkk. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene*. 2010;29:1093-102.
7. Galon J, Pages F, Marincola FM, dkk. The immune score as a new possible approach for the classification of cancer. *J Transl Med*. 2012;10:1.
8. Bauer K, Brown M, Cress R, dkk. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer registry. *Cancer*. 2007;109:1721-8.
9. Rakha E, Ellis I, Reis-Filho J. Are triple-negative and basal-like breast cancer synonymous? *Clin Cancer Res*. 2008;14:618-19.



10. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:8418-23.
11. Wu J, Shunrong L, Jia W, Su F. Response and Prognosis of Taxanes and Anthracyclines Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137:1505-10.
12. Tan GH, Taib NA, Choo WY, dkk. Clinical characteristics of triple-negative breast cancer: experience in an Asian developing country. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10:395-8.
13. Liu ZB, Liu GY, Yang WT, dkk. Triple-negative breast cancer types exhibit a distinct poor clinical characteristic in lymph node-negative Chinese patients. *Oncol Rep*. 2008;20:987-94.
14. Primadanti SJ, Setiawan IGB. Prevalensi kanker payudara subtype triple negative pada wanita usia muda di Bali periode januari 2014 - oktober 2016. *E-Jurnal Med*. 2018;7:87-90.
15. Dolle JM, Daling JR, White E, dkk. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1157-66.
16. Gallo F, Morale M.C, Sambataro D, dkk. The immune system response during development and progression of carcinogen-induced rat mammary tumours: Prevention of tumour growth and restoration of immune system responsiveness by thymopentin. *Breast Cancer Res Treat*. 1993;27:221-37.
17. Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, dkk. Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumour Microenvironment. *J Immunol Res*. 2014;2014:149185.
18. Campbell MJ, Scott J, Maecker HT, dkk. Immune dysfunction and micrometastases in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;91:163-71.
19. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, dkk. Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes. *Br J Cancer*. 2002;87:21-7.
20. Dewan MZ, Terunuma H, Takada M, dkk. Role of natural killer cells in hormone-independent rapid tumor formation and spontaneous metastasis of breast cancer cells in vivo. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;104:267-75.
21. Welte T, Kim IS, Tian L, dkk. Oncogenic mTOR signalling recruits myeloid-derived suppressor cells to promote tumour initiation. *Nat Cell Biol*. 2016;18:632-44.
22. Bidard FC, Conforti R, Boulet T, dkk. Does triple-negative phenotype accurately identify basal-like tumour? An immunohistochemical analysis based on 143 "triple-negative" breast cancers. *Ann Oncol*. 2007;18:1285-6.
23. Brown A. Epidemiology, biology, and treatment of triple-negative breast cancer in women of African ancestry. *Lancet Oncol*. 2014;15:625-34.
24. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, dkk. Breast cancer subtypes and outcome after local and regional relapse. *Ann Oncol*. 2012;23:324-31.
25. Brouckaert O, Wildiers H, Floris G, dkk. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *Int J Womens Health*. 2012;4:511-20.
26. Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, dkk. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2008;14:5158-65.

27. Boyle, P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol.* 2012;23:7-12.
28. Kwon J, Eom KY, Koo TR. A Prognostic Model for Patients with Triple-Negative Breast Cancer: Importance of the Modified Nottingham Prognostic Index and Age. *J Breast Cancer.* 2017;20:65-73.
29. Tian W, Wang L, Yuan L, dkk. A prognostic risk model for patients with triple negative breast cancer based on stromal natural killer cells, tumor-associated macrophages and growth-arrest specific protein 6. *Cancer Sci.* 2016;107:882-9.
30. Lin Y, Fu F, Lin S. A nomogram prediction for the survival of patients with triple negative breast cancer. *Oncotarget.* 2018;9: 32108-18.
31. Yang Y, Wang Y, Deng H, dkk. Development and validation of nomograms predicting survival in Chinese patients with triple negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2019 6;19:5703-4.
32. Wang Z, Wang H, Sun X, dkk. A Risk stratification model for predicting overall survival and surgical benefit in triple-negative breast cancer patients with de novo distant metastasis. *Front Oncol.* 2020;10:14.
33. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, dkk. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:298-306.
34. Ascierto P, De Maio E, Bertuzzi S, dkk. Future perspectives in melanoma research. *J Transl Med.* 2011;9:32-5.
35. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541:321-30.
36. Salgado R, Denkert C, Demaria S, dkk. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncol.* 2015;26:259-71.
37. Dunn G, Old L, Schreiber R. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:329-60.
38. Coussens LM, Pollard JW. Leukocytes in mammary development and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3:a003285.
39. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:1949-55.
40. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, dkk. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol.* 2014;232:199-209.
41. Galon J, Fridman W-H, Pagès F. The Adaptive Immunologic Microenvironment in Colorectal Cancer: A Novel Perspective. *Cancer Res.* 2007;67:1883-6.
42. Gingras I, Azim HA, Ignatiadis M, Sotiriou C. Immunology and breast cancer: Toward a new way of understanding breast cancer and developing novel therapeutic strategies. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015;13:372-82.
43. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, dkk. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science.* 2006;313:1960-4.
44. Andre F, Berrada N, Desmedt C. Implication of tumor microenvironment in the resistance to chemotherapy in breast cancer patients. *Curr Opin Oncol.* 2010;22:547-51.

45. DeNardo DG, Brennan DJ, Rexhepaj E, dkk. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy. *Cancer Discov.* 2011;1:54-67.
46. Baxevanis CN, Sofopoulos M, Fortis SP, dkk. The role of immune infiltrates as prognostic biomarkers in patients with breast cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2019;68:1671-80.
47. Nosho K, Baba Y, Tanaka N, dkk. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer and prognosis: cohort study and literature review. *J Pathol.* 2010;222:350-66.
48. Ogino S, Nosho K, Irahara N, dkk. Lymphocytic reaction to colorectal cancer is associated with longer survival, independent of lymph node count, microsatellite instability, and CpG island methylator phenotype. *Clin Cancer Res.* 2009;15:6412-20.
49. Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, dkk. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:5944-51.
50. Dushyanthen S, Beavis PA, Savas P, dkk. Relevance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *BMC Med.* 2015;13:202.
51. Wein L, Savas P, Luen SJ, dkk. Clinical Validity and Utility of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Routine Clinical Practice for Breast Cancer Patients: Current and Future Directions. *Front Oncol.* 2017;7:156.
52. Miyan M, Schmidt-Mende J, Kiessling R, dkk. Differential tumor infiltration by T-cells characterizes intrinsic molecular subtypes in breast cancer. *J Transl Med.* 2016;14:227.
53. Adams S, Gray R, Demaria S, dkk. Towards an immunoscore for triple negative breast cancer (TNBC): lymphocytic infiltrate predicts outcome. *J Immunother Cancer.* 2013;1:22.