

Hubungan Subtipe Molekuler dengan Densitas *Tumor Infiltrating Lymphocytes* Stroma pada Karsinoma Lobular Invasif Payudara

Hasnaini¹, Asri, A.¹, Mulyani, H.¹

¹Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia

Email: hasnaini.hsn@gmail.com

Abstrak

Pendahuluan: Karsinoma lobular invasif payudara merupakan karsinoma invasif payudara terbanyak ke dua dengan insiden mencapai hingga 15% dari seluruh karsinoma invasif payudara. *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL) adalah suatu respon imun tubuh dalam melawan pertumbuhan dan perkembangan tumor. Penilaian TIL stroma adalah suatu faktor prognostik karsinoma invasif payudara dan dihubungkan dengan luaran yang baik pada subtipe triple negatif dan HER-2. **Tujuan penelitian:** Untuk mengetahui karakteristik karsinoma lobular invasif dan untuk menganalisis hubungan subtipe molekuler dengan densitas TIL. **Metode:** Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel karsinoma lobular invasif dari 3 laboratorium Patologi Anatomi di Padang sebanyak 30 kasus. Densitas TIL dinilai berdasarkan rekomendasi *The International TILs Working Group*, kemudian dikelompokkan rendah, intermediet, dan tinggi. Dilakukan pulasan imunohistokimia (IHK) ER, PR, HER-2 dan Ki67 untuk menentukan subtipe molekuler yaitu luminal A, luminal B, HER-2 positif dan triple negatif. Analisis bivariat menggunakan uji *Chi Square* dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna. **Hasil:** Sebagian besar karsinoma lobular invasif dengan densitas TIL rendah (70%), dengan subtipe molekuler terbanyak adalah luminal A. Analisis bivariat menunjukkan densitas TIL rendah banyak pada luminal A, dan densitas TIL intermediet banyak pada luminal B. Analisis statistik menunjukkan hubungan yang bermakna antara subtipe molekuler dengan densitas TIL dengan nilai $p = 0,004$. **Kesimpulan:** penelitian ini menunjukkan adanya hubungan bermakna antara subtipe molekuler dengan densitas TIL pada karsinoma lobular invasif.

Kata kunci – kanker payudara, lobular, TIL, subtipe molekuler

Abstract

Introduction: Invasive Lobular Carcinoma (ILC) is the second most common invasive breast carcinoma. It accounts for approximately 15% of all invasive breast carcinoma. *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL) show the immune response against tumor growth and progression. TIL assessment as a prognostic marker associated with better outcome in triple negative and HER-2 positive breast carcinoma. **Aims:** To evaluate the characteristic of ILC and correlation between molecular subtype and TIL density. **Method:** This cross sectional study comprised of 30 ILC cases from 3 Pathology laboratory in Padang, between 2019-2020. TIL density were assessed based on recommendations of the International TIL Working Group and categorized into three: low (<10%), intermediate (10–50%), and high (≥50%). Molecular subtypes was assessed by immunohistochemistry of ER, PR, HER-

2, and Ki67 and categorized as luminal A, luminal B, HER-2 positive, and triple negative. Bivariate analysis with Chi Square test were used and value $p < 0,05$ was considered significant. **Results:** ILC mostly with low TIL density (70%), and luminal A is the most molecular subtype. In the bivariate analysis, low TIL mostly in luminal A subtype and intermediate TIL mostly in luminal B subtype. Statistical analysis showed significant correlation between molecular subtype and TIL density with $p = 0,004$. **Conclusion:** this study shows significant correlation between molecular subtype and TIL density.

Keywords – breast cancer, lobular, TIL, molecular subtype

I. PENDAHULUAN

Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) tahun 2020, kanker payudara perempuan merupakan keganasan terbanyak dari semua keganasan di seluruh dunia. Hal ini juga menempatkan kanker payudara sebagai kanker dengan insiden tersering pada perempuan. Pada tahun 2020, insiden kasus baru kanker payudara di seluruh dunia sekitar 2,2 juta atau 11,7%, dengan angka kematian sekitar 680.000.^{1,2} Di Indonesia insiden kanker payudara juga menempati urutan pertama dari semua keganasan (16,6%), dan menjadi keganasan terbanyak pada perempuan (30,8%). Di Sumatera Barat insiden kanker payudara terus meningkat, pada tahun 2017 tercatat sebanyak 303 kasus, pada tahun 2018 sebanyak 422 kasus dan pada tahun 2019 sebanyak 479 kasus.³

Karsinoma payudara adalah suatu kelompok tumor yang heterogen dengan berbagai macam perangai dan respon terhadap terapi. Karsinoma ini dibagi berdasarkan pola morfologi spesifik dan subtipe molekuler.⁴ Karsinoma lobular invasif merupakan tipe karsinoma invasif payudara tersering kedua setelah karsinoma invasif tidak spesifik. Insiden karsinoma lobular invasif mencapai hingga 15% dari seluruh karsinoma invasif payudara.^{5,6}

Sistem kekebalan memiliki peran penting dalam perkembangan kanker payudara. Lingkungan mikro tumor ditandai dengan respon imunologi spesifik yang dapat mendorong pertumbuhan tumor atau memusnahkan sel kanker melalui mekanisme patofisiologi yang berbeda. *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL) adalah sel limfoid mononuklear yang menginfiltrasi tumor dan stroma, yang mencerminkan suatu respon imun *host* terhadap sel tumor. Tingkat infiltrasi limfosit ini dapat dinilai dengan evaluasi sederhana dari sediaan blok parafin

tumor yang diwarnai hematoxilin dan eosin (HE).^{7,8}

Banyak penelitian yang melaporkan karsinoma payudara subtipe triple negatif dan HER-2 positif dengan TIL yang tinggi, serta TIL berperan sebagai marka prognostik pada subtipe ini. Karsinoma lobular invasif sebagian besar adalah subtipe molekuler luminal A atau dengan hormon reseptor positif dan HER-2 negatif. Masih sedikit penelitian yang menilai TIL pada karsinoma lobular invasif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik umum karsinoma lobular invasif dan menganalisis hubungan subtipe molekuler dan densitas TIL pada karsinoma lobular invasif payudara.⁶

II. METODE PENELITIAN

Penelitian observasional ini menggunakan pendekatan *cross sectional*. Sampel sebanyak 30 kasus karsinoma lobular invasif. Sampel dari 3 laboratorium patologi anatomik yaitu, Sentra Diagnostik Pusat Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, laboratorium Patologi Anatomik RSUP Dr. M. Djamil Padang, dan laboratorium Patologi Anatomik RSI Ibnu Sina Padang pada periode 2019-2020.

Data penelitian ini adalah primer dan sekunder. Data primer berupa penilaian slaid berupa varian, derajat histopatologi, invasi limfovaskular (ILV), densitas TIL dan subtipe molekuler. Data sekunder adalah usia pasien. Penilaian TIL dilakukan berdasarkan rekomendasi *The International TIL Working Group* dan dikelompokkan menjadi 3, densitas rendah <10%, intermediet 10-50%, dan tinggi $\geq 50\%$.⁹ Penilaian subtipe molekuler dilakukan dengan pewarnaan imunohistokimia *Estrogen Receptor* (ER), *Progesteron Receptor* (PR), *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER-2) dan *Marker of Proliferasi Ki67* (Ki67). Luminal A: jika ER positif dan/atau PR positif, HER-2 negatif dan Ki67 rendah. Luminal B HER-2 negatif: jika ER positif

dan/atau PR positif, HER-2 negatif dan Ki67 tinggi; luminal B HER-2 positif: jika ER positif dan/atau PR positif, HER-2 over ekspresi dan Ki67 apa pun. HER-2 positif: jika ekspresi ER dan PR negatif, HER-2 over ekspresi, dan Ki67 apa pun. Tripel negatif: jika ekspresi ER, PR dan HER-2 negatif, dan Ki67 apa pun.^{4,10}

Analisis univariat berupa karakteristik umum karsinoma lobular invasif yang disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan narasi. Analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antara subtipe molekuler dengan densitas TIL di stroma dengan uji *Pearson Chi-square*, hasil uji statistik dianggap bermakna jika nilai $p < 0,05$.

III. HASIL

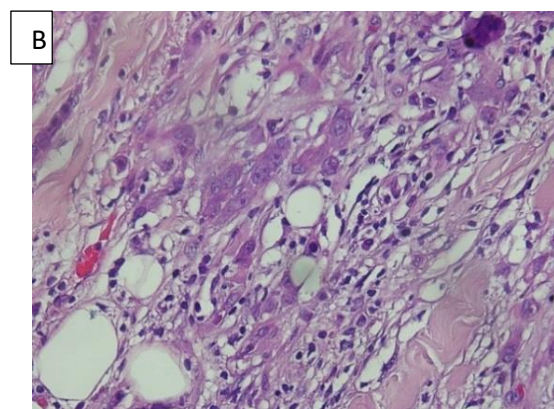
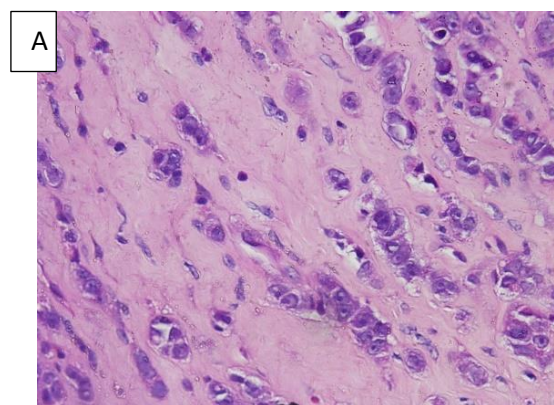
A. KARAKTERISTIK UMUM KARSINOMA LOBULAR INVASIF

Tabel 1 menunjukkan kelompok usia terbanyak kasus karsinoma lobular invasif adalah <50 tahun yaitu sebanyak 17 kasus (56,7%) dengan usia rata-rata 48,43 tahun. Varian terbanyak adalah klasik sebanyak 17 kasus (56,7%). Sebagian besar kasus pada penelitian ini adalah derajat 2 sebanyak 28 kasus (93,3%). Sebagian besar tidak ditemukan invasi limfovaskular yaitu sebanyak 23 kasus (76,7%). Sebanyak 21 kasus (70%) dengan densitas TIL rendah, 9 kasus (30%) dengan densitas TIL intermediet dan 0 kasus dengan densitas TIL tinggi. Mikroskopik densitas TIL dapat dilihat pada gambar 1.

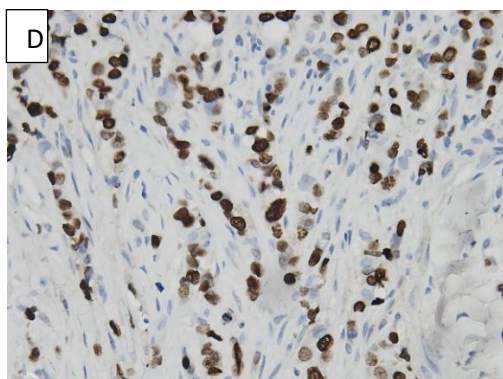
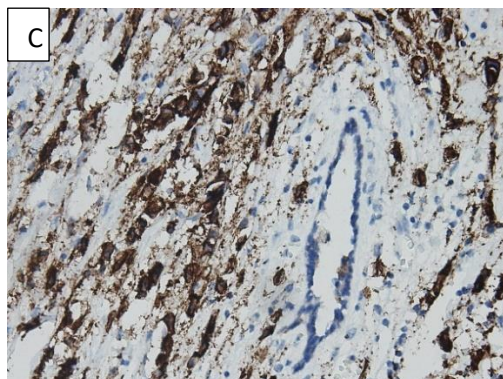
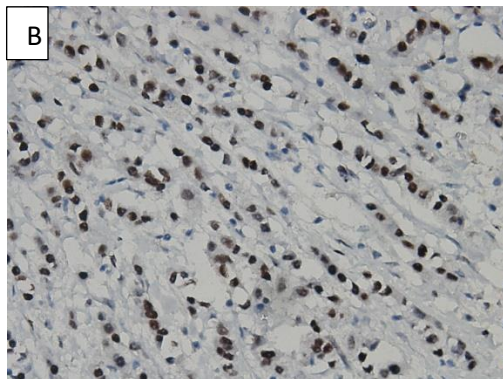
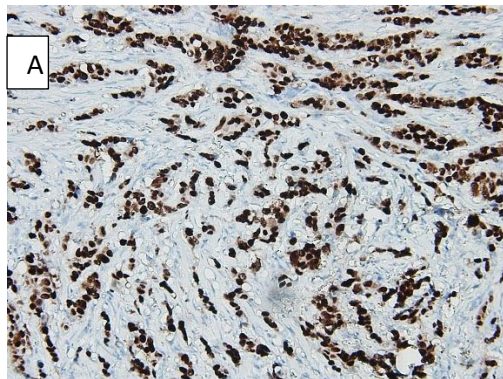
Subtipe molekuler pada penelitian ini didapatkan subtipe luminal A sebanyak 14 kasus (46,7%), luminal B sebanyak 11 kasus (36,7%), HER-2 sebanyak 4 kasus (13,3%), dan tripel negatif sebanyak 1 kasus (3,3%). Mikroskopik pewarnaan imunohistokimia dapat dilihat pada gambar 2.

TABEL 1. KARAKTERISTIK UMUM KARSINOMA LOBULAR INVASIF

Variabel		f (n=30)	%
Usia (tahun)	Mean	48,43	
	<50 tahun	17	56,7
	≥50 tahun	13	43,3
Varian	Klasik	17	56,7
	Solid	4	13,3
	Tubulolobular	2	6,7
	Campuran	5	16,7
	Pleomorfik	2	6,7
Derajat Histopatologik	Derajat 1/2	28	93,3
	Derajat 3	2	6,7
ILV	Negatif	23	76,7
	Positif	7	23,3
Densitas TIL	Rendah	21	70
	Intermediet	9	30
	Tinggi	0	0
Subtipe Molekuler	luminal A	14	46,7
	luminal B	11	36,7
	HER-2	4	13,3
	Tripel Negatif	1	3,3



GAMBAR 1. DENSITAS TIL. A. DENSITAS RENDAH. B. DENSITAS INTERMEDIET (PEWARNAAN HE, 40X10)



GAMBAR 2. MIKROSKOPIK PEWARNAAN IHK. A. ER POSITIF. B. PR POSITIF. C. HER-2 OVER

EKSPRESI. D. KI67 TINGGI (PEWARNAAN HE, 40X10)

B. HUBUNGAN SUBTIPE MOLEKULER DENGAN DENSITAS TIL

Tabel 2 menunjukkan densitas TIL rendah banyak pada sub tipe luminal A (100%), densitas TIL intermediet paling banyak pada sub tipe luminal B. Tidak terdapat densitas TIL tinggi pada penelitian ini. Secara statistik terdapat hubungan sub tipe molekuler dengan densitas TIL, dengan nilai $p=0,004$.

TABEL 2. HUBUNGAN SUBTIPE MOLEKULER DENGAN DENSITAS TIL

Subtipe molekuler	Densitas TIL				Total		p
	Rendah		Intermediet		f	%	
	f	%	f	%			
Luminal A	14	100	0	0	14	100	0
Luminal B	6	54,5	5	45,5	11	100	0
HER-2 positif	1	25	3	75	4	100	0
Tripel negatif	0	0	1	100	1	100	4

IV. PEMBAHASAN

A. KARAKTERISTIK UMUM KARSINOMA LOBULAR INVASIF

Penelitian ini mendapatkan kelompok usia < 50 tahun adalah kelompok terbanyak yaitu 56,7%. Hal ini berbeda dengan penelitian Tille dkk. (2020) yang melaporkan usia terbanyak kasus karsinoma lobular invasif pada kelompok umur ≥ 50 tahun yaitu sebanyak 84,1%, sedangkan usia paling sedikit adalah < 50 tahun sebanyak 15,9%. Desmedt dkk. (2018) juga melaporkan kelompok usia ≥ 50 tahun sebagai kelompok terbanyak yaitu 67,3%.⁵ Karsinoma lobular invasif merupakan tumor yang sangat berhubungan dengan hormon perempuan baik endogen atau eksogen. Terdapat perbedaan dalam kelompok usia terbanyak maupun usia rata-rata terjadinya karsinoma lobular invasif pada penelitian ini, jika dibandingkan dengan penelitian lain. Hal ini dapat disebabkan oleh adanya variasi pada

subjek terutama terkait dengan faktor reproduksi seperti usia menarke, usia kehamilan pertama, atau adanya penggunaan terapi hormon.¹¹

Varian karsinoma lobular invasif pada penelitian ini didapatkan varian terbanyak adalah klasik sebanyak 17 kasus (56,7%). Varian lain adalah solid sebanyak 4 kasus (13,3%), tubulo-lobular 2 kasus (6,7%), campuran 5 kasus (16,7%) dan pleomorfik 2 kasus (6,7%). Hal ini sejalan dengan Tille dkk. (2020) juga melaporkan varian klasik terbanyak, yaitu 67,4%. Karsinoma lobular invasif merupakan karsinoma payudara tipe spesifik yang mempunyai pola morfologik khas yaitu proliferasi sel-sel berukuran kecil, diskohesif yang terlihat tersebar secara individual pada stroma jaringan ikat, atau tersusun dalam pita linear sel-sel yang berbaris beriringan (*single-file linear*).⁴

Derajat histopatologik sebagian besar kasus pada penelitian ini adalah derajat 2 sebanyak 28 kasus (93,3%) dan selanjutnya derajat 3 sebanyak 2 kasus (6,7%). Desmedt dkk. (2018) juga melaporkan derajat histopatologik terbanyak adalah derajat 2 yaitu 71,9%, selanjutnya derajat 1 sebanyak 12,5% dan derajat 3 sebanyak 15,6%.⁵ Berdasarkan kepustakaan, untuk karsinoma lobular invasif, derajat histopatologik terbanyak adalah derajat 2 hal ini terkait dengan formasi kelenjar yang jarang, terbatasnya pleomorfisme inti dan hitung mitosis.⁴

Invasi limfovaskular sebagian besar tidak ditemukan yaitu sebanyak 23 kasus (76,7%) dan ditemukan 7 kasus (23,3%) dengan invasi limfovaskular positif. Invasi limfovaskular pada karsinoma lobular invasif yang jarang dapat disebabkan oleh karakteristik biologi tumor yang menghalangi ILV. Hal ini dapat disebabkan oleh kurangnya adesi sel tumor jenis lobular terhadap dinding pembuluh.⁴

Densitas TIL penelitian ini didapatkan sebanyak 21 kasus (70%) dengan densitas TIL rendah dan 9 kasus (30%) dengan densitas TIL intermediet dan 0 kasus dengan densitas TIL tinggi. Hal ini sejalan dengan Anh dkk. (2018) yang melaporkan TIL densitas rendah terbanyak pada karsinoma lobular invasif yaitu sebesar 30%, intermediet 30% dan 0 kasus densitas TIL tinggi.¹² Pada penelitian Tille dkk. (2020) membagi TIL menjadi 3 kelompok, yaitu TIL negatif, TIL rendah dan TIL tinggi dengan nilai *cut-off* 5%, dengan nilai TIL berturut-turut 52,1%, 40,3%, dan 7,6%.⁶ Penelitian Cristiciello dkk. (2020) juga membagi TIL dengan kelompok tinggi dan rendah dengan nilai *cut-off* 5%, dan melaporkan TIL densitas rendah yang terbanyak pada karsinoma lobular invasif yaitu 87,6%. Berdasarkan kepustakaan, densitas TIL pada karsinoma lobular invasif relatif rendah. Densitas TIL yang relatif rendah pada karsinoma lobular invasif dikaitkan dengan subtipe molekuler dari karsinoma ini. Karsinoma ini sebagian besar termasuk kelompok karsinoma dengan reseptor positif. Ekspresi ER berkorelasi dengan infiltrasi Th2 dan menurunkan ekspresi MHC kelas II pada sel karsinoma payudara.¹³

Subtipe molekuler luminal A merupakan subtipe terbanyak yaitu 14 kasus (46,7%), luminal B sebanyak 11 kasus (36,7%), HER-2 sebanyak 4 kasus (13,3%), dan triple negatif sebanyak 1 kasus (3,3%). Hal ini sejalan dengan penelitian Tille dkk. (2020) yang melaporkan subtipe luminal A sebanyak 54,6%, luminal B 41,2%, HER-2 positif 1,7% dan triple negatif 2,5%.⁶ Engstrom dkk. (2015) juga melaporkan subtipe molekuler luminal A sebagai subtipe terbanyak sebanyak 54,3%, luminal B 33,7%, HER-2 over ekspresi 0,9%, dan triple negatif 11,1%.¹⁴

Karsinoma lobular invasif sebagian besar digolongkan ke dalam subtipe luminal A. Mayoritas karsinoma lobular invasif dengan

hormon reseptor positif baik ER dan/atau PR, HER-2 negatif, serta indeks proliferasi yang rendah. Adanya ekspresi ER positif menjadikan karsinoma payudara sebagai sub tipe luminal, di mana terdapat pola ekspresi gen yang didominasi oleh beberapa gen yang diatur oleh estrogen. Karsinoma dengan ekspresi ER yang tinggi biasanya juga mengekspresikan PR yang tinggi. Indeks proliferasi yang rendah pada karsinoma lobular invasif, secara umum mencerminkan mitosis yang rendah.^{15,16}

B. HUBUNGAN SUBTIPE MOLEKULER DENGAN DENSITAS TIL

Densitas TIL rendah sebagian besar adalah sub tipe luminal. Sub tipe luminal A, terdapat 14 kasus (100%) yang semuanya dengan densitas TIL rendah, sub tipe luminal B, juga lebih banyak dengan densitas TIL rendah yaitu terdapat 6 kasus (54,5%) dan 5 kasus (45,5%) dengan densitas TIL intermediet. Sub tipe HER-2 positif sebagian besar dengan densitas TIL intermediet yaitu 3 kasus (75%) dan dengan TIL rendah 1 kasus (25%). Hanya terdapat satu kasus sub tipe triple negatif, dan sub tipe ini dengan densitas TIL intermediet.

Pujani dkk. (2020) melaporkan hubungan antara sub tipe molekuler pada karsinoma invasif payudara dengan densitas TIL. Karsinoma invasif payudara sub tipe luminal memiliki nilai TIL yang lebih rendah dibandingkan dengan sub tipe triple negatif dan HER-2 positif dengan nilai $p=0,001$.¹⁰ Penelitian lain oleh Loi dkk. (2014) mengungkapkan densitas TIL berhubungan dengan negativitas ER, HER-2 positif, serta triple negatif dengan nilai $p<0,001$.¹⁷

Banyak penelitian mengenai TIL pada karsinoma invasif payudara triple negatif dan HER-2 positif, tetapi masih sedikit penelitian mengenai TIL pada karsinoma dengan reseptor hormon positif, terutama penelitian tentang karsinoma lobular invasif yang

merupakan prototipe dari karsinoma luminal A.^{6,13}

Desmedt dkk. (2018) melaporkan karsinoma lobular invasif sebagian besar dengan densitas TIL rendah, dan merupakan karsinoma dengan reseptor hormon positif atau tipe luminal.⁵ Hal sama juga dilaporkan oleh Tille dkk. (2020) yang melaporkan densitas TIL rendah banyak pada sub tipe luminal, sedangkan densitas TIL tinggi dikaitkan dengan sub tipe HER-2 positif dan triple negatif. Penelitian ini membagi kelompok densitas TIL tinggi dan rendah dengan nilai *cut-off* 5%.⁶

Komponen utama TIL adalah sel limfosit T (CD3+), dimana sel limfosit T terdiri atas CD4+, CD8+ dan sel T reg. Sel T CD8+ merupakan sel dengan aktivitas anti tumor yang paling signifikan., dimana sel ini akan mengenali antigen spesifik tumor melalui MHC kelas I dan menggunakan aktivitas anti tumor melalui lepasnya IFN- γ dan kompleks granzim perforin.^{7,18}

Sel T CD4+ dapat berdiferensiasi menjadi efektor spesifik yaitu T-helper1 (Th1) dan sel T-helper2 (Th2). T-helper1 akan meningkatkan aktifitas anti tumoral makrofag dan sel NK, sedangkan Th2 meningkatkan aktivitas pro tumoral makrofag. Sel T CD4+ dapat mengenali antigen yang dipaparkan oleh *antigen presenting cell* (APC) yang mengekspresikan molekul MHC kelas II.¹⁸

Karsinoma payudara dengan hormon reseptor positif atau tipe luminal, memiliki densitas TIL yang rendah. Kurangnya TIL dapat disebabkan oleh ekspresi ER yang menunjukkan mendorong lingkungan imun Th2 dan menurunkan ekspresi MHC kelas II pada sel kanker payudara.¹⁹ Adanya mekanisme *escape* imun dapat difasilitasi melalui penekanan ER α pada pensinyalan IFN- γ .¹³

Densitas TIL intermediet penelitian ini paling banyak pada subtype luminal B selanjutnya pada subtype HER-2. Criscitiello dkk. (2020) melaporkan TIL dalam 2 kategori tinggi dan rendah, melaporkan densitas TIL tinggi lebih banyak pada subtype luminal B. Hal ini dapat disebabkan oleh sifat luminal B yang merupakan tumor dengan indeks proliferasi yang lebih tinggi jika dibandingkan luminal A.¹³

Tujuh puluh lima persen subtype HER-2 positif penelitian ini adalah karsinoma dengan densitas TIL intermediet. Secara umum, karsinoma payudara dengan HER-2 positif memiliki TIL yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan karsinoma payudara tipe luminal.¹⁸ Baik karsinoma invasif payudara subtype triple negatif atau HER-2 positif memiliki infiltrasi sel T CD8+ yang tinggi, diperkirakan 60% tumor mengandung sel T CD8+. Pada satu penelitian yang membandingkan karsinoma payudara dengan HER-2 positif antara tipe luminal dan non-luminal menemukan bahwa infiltrasi sel T CD8+ berhubungan dengan angka *relapse free survival* (RFS) pada karsinoma dengan reseptor hormon negatif. Data ini menunjukkan bahwa infiltrasi sel imun pada karsinoma payudara HER-2 positif lebih dipengaruhi oleh status reseptor hormon daripada over ekspresi protein HER-2 itu sendiri.¹⁹

Perspektif klinis mengungkapkan bahwa nilai TIL yang lebih tinggi berhubungan dengan respon yang lebih tinggi terhadap kemoterapi, yang sepertinya bergantung pada ER, PR dan HER-2. Belum ada nilai *cut-off* TIL yang sesuai secara biologi seperti pada beberapa penelitian. Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan TIL sebagai suatu marka prognostik dalam skala kontinyu, misalnya tiap 1% TIL atau setiap penambahan desil TIL berhubungan dengan angka *pathological Complete Response* (pCR).²⁰

Hanya terdapat satu subtype triple negatif pada penelitian ini dan dengan densitas TIL intermediet. Penelitian Tille dkk. (2020) melaporkan subtype triple negatif ini dengan frekuensi yang sedikit, namun peneliti tetap memasukkan ke dalam analisis dikarenakan hal ini mencerminkan heterogenitas karsinoma lobular invasif. Hasil analisis subtype triple negatif oleh Tille dkk. (2020) melaporkan subtype ini lebih banyak dengan TIL daripada tanpa TIL.⁶ Nilai prognostik TIL pada karsinoma payudara triple negatif dan HER-2 positif telah ditunjukkan dengan jelas. Beberapa penelitian mengkonfirmasi bahwa TIL yang tinggi paling sering ditemukan pada tumor dengan proliferasi tinggi.⁵

Beberapa penelitian mengaitkan densitas TIL yang tinggi pada karsinoma lobular invasif dengan prognosis yang lebih buruk jika dibandingkan dengan karsinoma invasif tidak spesifik. Desmedt dkk. (2018) dan Tille dkk. (2020) melaporkan pasien karsinoma lobular invasif dengan densitas TIL tinggi berhubungan dengan usia lebih muda, dan *overall survival* yang lebih buruk.^{5,6}

Penilaian yang lebih mendetail mengenai komposisi sel imun seperti TIL subpopulasi sel T, akan memberikan pandangan yang lebih luas terhadap klinis dan perilaku biologi tumor. Pasien karsinoma lobular invasif memiliki pilihan terapi target yang masih sedikit, adanya pemahaman yang lebih baik mengenai komposisi imun dapat membantu mengidentifikasi karsinoma lobular invasif sebagai suatu keganasan yang berbeda yang perlu ditatalaksana khusus.⁶

V. KESIMPULAN DAN SARAN

Karsinoma lobular invasif payudara paling banyak ditemukan pada kelompok usia <50 tahun dengan rata-rata usia 48,43 tahun. Varian terbanyak yaitu varian klasik. Derajat histopatologik terbanyak adalah derajat 2, serta paling banyak tanpa invasi limfovaskular. Sebagian besar karsinoma

lobular invasif dengan densitas TIL rendah. Subtipe molekuler terbanyak adalah luminal A. Terdapat hubungan yang bermakna antara subtipe molekuler dengan densitas TIL pada karsinoma lobular invasif payudara.

Perlu penelitian lebih lanjut dengan proporsi subtipe molekuler yang lebih banyak dalam menilai TIL pada karsinoma lobular invasif. Keterbatasan penelitian ini adalah tidak menilai subpopulasi sel T, meskipun rekomendasi penilaian TIL dapat dilakukan melalui penilaian slaid HE. Penilaian subpopulasi sel T dapat memberikan tambahan pengetahuan tentang TIL pada karsinoma lobular invasif, yang mungkin memiliki implikasi prognostik yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
- [2]. GLOBOCAN 2020. Breast. Accessed July 22, 2021. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
- [3]. Indra. Peringatan hari kanker sedunia. Published 2020. <https://dinkes.sumbarprov.go.id/details/news/470>
- [4]. World Health Organization of Tumours Editorial Board. Breast Tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
- [5]. Desmedt C, Salgado R, Fornili M, et al. Immune infiltration in invasive lobular breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(7):768-776. doi:10.1093/jnci/djx268
- [6]. Tille J-C, Vieira AF, Saint-Martin C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are associated with poor prognosis in invasive lobular breast carcinoma. *Mod Pathol*. Published online 2020. doi:10.1038/s41379-020-0561-9
- [7]. Oner G, Altintas S, Canturk Z, et al. The immunologic aspects in hormone receptor positive breast cancer. *Cancer Treat Res Commun*. 2020;25(August):1-6. doi:10.1016/j.ctarc.2020.100207
- [8]. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259-271. doi:10.1093/annonc/mdu450
- [9]. Hida AI, Ohi Y. Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer; proposal of a simpler method. *Ann Oncol*. 2015;26(11):2351-2358. doi:10.1093/annonc/mdv363
- [10]. Pujani M, Jain H, Chauhan V, Agarwal C, Singh K, Singh M. Evaluation of tumor infiltrating lymphocytes in breast carcinoma and their correlation with molecular subtypes, tumor grade and stage. *Breast Dis*. 2020 (1-9)
- [11]. Dossus L, Benusiglio PR. Lobular breast cancer: Incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):1-8. doi:10.1186/s13058-015-0546-7
- [12]. Ahn SG, Cha YJ, Bae SJ, Yoon C, Lee HW, Jeong J. Comparisons of tumor-infiltrating lymphocyte levels and the 21-gene recurrence score in ER-positive/HER2-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1-9. doi:10.1186/s12885-018-4228-6
- [13]. Criscitiello C, Vingiani A, Maisonneuve P, Viale G, Viale G, Curigliano G. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in ER+/HER2- breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;183(2):347-354. doi:10.1007/s10549-020-05771-7
- [14]. Engstrøm MJ, Opdahl S, Vatten LJ, Haugen OA, Bofin AM. Invasive lobular breast cancer: The prognostic impact of histopathological grade, E-cadherin and molecular subtypes. *Histopathology*. 2015;66(3):409-419. doi:10.1111/his.12572
- [15]. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
- [16]. Reed MA, Kutasovic JR, Lakhani SR, Simpson PT. Invasive lobular carcinoma of the breast: Morphology, biomarkers and 'omics. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):1-11. doi:10.1186/s13058-015-0519-x
- [17]. Loi S, Michiels S, Salgado R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: Results from the FinHER trial. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1544-1550. doi:10.1093/annonc/mdu112
- [18]. Annaratone L, Cascardi E, Vissio E, et al. The multifaceted nature of tumor microenvironment in breast carcinomas. *Pathobiology*. 2020;87:125-142. doi:10.1159/000507055
- [19]. Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2016;4(59):1-7. doi:10.1186/s40425-016-0165-6
- [20]. Dushyanthen S, Beavis PA, Savas P, et al. Relevance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *BMC Med*. 2015;13(1):1-13. doi:10.1186/s12916-015-0431-3