

616-994  
Yur  
f

01

**PENENTUAN JUMLAH INFILTRASI LIMFOSIT  
DI SEKITAR KARSINOMA PAYUDARA  
DUKTUS INVASIF GRADE II STADIUM III  
SEBAGAI FAKTOR PROGNOSIS**



Oleh :

**WILLY YULIANTO**

**Pembimbing : dr. Djoko Handoyo, Sp.B., Sp.B.Onk.**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2005**

# LEMBAR PENGESAHAN

Tulisan ini telah dikoreksi dan disetujui

Judul:

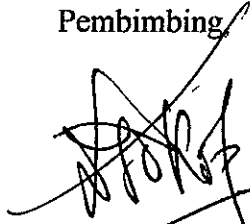
**PENENTUAN JUMLAH INFILTRASI LIMFOSIT  
DI SEKITAR KARSINOMA PAYUDARA  
DUKTUS INVASIF GRADE II STADIUM III  
SEBAGAI FAKTOR PROGNOSIS**

Oleh:

**WILLY YULIANTO**

Semarang, Januari 2005

Pembimbing



**dr. Djoko Handoyo, Sp.B., Sp.B.Onk.**  
NIP. 130 675 341

Mengetahui  
Ketua Program Studi  
Laboratorium Ilmu Bedah  
Fakultas Kedokteran UNDIP  
Semarang.



**dr. Djoko Handoyo, Sp.B., Sp.B.Onk.**  
NIP. 130 675 341

UNIT KUSTAK-UNDIP
No. Datu: 3642/IT/PP/05
Tgl. : 26 Mei 05

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT, oleh harena rahmat dan hidayahnya yang begitu besar maka penulis dapat menyelesaikan penelitian Karya Ilmiah Paripurna ini sebagai syarat untuk maju ke ujian nasional board dalam bidang studi ilmu bedah umum, dengan judul :

***“Penentuan Jumlah Infiltrasi Limfosit di Sekitar Karsinoma Payudara Duktus Invasif Grade II Stadium III Sebagai Faktor Prognosis “***

Pada kesempatan ini pula penulis dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Bapak dr. H Djoko Handojo, Sp.B, Sp.BOnk selaku Kepala Bagian/SMF Ilmu Bedah, dan selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah dan Dr. Sahal Fatah selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Bedah kami ucapkan terima kasih atas segala bimbingan dan dorongan yang selalu diberikan dalam rangka menyelesaikan tugas ini, dan sekaligus selaku pembimbing yang telah banyak memberikan dukungan dan dorongan sampai selesainya karya akhir ini.

Kepada dr. Kasno, Sp.PA (K), selaku Kepala Bagian SMF Patologi Anatomi FK Undip Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk mengadakan penelitian di bagian Patologi Anatomi.

Kepada dr. Siti Amarwati J., Sp.PA (K), yang telah membantu pelaksanaan penelitian sehingga kami dapat menyelesaikan penelitian ini.

Kepada guru-guru kami yang lain: dr.H Abdul Wahab, SpB.SpBO FICS, Dr. R Saleh Mangunsudirdjo, Sp.BO FICS (Almarhum), Prof. DR. Dr H A Faik Heyder, Sp.B, Sp.BTKV, Prof. DR. Dr. I Riwanto, Sp.B.KBD, DR. Dr. Rudi Yuwono Sp.B, Sp.BU, Dr. H Rifki Muslim, Sp.B, Sp. BU, Dr. Darsito, SpB. KBD, Dr. Andi Maleachi, Sp.B.KBD, Dr. Sidharta D, Sp. B, SpBU, Dr. F Sutoko, Sp.BP, Dr. Karsono, Sp. BP, Dr.H Subijanto,Sp.B. SpBOnk., Dr. H Yulianto, SpB, Sp.BA, Dr. Bambang Suteja,Sp.B, Sp.BO, Dr.H. Johny Sjoelib, Sp.B.KBD, Dr.H Moeljono, Sp.B.KBD, Dr. Ardi Santosa, Sp.BU, Dr. Benny Issakh, Sp.B, Sp.B.Onk. Dr. HM Adi S, Sp. BU, Dr. Djeni Biantoro, Sp.B. Sp.BA penulis mengucapkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya atas segala bimbingan, pengarahan, pengetahuan, wawasan ilmu pengetahuan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis bedah umum

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Dekan Fakultas Kedokteran Undip yang telah memberi kesempatan penulis menempuh pendidikan dokter spesialis bedah.

Kepada Direktur RS Dr. Kariadi Semarang beserta staf yang telah memberikan segala fasilitas selama penulis menempuh pendidikan spesialis diucapkan terima kasih.

Orang tua tercinta (Bapak Bambang Koesnadi dan Ibu Tineke), Mertua Kami (Bapak Suratman Martowiyoto (Alm) dan Ibu Siti Lestari) yang dengan penuh kasih sayang dan penuh pengorbanan telah mengasuh, membesarkan, mendidik dan menanamkan rasa disiplin serta tanggung jawab.

Istriku Retno Lestyorini dan keempat orang putra-putriku (Ine, Dinda, Daffa, dan Almas) yang tercinta yang dengan tabah dan sabar mendampingiku serta memberikan dorongan dan semangat, selama dalam pendidikan.

Kepada semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan tulisan ini, juga penulis ucapkan terima kasih.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberikan balasan terhadap amal bakti kebaikan kita semua.

Semarang, Januari 2005

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI .....	v
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	2
C. Tujuan Penelitian .....	2
D. Manfaat Penelitian .....	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	3
1. Faktor Prognosis Klinis .....	4
2. Faktor Prognosis Tumor.....	4
3. Faktor Prognosis Host .....	5
4. Respon Immunologi Terhadap Tumor.....	6
BAB III KERANGKA TEORI.....	11
KERANGKA KONSEP .....	11
BAB IV HIPOTESIS .....	12
BAB V METODE PENELITIAN .....	13
HASIL PENELITIAN.....	16
A. Deksripsi Data .....	16
B. Hubungan Infiltrasi Limfosit dengan Kondisi Penderita.....	18
BAB VII PEMBAHASAN .....	20
BAB VIII KESIMPULAN DAN SARAN.....	21
A. Kesimpulan .....	21
B. Saran .....	21
DAFTAR PUSTAKA.....	22
LAMPIRAN .....	24

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Karsinoma payudara adalah keganasan yang sering ditemukan pada wanita<sup>(1)</sup>. Ini adalah keganasan nomor satu di Amerika<sup>(2)</sup>. Kurang lebih satu dari delapan wanita terkena karsinoma payudara selama kehidupannya<sup>(3,4,5)</sup>. Dilaporkan lebih dari 180.000 kasus baru setiap tahun; dengan insiden meningkat kurang lebih 1% setiap tahunnya<sup>(2,4)</sup>. Pada tahun 1994 diperkirakan 46.000 wanita meninggal oleh karena penyakit ini<sup>(4,6,7,8)</sup>. Karsinoma payudara merupakan penyebab kematian nomor dua pada wanita Amerika setelah karsinoma paru.<sup>(6,8)</sup>

Di Indonesia data dari berbagai rumah sakit menunjukkan bahwa karsinoma payudara frekwensinya menempati urutan ke dua terbanyak karsinoma wanita, setelah karsinoma serviks uteri<sup>(9)</sup> begitu juga disemarang melaporkan, karsinoma payudara menempati urutan ke dua setelah karsinoma serviks uteri (12,4%)<sup>(10)</sup>. Karsinoma payudara sangat jarang mengenai wanita di bawah umur 20 tahun.<sup>(3)</sup> Terbanyak mengenai wanita antara umur 35-54 tahun<sup>(11)</sup>.

Sel tumor, merupakan benda asing terhadap hospes tempat dia tumbuh. Mekanisme-mekanisme umum yang dapat bekerja melawan sel tumor pada dasarnya sama seperti mekanisme dalam membentuk respon terhadap benda asing lain<sup>(12)</sup>. Sel tumor menampilkan antigen yang berbeda dengan sel normal. Antigen ini dapat menginduksi respon imun seluler dan respon imun humoral hospes<sup>(13)</sup>.

Limfosit T berperan sangat penting dalam mengandalikan pertumbuhan antigen sel tumor. Fungsi sel T dalam respon imun terhadap tumor dilihat pada darah tepi dan sel-sel yang menginfiltrasi tumor.

Walaupun hanya sedikit bukti bahwa pengawasan imunologi dapat melindungi seseorang terhadap pertumbuhan tumor namun diyakini bahwa sistim imun dapat memberikan respon terhadap pertumbuhan tumor ganas. Hal-hal yang menunjukkan adanya peranan sistim imun pada kanker ditunjang oleh beberapa pengamat sebagai berikut.

- Banyak tumor mengandung infiltrasi sel-sel mononuklear yang terdiri atas sel T, sel NK dan makrofag.
- Beberapa tumor tertentu dapat regresi spontan
- Tumor lebih sering berkembang pada individu dengan imunodefisiensi atau bila sistem imun tidak efektif.
- Penggunaan agen immunosupresif berkaitan dengan kenaikan insidensi keganasan.

Beberapa peneliti mendapatkan bahwa aktifitas limposit yang tinggi didalam stroma jaringan sekitar kelompok sel tumor dan di dalam kelompok sel tumor memberikan respon radiasi dan prognosis yang lebih baik apabila dibandingkan dengan yang mempunyai aktivitas limposit rendah<sup>(14)</sup>

#### **B. Rumusan Masalah**

Apakah infiltrasi limfosit di sekitar karsinoma payudara duktus invasif grade II stadium III dapat digunakan sebagai salah satu faktor untuk menentukan prognosis penderita.

#### **C. Tujuan Penelitian**

Mencari hubungan infiltrasi limfosit di sekitar karsinoma payudara duktus invasif grade II stadium III dengan prognosis penderita.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Dengan parameter yang sederhana yaitu pemeriksaan infiltrasi limfosit di sekitar karsinoma payudara duktus invasif grade II stadium III dapat digunakan sebagai salah satu faktor untuk menentukan prognosis.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

Karsinoma payudara merupakan keganasan nomor satu di Amerika<sup>(2)</sup>. Kurang lebih 1 dari 8 wanita Amerika dan Kanada terkena penyakit ini selama hidupnya. Insiden ini sama untuk beberapa negara Eropa. Dilaporkan lebih 180.000 kasus baru setiap tahun, dengan insiden meningkat +/- 1% setiap tahunnya<sup>(2,4)</sup>. Yang penting dalam mendeteksi karsinoma payudara pada stadium yang lebih awal<sup>(3)</sup>. Pada tahun 1994 diperkirakan 46.000 wanita meninggal oleh karena penyakit ini<sup>(4, 6,7,8)</sup>. Karsinoma payudara merupakan penyebab kematian nomor dua pada wanita Amerika, setelah karsinoma paru<sup>(6,8)</sup>.

Di Indonesia, data dari berbagai rumah sakit menunjukkan bahwa karsinoma payudara frekwensinya menempati urutan kedua terbanyak keganasan wanita, setelah karsinoma serviks uteri. Begitu pula di Semarang melaporkan, karsinoma payudara menempati urutan kedua setelah karsinoma serviks uteri (12,4%)<sup>(3)</sup>

Karsinoma payudara sangat jarang mengenai wanita di bawah umur 20 tahun<sup>(3)</sup>. Terbanyak mengenai wanita antara umur 35-54 tahun<sup>(15)</sup>. Dan mencapai puncaknya sekitar umur manopause<sup>(3)</sup>

Hasil penelitian menunjukan bahwa survival Rate untuk tumor payudara. Stadium 1 adalah 84%, stadium 2 adalah 71%, stadium 3 adalah 48%, dan untuk stadium 4 adalah 18%. Sedangkan untuk tumor payudara stadium 3 kelangsungan hidup 1 tahun adalah 84%, 2 tahun adalah 69%, 3 tahun adalah 61%, 4 tahun adalah 54%, dan 5 tahun adalah 48%.<sup>(20)</sup>

Faktor prognosis adalah variabel-variabel yang mempengaruhi kekambuhan dan outcome penderita karsinoma payudara. Secara umum dapat dibagi 3 kelompok besar yaitu :<sup>(15)</sup>



## 1. Faktor Prognosis Klinik

### a. Sek

Lelaki yang mempunyai karsinoma payudara diperkirakan mempunyai survival yang lebih jelek, tetapi ini kemungkinan oleh tumor yang sudah lanjut saat didiagnosis<sup>(15)</sup>

### b. Riwayat Keluarga

Wanita dengan riwayat keluarga menderita karsinoma payudara, diperkirakan mempunyai tumor yang lebih agresif dan survival yang lebih buruk<sup>(15)</sup>

## 2. Faktor Prognostik Tumor

### a. Ukuran Tumor

Pada umumnya ukuran tumor yang lebih kecil, kemungkinan metastasis ke limfonodi aksila lebih rendah. Fisher dkk mendapatkan bahwa tumor kurang dari 1 cm kemungkinan metastasis ke aksila adalah 22%, tumor dengan diameter lebih dari 6 cm, kemungkinan metastasis ke aksila adalah 63%. Sedangkan Sakamoto dkk mendapatkan bahwa diameter tumor kurang dari 2 cm, survival 10 tahun adalah 80,9%, tumor antara 2,1-5 cm: 51,2% dan hanya 39,4% untuk tumor dengan diameter lebih dari 5,1 cm<sup>(16)</sup>.

### b. Status Limfonodi

Adanya metastasis ke aksila adalah faktor yang paling penting dalam memprediksikan kemungkinan kekambuhan kanker payudara. Rekurensi 10 tahun pada wanita yang diterapi dengan mastektomi dan pengambilan limfonodi adalah 72% apabila tidak ada metastasis ke nodul aksila, 33% apabila 1-3 nodul terlibat dan 16% apabila 4 atau lebih aksila positif.

Sedangkan sakamoto dkk mendapatkan, apabila 1-3 nodul yang terlibat survival 10 tahun adalah 59%, 4 atau lebih nodul yang terlibat, survival 10 tahun adalah 30,2%.

Ukuran nodul diperkirakan berpengaruh pada prognosis. Pasien dengan mikrometastasis kurang dari 2 mm. Antara 15-20% pasien dengan nodul negatif meninggal dalam waktu 5 tahun. Hal ini berhubungan dengan sejumlah kasus-kasus dengan nodul negatif (yang diperiksa dengan H & E), ternyata mempunyai

mikro metastasis dengan potongan serial limfodi atau ketika dicat dengan immunohistokimia<sup>(17)</sup>.

c. Grading Histologi

Diferensiasi baik lebih bagus dari pada diferensiasi jelek<sup>(15)</sup>

d. Invasi Vaskuler

Adanya invasi menunjukkan bahwa kanker lebih agresif<sup>(15)</sup>

e. Stadium

Tidak hanya berpengaruh pada prognosis, tetapi pada beberapa kasus keputusan terapi yang diambil didasarkan pada stadium kanker<sup>(10)</sup>.

f. Status Reseptor Steroid

Dalam selaput sel terdapat reseptor hormon, suatu protein yang dapat mengikat hormon yang datang. Hormon mengadakan ikatan dengan reseptor hormon membentuk suatu hormon reseptor hormon kompleks, hormon reseptor hormon kompleks masuk ke dalam sitoplasma dan kemudian ke dalam inti sel dimana kompleks itu mempengaruhi kerja gen. Reseptor hormon ini menentukan sensitivitas kanker terhadap hormon<sup>(9)</sup>

**3. Faktor Prognostik Host (Faktor Yang berhubungan dengan penderita)**

a. Umur

Umur lebih muda, kadang-kadang berhubungan dengan karsinoma payudara yang lebih agresif<sup>(15)</sup>

b. Status Menopause

Post menopause biasanya lebih bagus<sup>(15)</sup>

c. Riwayat keluarga

Adanya anggota keluarga yang menderita kanker payudara, terutama ibu, saudara perempuan, nenek prognosinya lebih buruk<sup>(15)</sup>

d. Riwayat Kanker Sebelumnya

Bila mempunyai kanker sebelumnya, prognosinya lebih jelek<sup>(15)</sup>

e. Nutrisi yang jelek

Mempunyai prognosis lebih jelek<sup>(15)</sup>

f. Immunosupresi

Pada pasien immunosupresi pada umumnya mempunyai prognosis lebih jelek.

g. Kemoterapi Sebelumnya

Mempunyai prognosis lebih jelek<sup>(15)</sup>

h. Terapi Radiasi Sebelumnya

Mempunyai prognosis lebih jelek<sup>(15)</sup>

i. Sosial Ekonomi

Hasil penelitian menunjukkan bahwa status sosial ekonomi mempengaruhi prognosis penderita tumor payudara, dimana status sosial ekonomi yang rendah, prognosisnya lebih jelek dari status sosial ekonomi menengah ke atas.

#### 4. Respon Immunologi terhadap Tumor

Sel tumor merupakan benda asing terhadap hospes tempat dia tumbuh, keasingan antigen tumor disebabkan adanya mutasi dan diregulasigen yang menyebabkan diproduksi protein baru (neo antigen) yang tidak pernah diekspresikan dalam keadaan normal. Produk gen yang mutasi atau yang mengalami diregulasi oleh sel T dan sel B sebagai benda asing, karena produk-produk itu tidak pernah dijumpai oleh sel-sel limfosit tersebut pada jaringan sendiri sebelum tumor tumbuh. Mekanisme-mekanisme imun yang dapat bekerja melawan sel tumor pada dasarnya sama seperti mekanisme dalam membentuk respon terhadap benda-benda asing lain<sup>(12)</sup>. Antigen ini dapat menginduksi respon imun hospes<sup>(13)</sup>.

Konsep immune surveillance menyebutkan bahwa sel-sel efektor seperti sel-B, T-helper, T-Sitotoksik, dan sel-NK harus mampu mengenal antigen tumor dan memperantarai / menyebabkan kematian sel-sel tumor.<sup>(22)</sup>

Beberapa bukti yang mendukung bahwa ada peran sistim imun dalam melawan tumor ganas diperoleh dari beberapa penelitian, diantaranya yang mendukung teori itu ialah<sup>(18)</sup>:

- a. Banyak tumor mengandung infiltrasi sel-sel monoklear yang terdiri atas sel T, sel NK dan makrofag.
- b. Tumor dapat mengalami regresi secara spontan.
- c. Tumor lebih sering berkembang pada individu dengan imunodefisiensi atau bila sistem imun tidak efektif, bahkan immunosupresi sering kali mendahului

pertumbuhan tumor. Bukti yang mendukung hal ini berasal dari pengamatan bahwa penggunaan agen immunosupresif sesudah transplantasi organ berkaitan dengan kenaikan insidensi penyakit keganasan<sup>(12)</sup>.

- d. Di lain pihak tumor sering kali menyebabkan immunosupresi pada penderita. Beberapa tumor menghasilkan faktor immunosupresi yang dapat menghasilkan respon imun lokal. Sebagai contoh beberapa glioms menghasilkan TGF  $\beta$  yang menurunkan proliferasi dan sitotoksisitas sel T.

Bukti lain yang juga mendukung bahwa tumor dapat merangsang sistim imun adalah ditemukannya limfosit berproliferasi dalam kelenjar getah bening. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa baik respon imun humoral maupun respon imun seluler terhadap antigen tumor, terbukti dapat membunuh sel tumor.

Limfosit T berperan sangat penting dalam mengendalikan pertumbuhan sel tumor. Sel ini bertanggung jawab untuk menghancurkan sel tumor maupun untuk mengaktifkan komponen sistim imun yang lain. Adanya sel T dalam respon imun terhadap tumor dapat dilihat pada darah tepi dan sebagian sel-sel yang menginfiltrasi tumor<sup>(13)</sup>.

Secara invitro adanya respon imun seluler terhadap tumor ini dapat dibuktikan. Penelitian membuktikan bahwa jumlah limfosit T dalam darah dapat mengurangi pertumbuhan dan penyebaran tumor sehingga penderita mempunyai prognosis yang baik<sup>(13)</sup>. Hubungan antara banyaknya limfosit yang ditemukan diantara kelompok sel kanker secara histopatologi dengan prognosis penderita telah ditunjukkan pada kanker leher rahim<sup>(14)</sup>.

Komponen efektor dari sistim imun mempunyai pengaruh potensial pada penghancur sel-sel tumor. Berikut adalah efektor imun humoral dan seluler yang dapat menghancurkan sel tumor.

a. Mekanisme Humoral

Meskipun pada tumor, imunitas seluler banyak berperan dari pada imunitas humoral, tetapi tubuh membentuk juga antibodi terhadap antigen tumor<sup>(18)</sup>.

1) Lisis oleh antibodi dan komplemen

Potensi untuk membunuh tumor yang diperantarai oleh antibodi telah terungkap secara invitro. Secara invitro belum diketahui dengan pasti.

Komplemen yang mengikat antibodi menempel pada membran sel kanker yang menyebabkan gangguan karena hilangnya tekanan osmotik dan integritas biokimiawi sel<sup>(18)</sup>.

2) Oponisasi melalui antibodi dan komplemen

Oponisasi antigen oleh imunoglobulin meningkatkan vagozitis, memudahkan APC memproses dan menyajikan antigen kepada sel T, dan meningkatkan fungsi sel NK dalam mekanisme ADCC<sup>(19)</sup>.

3) Hilangnya adesi oleh antibodi

Kemampuan mengikat antibodi terhadap antigen tumor merupakan hal yang terpenting dalam kelangsungan hidup sel tumor jenis tertentu, oleh karena mereka akan kehilangan kontak antar sel yang dibutuhkan untuk membentuk organisasi yang utuh.

b. Mekanisme Seluler

1) Destruksi oleh sel TC

Pada percobaan eksperimental terbukti bahwa sel T sitotoksik menghasilkan respon imun anti tumor yang efektif invitro. Sel T sitotoksik dapat melakukan fungsi surveillance dengan mengenal dan membunuh sel-sel potensial ganas yang mengekspresikan peptida yang berasal dari protein seluler mutant. Limfosit T yang menginfiltrasi jaringan tumor juga mengandung limfosit T sitotoksik yang memiliki kemampuan melisis sel tumor<sup>(18)</sup>.

2) ADCC (*Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity*)

Potensi untuk membunuh tumor yang diperantarai oleh antibodi telah terungkap invitro yaitu melalui mekanisme ADCC dimana makrofag dan sel NK yang mengekspresikan reseptor Fe-y memperantarai pembunuhan atau melalui aktivasi komplemen<sup>(18)</sup>.

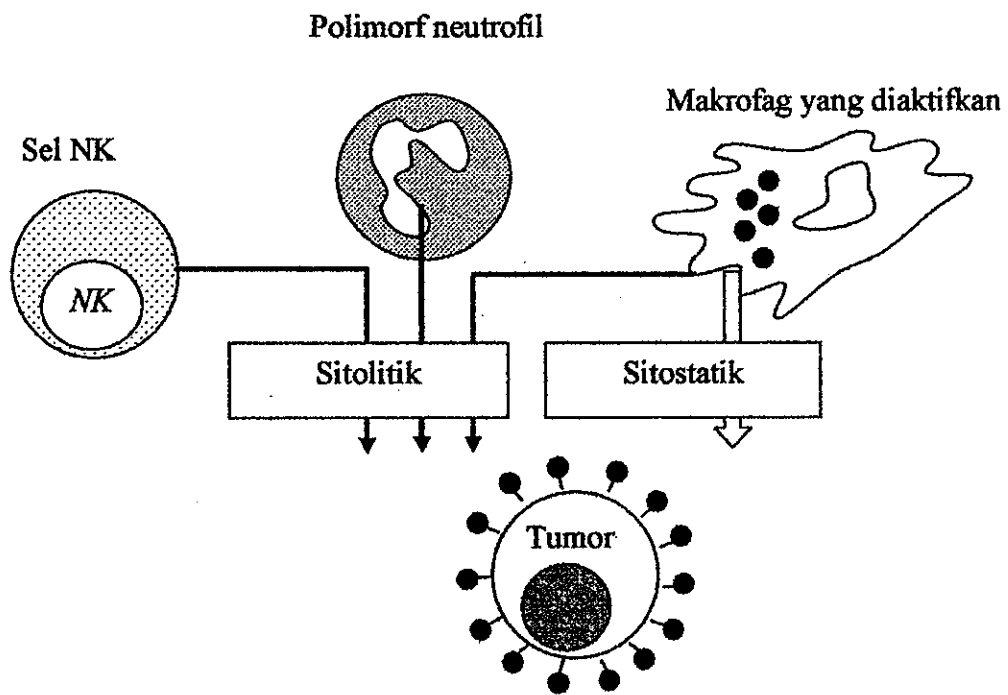
3) Destruksi oleh makrofag yang diaktifkan

Makrofag merupakan mediator seluler yang potensial dalam imunitas anti tumor. Makrofag yang diaktifkan dapat melisis sel tumor. Seperti halnya sel NK, makrofag mengekspresikan reseptor Fe-y, dan aktivasinya dapat diarahkan kepada tumor yang dilapisi antibodi<sup>(18)</sup>.

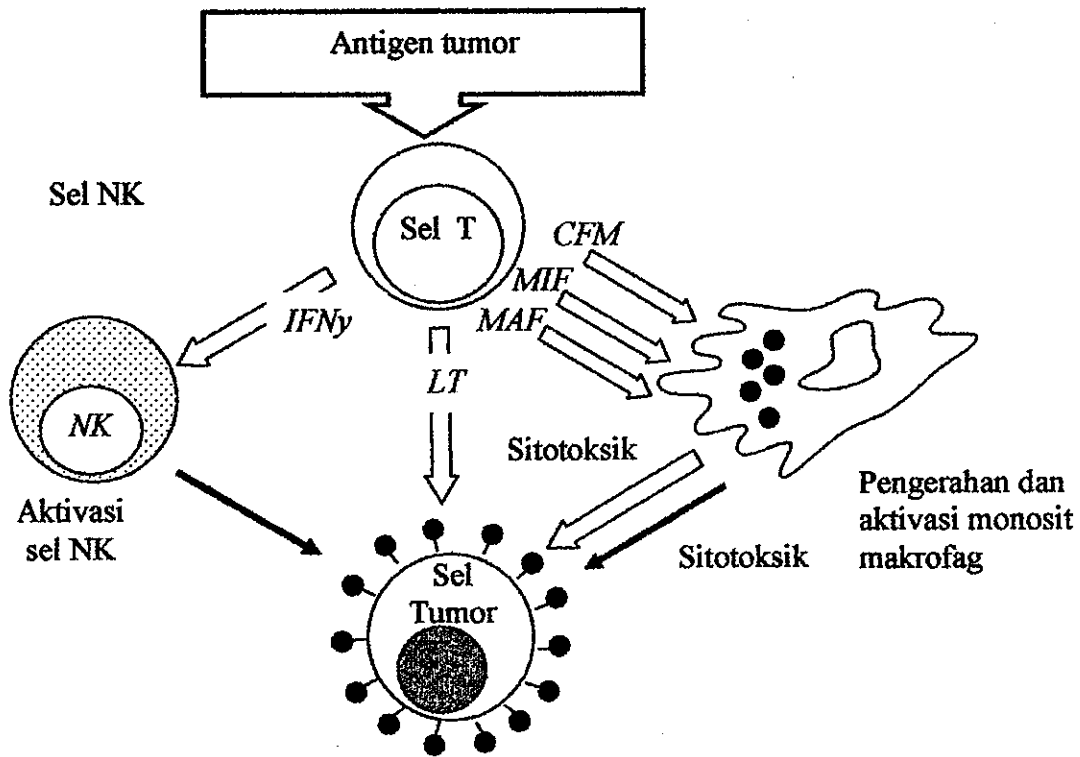
#### 4) Destruksi oleh sel NK

Sel NK adalah sel efektor dengan sitotoksitas spontan terhadap berbagai jenis sel sasaran. Sel NK mencegah metastasis dengan mengeliminasi sel tumor yang terdapat dalam sirkulasi<sup>(13)</sup>.

Sistem imun non spesifik dapat langsung menghancurkan sel tumor tanpa sensitisasi sebelumnya. Imunitas non spesifik terhadap tumor diperankan oleh makrofag yang diaktifkan, neutrofil dan sel NK (natural killer cel). Efeknya dapat sitolitik atau sitostatik. Sel tersebut menyerang semua jenis tumor<sup>(12)</sup>



Gambar 1. Imunitas non spesifik terhadap tumor<sup>(23)</sup>



Gambar 2. Peranan limfokin dalam penghancur tumor<sup>(23)</sup>

Sedang sel T yang dirangsang antigen tumor melepaskan limfokin sebagai berikut

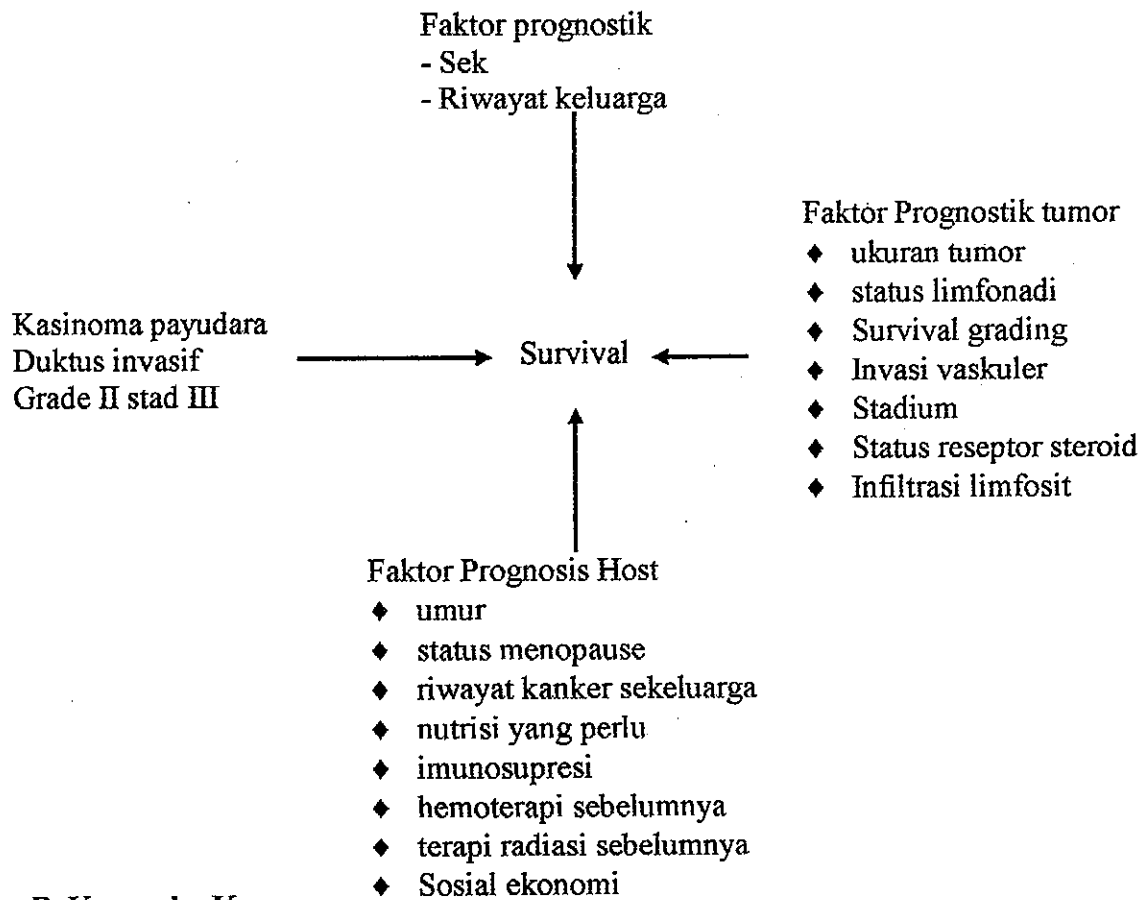
1. IFN yang mengaktifkan efek lisin sel NK
2. LT (limfotoksin) yang dapat langsung menghancurkan sel tumor
3. Bahan kematotaktik (CFM)
4. Migration inhibition factor (MIF)
5. Macrophage activating factor (MAF)

Yang semuanya mengerahkan dan mengaktifkan makrofag. Makrofag mempunyai efek sitotoksik dan mencegah multiplikasi sel tumor<sup>(11)</sup>.

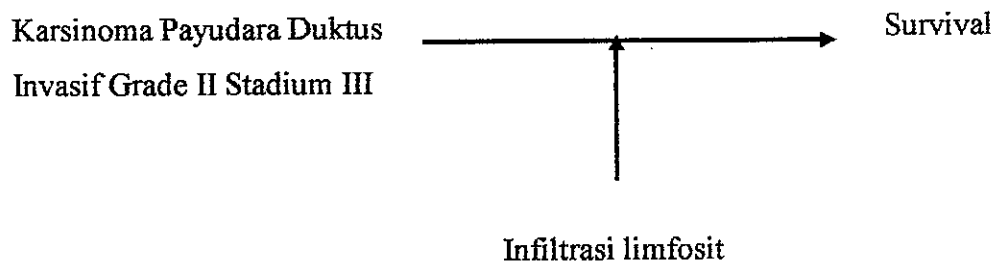
## BAB III

### KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

#### A. Kerangka Teori



#### B. Kerangka Konsep





## **BAB IV**

### **HIPOTESIS**

Infiltrasi limfosit disekitar karsinoma payudara duktus invasif grade II stadium III dapat digunakan sebagai faktor prognosis penderita.

## BAB V

### METODE PENELITIAN

#### 1. Desain penelitian

Desain penelitian adalah retrospektif dengan studi Kohort.

#### 2. Tempat penelitian dan waktu

Penelitian dilakukan di SMF Bedah dan SMF Patologi Anatomi Fak. Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang Jan 2000 – Desember 2004

#### 3. Subyek penelitian

##### a. Populasi

Semua kasus karsinoma payudara duktus invasif grade II stadium III Januari 2000 – Des 2000 yang dilakukan operasi dan diperiksa Histopatologi di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

##### b. Besar Sampel

Besar sampel penelitian dihitung dengan rumus :

$$n = \frac{z \alpha^2 p(1-p)}{d^2}$$

$z\alpha = 1,96$	$d = 0,1$
$p = 0,80(80\%)$	$n = 59,83$
	$(1-p) = 0,20$

$$n = \frac{(1,96)^2 0,8 (1-0,8)}{(0,1)^2}$$

$$n = 30,73$$

dibulatkan 30, sehingga dibutuhkan 30 sampel.

##### c. Kriteria Inklusi

- Penderita seorang wanita dengan karsinoma payudara duktus invasif grade II stadium III
- Berusia antara 35-54 th

d. Kriteria Eksklusi

- Penderita yang tidak terlacak keberadaannya
- Penderita meninggal oleh karena penyakit lain

4. Definisi operasional

a. Variabel Bebas

- Infiltrasi limfosit disekitar karsinoma payudara duktus invasif grade II stadium III
- Skala Ratio

b. Variabel tergantung

- Variabel penderita dinyatakan dalam bulan, skala ratio

c. Limfosit adalah sel terkecil dalam seri sel darah putih, berperan dalam sistem imun spesifik. Pada pemeriksaan mikroskop tampak inti yang relatif bulat (menempati 90% dari isi sel), padat, sitoplasma non granular basofilik rucat yang relatif sedikit. Limfosit kecil berdiameter 6-9  $\mu\text{m}$  dan limfosit besar berdiameter 9-15  $\mu\text{m}$ .

d. Infiltrasi limfosit adalah perhitungan jumlah limfosit secara histopatologi pada hasil operasi karsinoma payudara.

e. Karsinoma payudara duktus invasif adalah proliferasi ganas dari sel epitel yang melapisi duktus jaringan payudara yang telah menyebuk ke dalam jaringan ikat di sekitarnya.

f. Parameter yang dianalisis adalah infiltrasi limfosit

g. Survival penderita selama 5 (lima) tahun diketahui dari follow up penderita dalam 5 (lima) tahun terakhir pasca operasi.

5. Perhitungan dan infiltrasi

Pemberian nilai infiltrasi limfosit didasarkan atas reaksi limfosit yang ditemukan dalam stroma jaringan ikat sekitar kelompok sel tumor.

Kepadatan sebukan limfosit sekitar kelompok sel tumor (200x)

Nilai 0 : tidak ada kelompok limfosit atau hanya beberapa limfosit

1 : beberapa kelompok kecil limfosit atau sedikit sebukan limfosit

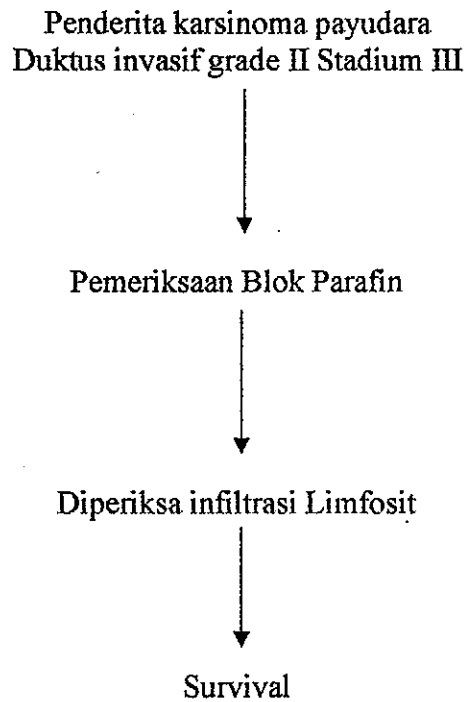
2 : beberapa kelompok besar limfosit atau 1 folikel

3 : banyak kelompok limfosit atau banyak folikel.

6. Analisis Data

Data diatas diolah dan dianalisis menggunakan perangkat lunak komputer SPSS 10.0 yaitu analisis Chi-Square dan analisis survival Kaplan Meier.

7. Alur penelitian



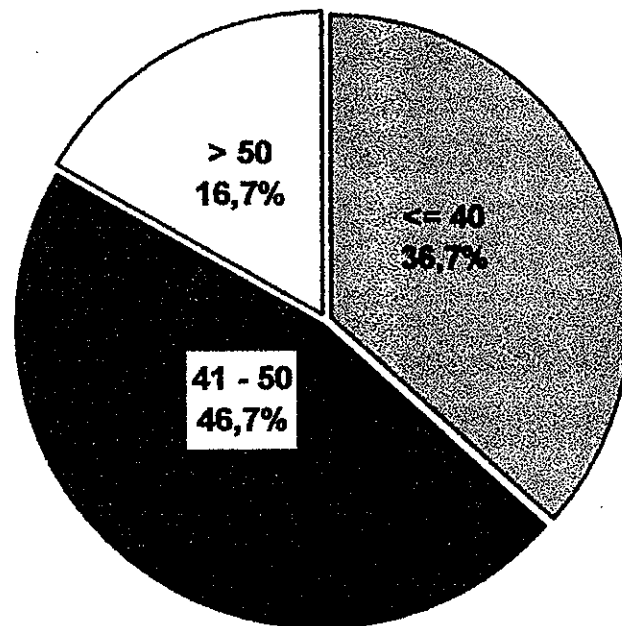
## BAB VI

### HASIL PENELITIAN

#### A. Deskripsi Data

##### 1. Umur Penderita

Dari sebanyak 30 penderita yang memenuhi kriteria inklusi didapatkan rata-rata umur 43,27 tahun dengan standar deviasinya 5,9, kebanyakan penderita berusia 41 – 50 tahun. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat grafik berikut ini.



Gambar 3. Grafik Persentase Umur Penderita

Penderita yang berusia sampai dengan 40 tahun sebanyak 11 orang (36,7%), yan berusia 41 – 50 tahun sebanyak 14 orang (46,7%), dan yang berusia di atas 50 tahun hanya 5 orang (16,7%).

##### 2. Infiltrasi Limfosit

Penderita karsinoma payudara *duktus invasif* grade II staium III didapatkan infiltasi limfosit sebagai berikut.

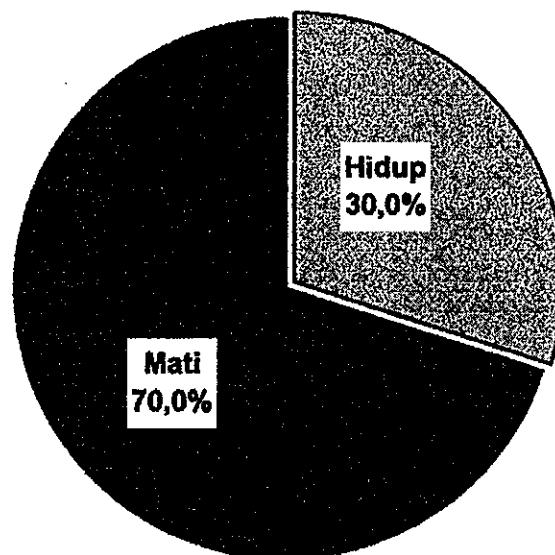
**Tabel 1. Persentase infiltrasi limfosit penderita**

Infiltrasi limfosit	Frekuensi	%
0	3	10,0
1	6	20,0
2	10	33,3
3	11	36,7
Jumlah	30	100,00

Dari tabel di atas terlihat bahwa pada sediaan blok parafin infiltrasi limfosit di sekitar tumor nilai 3 sebanyak 11 orang atau 36,7%, yang diinfiltrasi limfosit 2 sebanyak 10 orang atau 33,3%, nilai infiltrasi limfosit nilai 1 sebanyak 6 orang atau 20,0%, dan yang tidak diinfiltrasi satu orang pasien 3 orang atau 10,0%.

### **3. Kondisi Akhir Penderita**

Pada saat akhir penelitian kondisi akhir penderita 21 orang mati dan 9 orang hidup, untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada grafik berikut ini.



**Gambar 4. Grafik Persentase Keadaan Penderita**

## B. Hubungan Infiltrasi Limfosit dengan Kondisi Penderita

Pada sediaan blok parafin penderita yang tidak diinfiltrasi dan diinfiltrasi limfosit 1 semuanya mati, sedangkan yang diinfiltrasi limfosit 2 sebanyak 2 orang hidup, dan yang diinfiltrasi limfosit 3 7 orang hidup. Untuk Lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Tabel 2. Hubungan Infiltrasi Limfosit dengan Kondisi Penderita

f (% kolom)		Infiltrasi Limfosit				Total
		0	1	2	3	
Kondisi	Mati	3 (100%)	6 (100%)	8 (80,0%)	4 (36,4%)	21 (70,0%)
	Hidup	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (20,0%)	7 (63,6%)	9 (30,0%)
Total		3 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	11 (100%)	30 (100%)

$$\chi^2 = 10,260$$

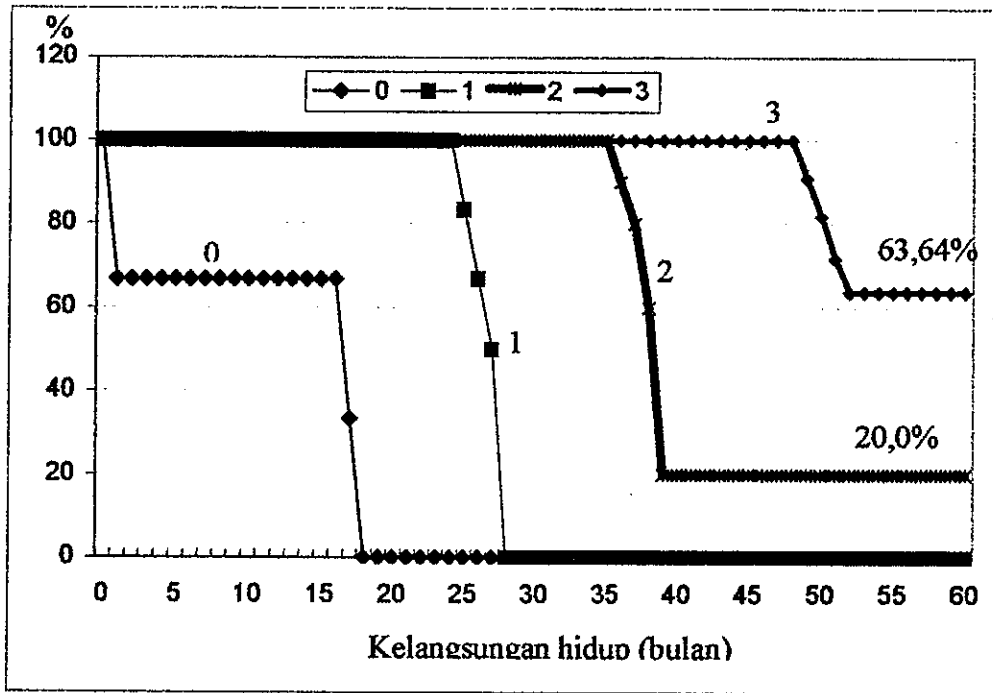
$$p = 0,016$$

Daritabel di atas terlihat bahwa 3 penderita yang tidak diinfiltrasi dan yang diinfiltrasi limfosit 1 semuanya mati, penderita yang diinfiltrasi 2 sebanyak 20% hidup, penderita yang diinfiltrasi limfosit 3 sebanyak 63,6% hidup yang mati hanya 36,4%.

Hasil analisis *Chi-Square* didapatkan  $\chi^2 = 10,260$  dan *probability* (p) sebesar 0,016. Karena nilai p lebih kecil dari taraf signifikansi 5% ( $0,016 < 0,05$ ) maka ada hubungan yang bermakna infiltrasi limfosit dengan kondisi hidup matinya penderita karsinoma payudara duktus invasif grade II stadium III. Infiltrasi limfosit 3 memberikan peluang hidup lebih banyak dibandingkan dengan infiltrasi limfosit 2 apalagi dengan infiltrasi limfosit 1 dan 0.

Selanjutnya hasil analisis Kaplan Meier, penderita yang tidak diinfiltrasi daya tahan hidup sampai 18 bulan, yang diinfiltrasi 1 daya tahan hidupnya 28 bulan.

Penderita yang diinfiltrasi 2 sebanyak 20% hidup dan yang mati memiliki daya tahan hidup 39 bulan, sedangkan yang diinfiltrasi limfosit 3 yang hidup 63,64% dan yang mati memiliki daya tahan hidup 52 bulan. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat grafik berikut ini.



Gambar 5. Grafik Perbandingan Kelangsungan Hidup Penderita Karsinoma Payudara dengan infiltrasi limfosit 0, 1, 2, dan 3

Dari grafik tersebut terlihat bahwa 20% penderita hidup pada infiltrasi limfosit 2 dan 63,64% penderita yang hidup pada infiltrasi limfosit 3.



## **BAB VII**

### **PEMBAHASAN**

Hasil penelitian di atas menunjukkan bahwa semakin banyak infiltrasi limfosit di sekitar karsinoma payudara duktus invasif grade II stadium III semakin lama daya tahan hidup penderita. Dengan demikian jelas bahwa infiltrasi limfosit dapat dijadikan sebagai salah satu faktor prognosis dalam insiden ini.

Pada sediaan blok parafin infiltrasi limfosit 3 dapat memberikan daya tahan hidup penderita tertinggi yakni mencapai persentase kelangsungan hidup 63,64% sedangkan yang memberikan infiltrasi limfosit 2 persentase kelangsungan hidupnya hanya 20,0%. Daya tahan hidup penderita yang tidak diinfiltrasi hanya mencapai 18 bulan, yang memberikan infiltrasi limfosit 1 mencapai 28 bulan.

Hal tersebut jelas dapat dipahami karena limfosit berperan sangat penting dalam mengendalikan pertumbuhan sel tumor. Sel ini bertanggung jawab menghancurkan sel tumor maupun untuk mengaktifkan komponen sel imun yang lain, baik melalui proses imunitas non spesifik maupun melalui peranan limfokin. Dengan demikian infiltrasi limfosit ini dapat efektif untuk menghancurkan sel tumor.

Kami menyadari bahwa pada penelitian kami memang masih terjadi bias oleh karena masih banyak faktor yang mempengaruhi prognosis penderita, tetapi kami sedapat mungkin mengurangi bias tersebut oleh karena ada beberapa faktor yang mempengaruhi prognosis yang tidak bisa kami periksa di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

## **BAB VIII**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **A: Simpulan**

Infiltrasi limfosit disekitar karsinoma payudara duktus invasif grade II stadium III dapat digunakan sebagai salah satu faktor untuk menentukan prognosis penderita. Semakin banyak infiltrasi limfosit di sekitar tumor payudara kelangsungan hidup penderita semakin tinggi.

#### **B. Saran**

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan sel limfosit yang mana yang paling berperan dalam menentukan prognosis dan dengan jumlah sampel yang lebih banyak.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sukrisman L. Penatalaksanaan paripurna pasien geriatri dengan kanker payudara lanjut. [on line] URL <http://www.Interna.Fk.ui.ac.id/referensi/lapkas/0021k.htm>. 2002.
2. Breast Cancer. [on line] URL. <http://www.Breast.Cancer.Answers.Com/breastanswers/articles/types.asp>.
3. Breast Cancer. [on line] URL. <http://www.medstat.Med.Utah.Edu/webpath/TURORIA/BREAST.Htm>. 2001.
4. Sondik EJ. Breast Cancer trends: Incidence, mortality and survival cancer 1994; 74: 991-4.
5. Wei W. Genes determining estrogen susceptibility in breast cancer. [on line] URL. <http://www.Ucop.Edu/srphome/bcrp/progressreport/abstracts/etiology/6FB0106.htm>. 2002.
6. Garfinkel L, Boring CC, Heath CW. Changing trends. An overview of breast cancer incidence and mortality cancer 1994; 74: 222-7
7. Chung M, Chang RH, Bland IK, Wanebo JH. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women, Cancer 1996;77;97-103.
8. Berg JW, Hutter RVP. Breast cancer. Cancer 1995;75:257-69.
9. Sukardja IDG. Deteksi dini kanker buah dada di Jawa Timur pengaruh pendidikan kanker kepada masyarakat. Disertasi. Surabaya Airlangga University Perss, 1984: 1-112.
10. Limppman ME. Breast cancer. [on line] URL <http://www.harrisosonline.com> 2001.
11. Putranto BE. Studi banding pemeriksaan histopatologi sedian slaid potong beku dan blok parafin pada penderita kanker payudara di RSUP dr. Kariadi selama 3 tahun (1995-1997) Media Medika Indonesia 1998;33: 119-23.
12. Herbermen RB, Bellanti JA. Mekanisme pertahanan imun pada imunitas tumor Dalam: imunologi III. Alih bahasa: Wahab AS; editor. Soeripto N. Imunologi III. Cetakan I. Yogyakarta: Gadjah Mada University press, 1993: 356-73.
13. Greenberg PD. Mecanism of tumor immunology. In: Medical immunologi. 9<sup>th</sup> ed. Staford connecticut, US: Apleton and lange, 1997:631-39.
14. Sarjadi Karsinoma epidermoid serviks uterus. Wonodri, 1985.
15. Breast cancer prognosis. [on line] URL. <http://www.../prognosis.htm+prognostic+factor+in+the+breast+cancer^hl=en&ie=UTF>. 1998.
16. Carlosi JD, Edward SH. Breast imaging carcinoma of the breast diagnosis and tratment. Bostom : the little brown and Co, 1983 : 95-117.

17. Tjahjadi G. The new histologic sub types and some prognostic parameter in breast cancer. *Majalah Patologi Indonesia* 1995;5:3-11.
18. Abbas AK, Lichtman AH, pober JS. Immunity to tumors. Dalam : *Celluar and melukular immunologi*. Ed. Philadephia, WB Saunders Co, 1994;382-403.
19. Abbas AK, Lichtman AH, pober LS. Antibodies and antigens. Dalam *cellularand molucular immunology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadephia, WB Saunders Co, 1994:41-62.
20. Breas Canser Cource. Breast Canser Epidemology. Insidence and prevalence of breas canser global variation in morbidity and mortality rates. [on line] URL. <http://hcp.BreasCanserSource.com/node/globalsites.aspx>. 11/5/2004.
21. Azis, Z, Sana S, Akram, M, Saeed A. Socioeconomic Status and Breast Canser Survival in Pakistan. *JPMA (Journal of Pakistan Medical Association)*. [on line] URL. <http://www.jpma.org.pk/index.htm>. 11/5/2004.
22. Boedina Kresno, Siti. *Immunologi: Diganosis dan Prosedur Laboratorium*. Edisi Keempat. Jakarta, Balai Penerbit FK UI 2001:210.
23. Garna Barata Widjaya, Karmen. *Imunologi Dasar*. Edisi Keempat. Jakarta: Balai Penerbit FK UI 2000: 161-173.