

Disregulasi Respon Imun pada Kanker Payudara: Tinjauan Epidemiologi, Subtipe Molekuler, dan Terapi

Maula Syakira¹, Nisa Ulmafhiqrah², Firdus^{3*}, Rosnizar⁴

Departemen Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Syiah Kuala,
Banda Aceh^{1,2,3,4}

*Email Korespondensi: firdus.usk@gmail.com

Sejarah Artikel:

Diterima 26-05-2026
Disetujui 05-06-2026
Diterbitkan 07-06-2026

ABSTRACT

Breast cancer is the disease with the highest mortality rate in women worldwide. Breast cancer development is influenced not only by the intrinsic characteristics of tumor cells but also by the complex interactions between cancer cells, the immune system, and components of the tumor microenvironment (TME). Dysregulation of the immune response plays a crucial role in disease progression through various mechanisms, including immunosuppression, immune evasion, and altered immune cell function. This article aims to comprehensively examine the mechanisms of immune response dysregulation in breast cancer based on the latest scientific literature. The method used is a literature review by reviewing various relevant research articles and review articles regarding breast cancer molecular subtypes, TME characteristics, the role of immune cells, and factors influencing the immune response in breast cancer. The results of this study indicate that breast cancer molecular subtypes have distinct immunological characteristics that influence disease progression and therapeutic response. A deeper understanding of these mechanisms is expected to support the development of more effective therapeutic strategies, particularly immunotherapy tailored to the patient's biological characteristics.

Keywords: *immune dysregulation; breast cancer; tumor microenvironment*

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan penyakit dengan angka kematian tertinggi di dunia. Perkembangan kanker payudara tidak hanya dipengaruhi oleh karakteristik intrinsik sel tumor, tetapi juga oleh interaksi kompleks antara sel kanker, sistem imun, dan komponen *tumor microenvironment* (TME). Disregulasi respon imun berperan penting dalam progresi penyakit melalui berbagai mekanisme, termasuk imunosupresi, penghindaran pengawasan imun (*immune evasion*), serta perubahan fungsi sel-sel imun. Artikel ini bertujuan untuk mengkaji secara komprehensif mekanisme disregulasi respon imun pada kanker payudara berdasarkan berbagai literatur ilmiah terkini. Metode yang digunakan adalah studi literatur dengan menelaah berbagai artikel penelitian dan artikel tinjauan yang relevan mengenai subtipe molekuler kanker payudara, karakteristik TME, peran sel imun, serta faktor-faktor yang memengaruhi respon imun pada kanker payudara. Hasil kajian menunjukkan bahwa subtipe molekuler kanker payudara memiliki karakteristik imunologis yang berbeda yang memengaruhi perkembangan penyakit dan respons terapi. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme tersebut diharapkan dapat mendukung pengembangan strategi terapi yang lebih efektif, khususnya imunoterapi sesuai dengan karakteristik biologis pasien.

Katakunci: *disregulasi imun; kanker payudara; tumor microenvironment*

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang paling banyak terjadi di dunia saat ini dan menjadi jenis kanker yang paling sering didiagnosis pada perempuan. Berdasarkan laporan epidemiologi global terbaru, angka kejadian kanker payudara terus meningkat di berbagai negara, baik negara maju maupun negara berkembang, sehingga menyebabkan beban ekonomi, sosial, dan kesehatan yang sangat besar. Selain menjadi penyebab utama morbiditas, kanker payudara juga merupakan salah satu penyebab utama mortalitas akibat kanker pada perempuan. Tingginya angka kejadian dan kematian tersebut menunjukkan bahwa kanker payudara masih menjadi tantangan besar dalam bidang kesehatan modern saat ini meskipun telah terjadi kemajuan signifikan dalam metode diagnosis dan terapi (Sha *et al.*, 2024).

Kanker payudara saat ini tidak hanya dianggap sebagai penyakit yang disebabkan oleh proliferasi sel abnormal yang tidak terkendali, melainkan sebagai penyakit multifaktorial yang melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik, epigenetik, hormonal, metabolik, imunologis, dan lingkungan. Berbagai mutasi genetik, seperti pada gen BRCA1 dan BRCA2, dapat meningkatkan kerentanan individu terhadap kanker payudara. Selain itu, perubahan epigenetik yang memengaruhi ekspresi gen juga berkontribusi terhadap proses inisiasi dan progresi tumor (Hazra *et al.*, 2021). Faktor lingkungan seperti pola makan, obesitas, paparan polutan, konsumsi alkohol, kurangnya aktivitas fisik, serta faktor reproduksi juga dapat mempengaruhi perkembangan penyakit ini melalui mekanisme inflamasi kronis, stres oksidatif, dan ketidakstabilan genom (Yiallourou *et al.*, 2024).

Salah satu karakteristik utama dari kanker payudara adalah sifat heterogenitas biologisnya yang tinggi. Berdasarkan profil molekuler, kanker payudara diklasifikasikan menjadi empat subtipe utama, yaitu Luminal A, Luminal B, HER2-positif, dan *Triple-Negative Breast Cancer* (TNBC). Setiap subtipe memiliki karakteristik molekuler, prognosis, dan respons terapi yang berbeda. Subtipe Luminal A umumnya memiliki prognosis terbaik dan respons yang baik terhadap terapi hormonal, sedangkan TNBC dikenal sebagai subtipe yang paling agresif dengan tingkat kekambuhan yang tinggi dan pilihan terapi yang relatif terbatas. Heterogenitas ini menunjukkan bahwa perkembangan kanker payudara tidak hanya ditentukan oleh karakteristik intrinsik sel tumor, tetapi juga oleh interaksinya dengan lingkungan mikro di sekitarnya (Guo *et al.*, 2023).

Perkembangan kanker payudara tidak terlepas dari peran *Tumor Microenvironment* (TME) yang bersifat plastis dan selalu berubah. TME merupakan suatu ekosistem biologis yang kompleks yang terdiri atas fibroblas, sel endotel, adiposit, matriks ekstraseluler, serta berbagai populasi sel imun yang saling berinteraksi dengan sel tumor. Interaksi dua arah antara sel tumor dan komponen TME diketahui berperan penting dalam mengatur proliferasi, angiogenesis, invasi, metastasis, serta respons terhadap terapi. Perubahan komposisi dan fungsi komponen stroma selama progresi kanker dapat menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan tumor sekaligus menghambat efektivitas sistem imun dalam mengeliminasi sel kanker (Monzavi-Karbassi *et al.*, 2024). Di dalam TME, sistem imun memegang peranan sentral dalam menentukan keberhasilan atau kegagalan tubuh dalam mengendalikan pertumbuhan tumor. Berbagai jenis sel imun, termasuk makrofag terkait tumor (*Tumor Associated Macrophages/TAMs*), *myeloid-derived suppressor cells* (MDSCs), sel dendritik, sel *Natural Killer* (NK), limfosit B, dan limfosit T berinteraksi secara dinamis dengan sel kanker. Menariknya, sebagian besar sel imun tersebut memiliki sifat plastis sehingga dapat berubah fungsi sesuai dengan kondisi mikrolingkungan tumor. Pada kondisi tertentu, sel-sel imun mampu menjalankan fungsi antitumor melalui aktivitas sitotoksik dan produksi sitokin proinflamasi. Namun, dalam kondisi lain, sel-sel tersebut justru mengalami repolarisasi menjadi fenotipe

pro-tumor yang mendukung pertumbuhan, angiogenesis, metastasis, dan immunosupresi (Harris *et al.*, 2024).

Kemampuan sel kanker untuk menghindari pengawasan imun (*immune evasion*) merupakan salah satu ciri utama kanker yang berkontribusi terhadap progresi penyakit. Sel kanker dapat memodifikasi TME dengan meningkatkan ekspresi molekul *checkpoint* imun seperti *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1), merekrut sel-sel imun supresif, serta menghambat infiltrasi dan fungsi sel efektor seperti limfosit T sitotoksik dan sel NK. Akibatnya, meskipun sistem imun mampu mengenali keberadaan sel kanker, efektivitas respons antitumor menjadi sangat terbatas. Fenomena ini menjelaskan mengapa sebagian besar pasien kanker payudara menunjukkan respons yang bervariasi terhadap imunoterapi berbasis *checkpoint* inhibitor, terutama pada subtipe dengan imunogenisitas rendah (Brummel *et al.*, 2023). Selain faktor biologis tumor, berbagai faktor eksternal juga diketahui dapat memodulasi fungsi sistem imun pada pasien kanker payudara. Salah satu faktor yang banyak mendapat perhatian adalah stres psikologis kronis. Aktivasi berkepanjangan poros *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal* (HPA) akibat stres menyebabkan peningkatan produksi glukokortikoid dan katekolamin yang dapat menekan fungsi imun seluler. Kondisi ini menyebabkan penurunan aktivitas sel NK, gangguan proliferasi limfosit, perubahan profil sitokin, serta peningkatan aktivitas jalur biologis yang mendukung pertumbuhan dan metastasis tumor. Dengan demikian, faktor psikologis juga berkontribusi terhadap progresi penyakit melalui mekanisme neuroimunologis yang sangat kompleks (Kundu *et al.*, 2024).

Disregulasi respon imun juga dapat diperburuk oleh kondisi obesitas dan gangguan metabolisme lipid yang sering menyertai perkembangan kanker payudara. Obesitas menyebabkan terjadinya inflamasi kronis derajat rendah pada jaringan adiposa yang ditandai oleh infiltrasi makrofag proinflamasi dan pembentukan *crown-like structures* (CLS). Keadaan ini memicu peningkatan produksi sitokin proinflamasi, stres oksidatif, serta perubahan metabolisme lipid yang berkontribusi terhadap akumulasi lipid dalam *tumor microenvironment* (TME). Akumulasi lipid tersebut diketahui dapat menyebabkan kelelahan sel T (*T-cell exhaustion*), meningkatkan ekspansi *myeloid-derived suppressor cells* (MDSCs), serta mendorong polarisasi makrofag menuju fenotipe M2 yang bersifat immunosupresif. Akibatnya, lingkungan mikro tumor menjadi semakin mendukung pertumbuhan, invasi, dan metastasis sel kanker payudara (Iyengar *et al.*, 2016). Selain faktor metabolik, ekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) juga memiliki peran penting dalam regulasi respon imun pada kanker payudara. HER2 tidak hanya berfungsi sebagai target terapi molekuler, tetapi juga berperan dalam membentuk interaksi antara sel tumor dan sistem imun melalui berbagai jalur pensinyalan yang mengatur ekspresi PD-L1, infiltrasi limfosit, aktivitas sel T, serta pembentukan lingkungan mikro tumor yang immunosupresif. Overekspresi HER2 diketahui berhubungan dengan peningkatan infiltrasi *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs) dan dapat memengaruhi respons pasien terhadap imunoterapi maupun terapi anti-HER2. Oleh karena itu, pemahaman mengenai hubungan antara HER2 dan sistem imun menjadi semakin penting dalam pengembangan strategi terapi kombinasi yang lebih efektif dan personal pada kanker payudara (Triulzi *et al.*, 2018).

Berdasarkan kompleksitas mekanisme tersebut, pemahaman yang komprehensif mengenai disregulasi respon imun pada kanker payudara menjadi sangat penting untuk mendukung pengembangan pendekatan terapi yang lebih efektif dan personal. Oleh karena itu, tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengkaji secara mendalam hubungan antara subtipe molekuler kanker payudara, karakteristik *Tumor Microenvironment* (TME), serta berbagai faktor pemodulasi seperti stres psikologis kronis, obesitas, gangguan metabolisme lipid, dan ekspresi HER2 dalam membentuk disregulasi respon imun. Melalui sintesis berbagai penelitian terkini, artikel ini diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai tantangan dan peluang pengembangan imunoterapi pada kanker payudara kelak.

METODE PENELITIAN

Artikel ini disusun menggunakan pendekatan review naratif dengan menelaah literatur yang relevan mengenai topik terkait. Penelusuran dilakukan melalui beberapa basis data ilmiah, termasuk PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan disesuaikan dengan fokus pembahasan. Literatur yang dipilih meliputi artikel penelitian, review, dan laporan ilmiah yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir. Artikel kemudian dianalisis secara kritis untuk mengidentifikasi temuan utama, kesenjangan pengetahuan, serta konsistensi hasil antar-studi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Subtipe molekuler kanker payudara

Kanker payudara merupakan penyakit yang bersifat heterogen. Secara klinis, berdasarkan status reseptor hormon estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), HER2 (ERBB2), serta penanda proliferasi protein Ki-67 (MKI67), kanker payudara dapat diklasifikasikan menjadi empat subtipe, yaitu luminal A, luminal B, HER2-positif, dan *triple-negative breast cancer* (TNBC). Klasifikasi ini berpengaruh penting terhadap prognosis pasien (Dou *et al.*, 2024). Subtipe luminal A ditandai oleh tingginya ekspresi ER dan PR tanpa adanya amplifikasi HER2, merupakan subtipe yang paling sering ditemukan dan memiliki prognosis terbaik. Luminal B memiliki tingkat ekspresi ER dan PR yang lebih rendah serta dapat disertai amplifikasi HER2. Subtipe ini umumnya muncul dengan derajat keganasan yang lebih tinggi dan risiko kekambuhan yang lebih besar (Chung *et al.*, 2019). Kedua subtipe luminal ini biasanya merespons dengan baik pada terapi hormon, sehingga ada cukup banyak pilihan pengobatan untuk pasien. Namun, pada sebagian kasus, kanker menjadi kebal terhadap terapi seiring waktu, sehingga pengobatan menjadi kurang efektif. Sementara itu, tumor dengan overekspresi HER2 tanpa ekspresi ER maupun PR disebut sebagai kanker payudara HER2+. Kanker payudara HER2+, yang mencakup sekitar 20% kasus, merupakan subtipe yang lebih agresif dibandingkan HER2-negatif, tetapi biasanya memberikan respons baik terhadap terapi yang menargetkan HER2 (Devericks *et al.*, 2022).

Sementara itu, subtipe TNBC tidak mengekspresikan ER, PR, maupun HER2, merupakan subtipe yang paling agresif. TNBC memiliki tingkat resistensi terhadap kemoterapi serta angka kekambuhan tertinggi dibandingkan dengan subtipe lainnya, terutama pada kasus metastasis ke otak. Meskipun hanya mencakup 15–20% dari seluruh kasus, TNBC dikatakan sangat agresif karena tidak memiliki target terapi yang jelas, cenderung memberikan luaran klinis lebih buruk hingga tingkat kelangsungan hidup penderita lebih rendah (Landry *et al.*, 2022). TNBC juga ditandai oleh defisiensi pada sistem perbaikan *DNA homologous recombination*, di mana sebagian besar kanker payudara dengan mutasi BRCA1 termasuk dalam kelompok TNBC (Devericks *et al.*, 2022).

2. Faktor risiko kanker payudara

Faktor risiko kanker payudara mencakup variabel intrinsik, ekstrinsik, dan reproduksi. Faktor risiko awal mencakup karakteristik intrinsik, yaitu usia, jenis kelamin, ras, dan komposisi genetik, yang berkontribusi terhadap perkembangan gangguan neoplastik dalam famili atau lesi proliferasi jinak pada kelenjar payudara. Faktor-faktor ini bersifat otonom dan tidak mengalami perubahan secara langsung sepanjang kehidupan seseorang. Faktor ekstrinsik terdiri dari gaya hidup, nutrisi, atau intervensi medis jangka panjang seperti kontrasepsi hormonal oral atau terapi penggantian hormon. Faktor-faktor ini dapat diubah sampai batas tertentu dan mempengaruhi perkembangan proses kanker. Selain itu, terdapat faktor

risiko reproduksi yang terkait dengan kemungkinan berkembangnya kanker payudara mencakup usia saat menstruasi dimulai, jumlah kehamilan, usia saat persalinan pertama, durasi menyusui sepanjang hidup, usia saat menopause terjadi, dan penggunaan terapi hormon menopausal (Sun *et al.*, 2017)

3. Pengobatan kanker payudara

Berbagai subtipe kanker payudara memiliki terapi lini pertama yang berbeda. Kanker payudara dengan subtipe HR-positif memerlukan terapi endokrin, seperti tamoksifen, inhibitor aromatase, dan abexilide. Kanker payudara dengan subtipe HER2-positif diobati dengan terapi anti-HER2 seperti trastuzumab dan patuzumab. Sementara itu, subtipe TNBC diobati dengan kemoterapi standar dan radioterapi (Dou *et al.*, 2024). Dalam pengobatan komprehensif kanker payudara, radioterapi merupakan langkah penting karena efektif menurunkan beban tumor lokal dan mengurangi risiko kekambuhan. Namun, sebagian besar subtipe kanker payudara memiliki imunogenisitas yang umumnya rendah, sehingga respons imun antitumor yang terbentuk sering kali tidak maksimal. Akan tetapi, subtipe TNBC memiliki imunogenisitas tertinggi diantara subtipe lainnya sehingga menjadikannya lebih responsif terhadap pendekatan imunoterapi, seperti pengobatan dengan inhibitor programmed death receptor-1 (PD-1) dan ligannya, programmed cell death-ligand 1 (PD-L1). Terapi checkpoint inhibitor ini bekerja dengan memblokir sinyal penghambat pada sel T, sehingga meningkatkan aktivasi imun antitumor. Sejak kemunculannya, imunoterapi telah secara signifikan mengubah paradigma pengobatan berbagai tumor solid (De Caluwé *et al.*, 2021).

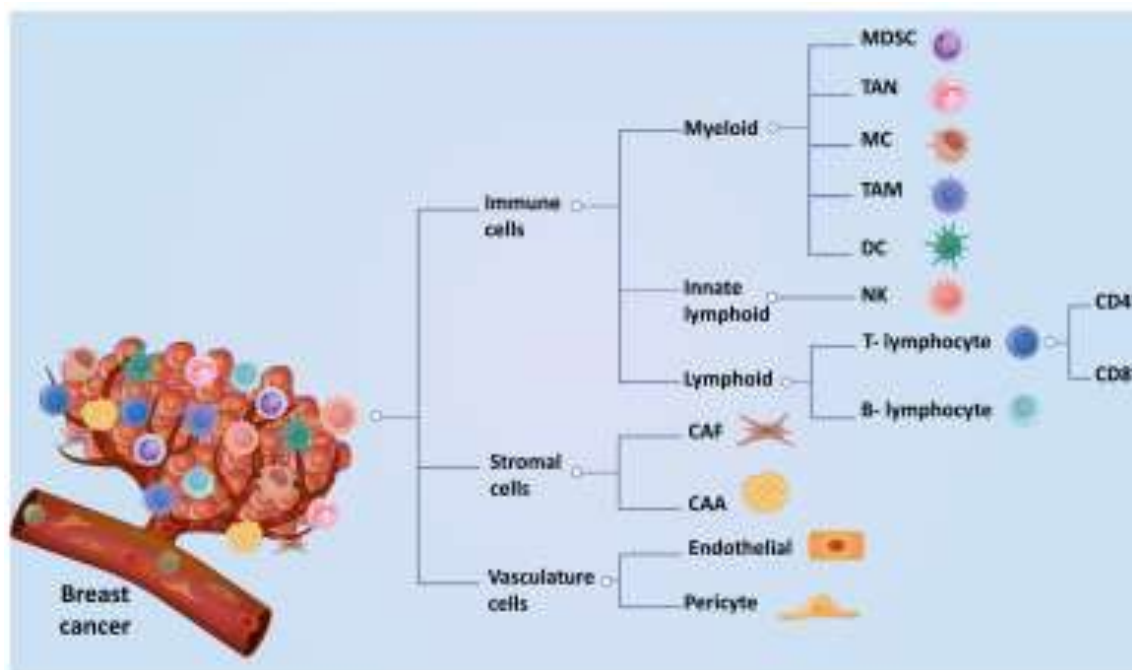
Meskipun minat terhadap pendekatan ini terus meningkat, penerapannya pada kanker payudara masih relatif terbatas. Oleh karena itu, beberapa metode pengobatan baru untuk meningkatkan angka kelangsungan hidup pasien kanker payudara mulai muncul dan banyak diteliti, seperti obat bertarget, vaksin untuk sel imun, *Antibody Drug Conjugates* (ADC), nanopartikel (albumin, logam, lipid, polimer, nanopartikel miselar), serta terapi berbasis *breast cancer stem cell* (BCSC) (Barzaman *et al.*, 2020). Selain terapi, risiko kanker payudara juga bisa dicegah melalui menyusui. Menurut Chen *et al.*, (2023) Menyusui dapat menurunkan risiko penyakit kronis yang merupakan faktor pemicu kanker, seperti hipertensi, diabetes, dan kemungkinan berkembangnya kanker payudara pada perempuan yang pernah melahirkan. Tingkatan perlindungan dapat bervariasi tergantung pada subtipe kanker payudara tertentu. Hal ini mengisyaratkan bahwa menyusui mungkin memberikan perlindungan yang lebih besar terhadap beberapa bentuk kanker payudara invasif. Penelitian yang dilakukan Muharram *et al.*, (2023) melibatkan total 45 individu yang didiagnosis menderita kanker payudara di poliklinik onkologi dan bangsal rawat inap Rumah Sakit Umum Dr. Zainoel Abidin di Banda Aceh antara Januari 2019 dan Januari 2021. Mayoritas individu yang didiagnosis kanker payudara adalah sebesar 55,6% dari total individu, diketahui tidak melakukan menyusui. Rata-rata durasi menyusui pada individu yang didiagnosis kanker payudara adalah $2,04 \pm 1,81$, sedangkan pada mereka yang tidak menderita kanker payudara adalah $10,10 \pm 9,01$.

4. Tumor Microenvironment

Tumor Microenvironment payudara (TME) bersifat sangat plastis dan mengalami perubahan terus-menerus akibat dipengaruhi oleh berbagai faktor intrinsik maupun ekstrinsik sel kanker. Perubahan-perubahan dalam TME ini ditandai oleh jaringan sitokin, faktor pertumbuhan, jalur pensinyalan yang terganggu, serta perubahan profil molekuler pada sel-sel stroma (Andersson *et al.*, 2018). Dalam TME, sel tumor dan stroma saling berkomunikasi sehingga mendorong onkogenesis, progresi, dan metastasis kanker payudara (Yu *et al.*, 2017). Stroma tumor payudara terdiri dari berbagai komponen, termasuk fibroblas, sel

imun, sel endotel, adiposit, dan perisit (Ramamonjisoa & Ackerstaff, 2017). Sepanjang progresi kanker payudara, stroma mengalami perubahan signifikan, termasuk pembentukan fibroblas terkait kanker (*cancer-associated fibroblasts*, CAFs), infiltrasi sel imun, inflamasi, angiogenesis, dan remodeling matriks ekstraseluler *extracellular matrix* (ECM) (Liu *et al.*, 2019). Perubahan-perubahan ini mengganggu integritas membran basal, sehingga memfasilitasi penyebaran sel epitel tumor ke dalam stroma (Risom *et al.*, 2022).

Selain itu, terdapat sel-sel imun di dalam TME yang memainkan peran kritis dan dinamis dalam progresi kanker serta imunitas anti-tumor. Sebagian besar sel imun juga bersifat plastis dalam fenotipe fungsionalnya dan dapat beradaptasi sebagai respons terhadap faktor-faktor lokal dalam TME. Hal tersebut memungkinkan sel-sel imun memiliki peran ganda yaitu pro-tumor maupun anti-tumor (Binnewies *et al.*, 2018). Sel imun efektor yang menginfiltrasi TME dapat secara langsung mengeliminasi sel neoplastik yang mengekspresikan neo-antigen pada permukaannya dan menekan progresi tumor (Burugu *et al.*, 2017). Namun, tumor menggunakan berbagai strategi penghindaran imun untuk menghambat infiltrasi sel imun dan melemahkan fungsi efekturnya di dalam TME (Binnewies *et al.*, 2018). Kumpulan sel imun dalam TME payudara dapat secara umum diklasifikasikan menjadi sel mieloid, sel limfoid bawaan, dan sel limfoid adaptif (Gambar 1). Sel mieloid mencakup *myeloid-derived suppressor cells* (MDSCs), *tumor-associated neutrophils*, (TANs), *tumor-associated macrophages* (TAMs), sel dendritik (DCs), sel mast (MCs), dan lainnya. Sel Natural killer (NK) adalah sel limfoid bawaan dengan fungsi efektor sitotoksik dan berperan penting dalam imunitas anti-tumor. Sel limfoid adaptif mencakup limfosit B dan berbagai subset limfosit T yang memainkan peran sentral dalam imunitas anti-tumor spesifik antigen tumor (Akinsipe *et al.*, 2024). Karakteristik Sel Myeloid dan Limfoid dalam TME Payudara dapat diamati pada (tabel 1).



Gambar 1. Sel Imun Dalam TME (Akinsipe *et al.*, 2024)

Tabel 1. Karakteristik Sel Myeloid dan Limfoid dalam Mikrolingkungan Tumor Kanker Payudara

Jenis Sel	Subtipe	Mediator	Peran Utama	Dampak pada Kanker
MDSCs	PMN-MDSC, M-MDSC	ROS, RNS, ARG1, NOS2; IL-6, IL-10; CCL2, CCL5; VEGF-A, TGF- β	Menekan sel T, mempromosikan tumor	Angiogenesis \uparrow , metastasis \uparrow , resistensi imunoterapi
Neutrofil (TANs)	N1 (anti-tumor), N2 (pro-tumor)	TNF- α , ICAM-1, CCL2, CCL8; MMP-9	N1: inflamasi anti- tumor; N2: pro-tumor	Remodeling ECM, invasi \uparrow , metastasis \uparrow
Mast Cell (MCs)	Tryptase ⁺ , Chymase ⁺ , Mixed	IL-1, IL-6, TNF- α ; IL- 8, VEGF-A, TGF- β ; triptase/chymase	Regulasi inflamasi & angiogenesis	Vaskularisasi \uparrow , invasi \uparrow , konteks tertentu: prognosis baik/buruk
Makrofag (TAMs)	M1 (anti-tumor), M2 (pro-tumor)	M1: IL-12, TNF- α ; M2: IL-10, TGF- β , EGF	M1: inflamasi akut; M2: immunosupresi	ECM degradation, metastasis \uparrow , proliferasi tumor \uparrow
T Lymphocytes	CD8 ⁺ , CD4 ⁺ Th1, Th2, Treg	IFN- γ (Th1); IL-4, IL-5, IL-13 (Th2); IL-10 & TGF- β (Treg)	CD8 ⁺ : sitotoksik; Treg: supresif; Th1: anti- tumor; Th2: pro-tumor	CD8 rendah \rightarrow prognosis buruk; Treg tinggi \rightarrow immunosupresi \uparrow
B Lymphocytes	B normal, Plasma cell, Regulatory B cell (Breg)	IL-10 (Breg), antibodi	Membentuk antibodi, aktivasi sel T	Breg menekan imunitas; plasma cell dapat prediksi prognosis baik/buruk tergantung konteks
NK Cells	NK CD56dim, CD56bright	IFN- γ , perforin, granzyme	Sitotoksitas tanpa presentasi antigen	NK disupresi di TME \rightarrow penurunan pembunuhan sel tumor

(Sumber: Akinsipe *et al.*, 2024)

5. Distribusi penderita kanker payudara di Indonesia

Distribusi kanker payudara di Indonesia berdasarkan beberapa penelitian *cross-sectional*. Sebuah penelitian *cross-sectional* oleh Putri *et al.*, (2022) menggunakan data sekunder dari Rekam Medis di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta, mencakup seluruh perempuan yang didiagnosis kanker payudara pada 1 Januari 2017 hingga 31 Desember 2020. Insidensi kanker payudara meningkat seiring bertambahnya usia dan menurun setelah usia 60 tahun. Pasien kanker payudara yang sangat muda dalam studi ini berusia 24 tahun. Kelompok usia ≤ 50 tahun cenderung memiliki stadium tinggi pada saat diagnosis yaitu sebesar 68,37% dan memiliki karakteristik subtipe molekuler reseptor hormon positif sebanyak 58,17%. Dalam penelitian ini, stadium kanker payudara yang paling banyak ditemukan adalah stadium III. Subtipe molekuler kanker payudara merupakan faktor penentu untuk keseluruhan ketahanan hidup (*overall survival/OS*). Subtipe molekuler yang menguntungkan yaitu luminal A dan luminal B memiliki harapan OS di atas 95% dan angka kekambuhan lokal hampir 0% dalam 5 tahun. Sebaliknya, luaran pasien dengan subtipe HER-2/neu dan

TNBC tetap kurang baik. Subtipe Luminal A ditandai oleh derajat histopatologis yang rendah, tipe histologis khusus (tubular, musinous, dan lobular), indeks proliferasi rendah, dan angka kekambuhan yang lebih rendah dibandingkan subtipe lainnya.

Selain itu, penelitian *cross-sectional* oleh Balgahoom *et al.*, (2025) di Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta, dengan 104 responden berusia 19–59 tahun yang memiliki keluhan payudara selama Maret–Mei 2024. Setelah mengeksklusi responden dengan teknik *consecutive non-random sampling*, hasil menunjukkan bahwa 98 responden terdiagnosis kanker payudara, dan lebih dari 80% di antaranya memiliki kanker payudara tipe *no special type* (NST). Sementara itu, 6 responden lainnya tidak terdiagnosis kanker payudara.

Penelitian *cross-sectional* selanjutnya dilakukan Prajoko *et al.*, (2024) untuk menganalisis sampel yang diperoleh dari arsip Laboratorium Klinik Cito, Indonesia, selama periode 2019 hingga 2022. Sampel-sampel tersebut dikumpulkan dari berbagai pulau di wilayah kepulauan Indonesia, termasuk Jawa, Kalimantan, Sumatera, Mataram, dan Papua. Pemeriksaan histopatologi dan penentuan derajat (*grading*) sampel kanker payudara dilakukan sesuai kebutuhan. Selanjutnya, sampel-sampel tersebut menjalani analisis imunohistokimia (IHC) untuk menentukan subtipe molekulernya. Terakhir, analisis genetik dilakukan pada setiap sampel yang masih layak untuk mengidentifikasi adanya mutasi pada jalur *phosphatidylinositol-3-kinase* (PIK3). Jalur PI3K berperan penting dalam proliferasi dan viabilitas sel ganas, serta sering mengalami disfungsi pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara.

Deregulasi ini dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, seperti mutasi atau amplifikasi pada PI3K itu sendiri, inaktivasi gen penekan tumor PTEN, atau aktivasi onkogen hulu serta reseptor faktor pertumbuhan tirosin kinase. Mutasi PIK3CA sering dikaitkan dengan ekspresi ER positif, ukuran tumor yang lebih kecil, dan derajat histologis rendah (De Mattos-Arruda, 2020). Analisis genetik menggunakan PIK3CA *mutation detection kits* menunjukkan frekuensi mutasi sebesar 36,2%, dengan kanker payudara subtipe Luminal A memiliki tingkat mutasi tertinggi sebesar 46,1%. Sementara itu, kanker payudara Luminal B HER-2 (positif) menunjukkan frekuensi mutasi yang lebih rendah, sebesar 19%. Analisis statistik menunjukkan adanya korelasi antara mutasi PIK3CA dan subtipe molekuler, di mana Luminal A dan Luminal B HER-2 (negatif) yang memiliki frekuensi mutasi yang lebih tinggi. Sebaliknya, tidak ditemukan korelasi yang signifikan antara mutasi PIK3CA dengan usia, lokasi tumor, atau diagnosis histopatologi. Subtipe Luminal A menunjukkan prevalensi mutasi PIK3CA yang lebih tinggi pada pasien berusia di atas 50 tahun (68,1%) (Prajoko *et al.*, 2024).

Tabel 2. Distribusi Usia, Stadium, Tipe Histopatologi, Subtipe Molekuler Penderita Kanker Payudara di Indonesia

Variabel	n	%
Umur :		
• ≤ 30	1	1,02%
• 31-40	12	12,24%
• 41-50	25	25,51%
• 51-60	45	46,92%
• ≥ 61	15	15,31%
Stadium		
• 0	0	0,00%
• I	3	3,06%
	28	28,57%

• II	54	55,10%
• III	13	13,27%
• IV		
Histopatologi		
• Invasive Ductal Ca.	88	89,80%
• Others	10	10,20%
Subtipe		
• Luminal A	43	43,88%
• Luminal B	14	14,29%
• HER-2 positive	29	29,59%
• Basal-like/Triple-negative Breast Ca.	12	12,24%
Umur		
• >46	38	36,5%
• <46	66	63,5%
Histopatologi		
• CA mammae no special type (NST)	87	83,6%
• CA mammae ductal carcinoma in situ (DCIS)	3	2,9%
• CA mammae ductal invasive	2	1,9%
• CA mammae lobular	1	1%
• CA mammae lobular invasive	3	2,9%
• CA mammae mucinous	2	1,9%
• Non-CA mammae	6	5,8%
Umur		
• ≤ 50	75	36,2%
• > 50	132	63,8%
Histopatologi		
• Invasive Breast Carcinoma of NST, Grade I	1	1,9%
• Invasive Breast Carcinoma of NST, Grade II	81	39,1%
• Invasive Breast Carcinoma of NST, Grade III	84	40,6%
• Invasive Lobular Carcinoma of the Breast	34	16,4%
• Invasive Papillary Carcinoma of the Breast	1	0,5%
• Mucinous Carcinoma of the Breast	3	1,4%
Subtipe dengan PIK3CA Positif (Bermutasi)		
• Luminal A	47	46,1%
• Luminal B HER-2 (negative)	15	40,5%
• Luminal B HER-2 (positive)	4	19%

(Sumber: Putri *et al.*, 2022; Balgahoom *et al.*, 2025; Prajoko *et al.*, (2024)

6. Faktor-faktor Yang Memodulasi Disregulasi Respon Imun Pada Kanker Payudara

6.1 Stres psikologis kronis

Stres psikologis kronis dapat mendorong disregulasi respon imun pada penderita kanker payudara dengan mengaktifkan poros *Hypothalamic-pituitary-adrenergic axis* (HPA) dan sistem saraf simpatik.

Aktivasi kedua bagian ini dapat memicu peningkatan pelepasan glukokortikoid dan katekolamin (Norepinefrin dan epinefrin) secara terus-menerus. Glukokortikoid dikenal sebagai immunosupresan, yang mengatur pelepasan, sintesis, dan fungsi sitokin serta menghambat zat-zat lain yang mengatur sistem kekebalan dan peradangan (Sulli *et al.*, 2019). Glukokortikoid juga mendorong proliferasi dan kelangsungan hidup sel tumor secara langsung atau tidak langsung dengan berperan dalam proses-proses biologis seperti metabolisme, fungsi imun, angiogenesis, ritme sirkadian, dan fungsi neuron. Kombinasi antara glukokortikoid dan reseptor glukokortikoid dapat merangsang ekspresi gen antiapoptosis pada sel epitel dan penghambat apoptosis yang diinduksi oleh obat antikanker (Chen *et al.*, 2023).

Norepinefrin juga mempengaruhi pertumbuhan, perkembangan, dan penyebaran kanker melalui berbagai mekanisme, seperti invasi sel tumor, angiogenesis, kelangsungan hidup sel tumor, interaksi imun dan tumor (Walker *et al.*, 2019; Hiller *et al.*, 2020). Berbagai jenis tumor meningkatkan faktor pertumbuhan endotel vaskular, matriks metalloproteinase-2, dan faktor induksi hipoksia-1 α melalui jalur sinyal protein kinase cAMP yang diaktifkan oleh reseptor β -adrenergik, yang mendorong angiogenesis tumor (Liu *et al.*, 2019). Stimulasi reseptor β -adrenergik biasanya menghambat respon limfosit, sitotoksitas sel NK, dan fungsi ekstraksi antigen sel dendritik, serta mendorong metastasis sel tumor. Sistem neuroendokrin yang diaktifkan oleh tekanan dan peningkatan sekresi norepinefrin dapat mendorong infiltrasi dan diferensiasi sel CD11b+F4/80+ menjadi makrofag M2, yang mempromosikan metastasis sel kanker payudara ke kelenjar getah bening dan paru-paru tanpa mempengaruhi pertumbuhan tumor primer (Antoni & Dhabbar, 2019).

Secara langsung, stres kronis menekan fungsi imun seluler yang berperan penting dalam kontrol kanker. Penderita kanker payudara stadium regional yang stres ditemukan mengalami penurunan lisis sel NK, respons sel NK terhadap interferon gamma rekombinan (IFN- γ), serta respons proliferasi limfosit darah tepi terhadap fitoaglutinin dan antibodi monoklonal terhadap reseptor sel T. Stres kronis juga mengganggu ritme sirkadian kortisol pada pasien kanker payudara metastatik. Ritme harian kortisol cenderung menjadi datar atau tidak normal. Kondisi ini menurunkan jumlah dan fungsi sel NK (Natural Killer), sehingga diduga mempercepat kematian penderita. Gaya coping (cara merespons stres) negatif juga terbukti menurunkan jumlah limfosit total, termasuk sel B, sel T CD3+, dan CD4+, serta mengurangi aktivitas sel NK. Sebaliknya, pada pasien kanker payudara metastasis, ekspresi spiritualitas dikaitkan dengan meningkatnya jumlah leukosit dan sel T yang beredar, mencakup sel T helper (Th) dan sel T sitotoksik. Selain itu, peningkatan aktivitas sel NK juga dilaporkan pada pasien kanker yang menggunakan humor sebagai strategi coping. Oleh karena itu, dengan memanfaatkan faktor psikologis dan psikoterapi secara optimal dapat mencegah terjadinya dan perkembangan kanker serta meningkatkan sistem imun melalui biologi molekuler untuk memperpanjang usia dan meningkatkan kualitas hidup pasien kanker payudara (Chen *et al.*, 2023).

6.2 Mekanisme Disregulasi Respon Imun Pada Kanker Payudara Stadium 1

Pada kanker payudara stadium awal, terjadi kondisi fenotipe imun sistemik *quiescent* (tenang), yang mengindikasikan bahwa sistem imun tidak menunjukkan aktivasi maupun inhibisi yang kuat. Kondisi ini tercermin dari penurunan signifikan kadar molekul *soluble immune checkpoint ko-stimulator* dan *ko-inhibitor*, yang seharusnya berperan dalam mengaktifkan atau menahan respons imun seluler (Sulli *et al.*, 2019). Tidak adanya peningkatan molekul ko-inhibitor menunjukkan bahwa immunosupresi sistemik tidak disebabkan oleh mekanisme penghambatan imun yang berlebihan, sementara itu tidak adanya peningkatan

ko-stimulator menunjukkan tidak adanya kompensasi aktivasi imun yang seharusnya mendukung respons antitumor. Keadaan imun yang "tenang" ini diperkuat oleh turunnya sitokin proinflamasi tertentu (IFN- 2α , IL-16, IL-1Ra), dan minimnya perubahan pada sitokin imunoregulator seperti IL-10 dan TGF- β 1 (Rapoport et al., 2022).

Disregulasi imun ini kemudian semakin jelas ketika ditelusuri hubungannya antara TME dan sirkulasi sistemik. Pada kanker payudara stadium awal, sel tumor diketahui memproduksi faktor pertumbuhan tertentu seperti M-CSF, FGF-21, dan GDF-15 yang ditemukan meningkat signifikan dalam plasma pasien. Ketiga faktor ini berperan penting dalam menentukan arah respons imun terhadap tumor (Rapoport et al., 2022). M-CSF memicu proliferasi sel tumor melalui jalur autokrin atau parakrin dan merekrut monosit atau makrofag ke TME. Begitu masuk ke TME, makrofag ini terdorong untuk berubah menjadi makrofag M2. Polarisasi menuju fenotipe M2 didukung oleh lingkungan TME yang dipengaruhi hipoksia, metabolit seperti laktat, serta sitokin tertentu. M-CSF sendiri juga dapat mendorong polarisasi makrofag menuju M2, menjadikannya salah satu penggerak utama terbentuknya TME yang immunosupresif (Ahmed & Ismail., 2020).

Faktor pertumbuhan lain, seperti FGF-21 juga diproduksi oleh sel kanker payudara dan mengaktifkan FGFR1, yang tidak hanya memicu proliferasi sel tumor tetapi juga pengeluaran kemokin CX3CL1. Kemokin CX3CL1 merekrut makrofag atau monosit ekspresor CX3CR1 ke TME, yang kemudian dipolarisasi oleh FGF-21 dan faktor lain menjadi makrofag M2 (Im et al., 2020). Demikian pula, GDF-15 yang juga meningkat dalam plasma pasien diproduksi oleh sel tumor dan makrofag M2, dan berinteraksi dengan reseptor GFRAL untuk memperkuat proliferasi sel kanker. GDF-15 juga mendorong pembentukan makrofag M2 dan memperkuat sifat immunosupresif, fibrotik, serta eksklusi imun dalam TME (Takenouchi et al., 2020; Rapoport et al., 2022).

6.3 Disregulasi Respon Imun terhadap Kanker Payudara pada Kondisi Obesitas

Pada kasus obesitas, jaringan adiposa seperti adiposa mammae mengalami peradangan kronis yang mengubah komposisi dan fungsi sel-sel imun di TME. Pembesaran dan kematian adiposit memicu perekrutan makrofag proinflamasi tipe M1 yang membentuk *crown-like structures* (CLS) (Mulloly et al., 2017). Makrofag M1 ini menghasilkan ROS dan sitokin proinflamasi seperti IL- 1β , IL-6, dan CCL2, yang tidak hanya memperkuat inflamasi adiposa tetapi juga menciptakan lingkungan yang mendukung transformasi sel kanker dan proliferasi tumor mammae. CLS yang tinggi pada jaringan payudara pasien obesitas berhubungan dengan kerusakan sinyal seluler, peningkatan risiko kanker payudara, serta prognosis yang lebih buruk. Selain itu, sekresi CXCL12 oleh adiposa yang meradang memfasilitasi rekrutmen lebih banyak makrofag dan memperkuat penghindaran imun tumor (Maliniak et al., 2020).

TAM merupakan sel yang paling dominan dengan jumlah lebih dari 50% pada kondisi obesitas. Makrofag M1 dan *metabolically activated macrophages* meningkatkan ekspresi PD-L1 melalui IL-6 dan sinyal inflamasi lain, sehingga mempercepat kelelahan sel T dan menurunkan efektivitas imun antitumor. Makrofag ini juga meningkatkan produksi IL-8 yang mendorong progresi tumor serta menginduksi fenotipe stem-like pada sel kanker payudara, memperkuat agresivitas dan kemampuan metastasis tumor (Cao et al., 2016). Selain itu, terdapat MDSC yang meningkat pesat akibat inflamasi obesitas, leptin tinggi, dan ketersediaan lipid di TME menjadi salah satu sel paling immunosupresif dengan menekan proliferasi sel T, meningkatkan apoptosis sel T CD8+ (Gibson et al., 2020), serta mengekspresikan PD-L1 dalam kadar tinggi, sehingga berkontribusi pada penghindaran imun kanker payudara (Clements et al., 2018).

Obesitas juga menyebabkan penuaan sistem imun melalui involusi timus yang dipercepat,

menurunkan jumlah, keragaman, dan proliferasi sel T, sehingga melemahkan kemampuan imunitas adaptif dalam mengenali dan menghancurkan sel kanker. Ketidakseimbangan populasi sel T meningkatnya Th1 proinflamasi, berkurangnya Treg yang sehat, dan meningkatnya Treg disfungsi akibat gangguan sinyal insulin sehingga menghasilkan respons imun yang tidak efektif dan justru memperburuk peradangan (Devericks *et al.*, 2022). Fungsi sel T juga diganggu oleh leptin yang meningkat pada obesitas dengan meningkatkan ekspresi PD-1 (Wang *et al.*, 2019). Hal tersebut menyebabkan kelelahan sel T (*T cell exhaustion*), yaitu kondisi di mana sel T tidak lagi mampu melawan sel kanker secara optimal (Zhang *et al.*, 2020). Pada tumor TNBC pasien obesitas, ekspresi leptin, CXCR4, dan CCR9 yang tinggi berhubungan dengan rendahnya infiltrasi sel T CD8+, menandakan terjadinya penghindaran imun tumor yang lebih kuat (Evangelista *et al.*, 2019). Pada garis imun bawaan, obesitas juga melemahkan aktivitas natural killer Penurunan populasi NK CD56dim yang bersifat sitotoksik, serta terganggunya sinyal JAK2 akibat paparan leptin kronis, mengurangi kemampuan NK dalam menghasilkan interferon- γ dan menghancurkan sel kanker payudara. Kondisi ini semakin memperlemah lapisan pertahanan imun awal terhadap tumor. Dengan demikian, obesitas menciptakan sebuah TME yang secara simultan proinflamasi tetapi immunosupresif, di mana inflamasi kronis mendorong perkembangan tumor, sementara berbagai sel imun kunci kehilangan kemampuan antitumorinya (Bahr *et al.*, 2018; Devericks *et al.*, 2022).

6.4 Disregulasi Respon Imun pada Kanker Payudara akibat metabolisme lipid

Disregulasi respon imun pada kanker payudara sangat dipengaruhi oleh perubahan metabolisme lipid di sel kanker (Lyssiotis & Kimmelman, 2017). Akumulasi asam lemak bebas dan kolesterol akibat ketidakaturan metabolisme lipid meningkatkan stres oksidatif dan produksi ROS, yang merusak komponen seluler imun serta mengubah jalur pensinyalan (Gao *et al.*, 2022). Selain itu, kondisi hipoksia juga memperparah akumulasi lipid dan kolesterol, dan memicu sekresi sitokin pro-inflamasi dan pro-tumorigenik yang menggeser TME ke arah immunosupresif (Luo *et al.*, 2017). Pusat gangguan sistem imun ini terjadi pada jalur metabolik PI3K/PTEN/Akt/mTOR dan AMPK. Aktivasi PI3K/Akt/mTOR, dapat meningkatkan ekspresi PD-L1 pada sel kanker. PD-L1 berikatan dengan PD-1 pada T cell, menghambat proliferasi, produksi sitokin, serta aktivitas sitotoksik T cell CD8+, sehingga memungkinkan sel kanker bertahan dari serangan imun. Hal ini memperkuat hubungan antara kondisi metabolik sel kanker, stres lingkungan, dan penghambatan respon imun adaptif (Taghiloo *et al.*, 2022).

Selain itu, tingginya kadar kolesterol dan asam lemak dalam TME menurunkan fungsi T cell efektor. CD8+ T cell mengalami lipotoksitas karena ketidakmampuannya mengolah berbagai jenis asam lemak, yang menyebabkan kelelahan sel (*T cell exhaustion*) dan melemahkan aktivitas pengawasan imun (Manzo *et al.*, 2020). Lingkungan yang kaya lipid juga mendorong diferensiasi sel T menjadi Treg dan mendorong akumulasi MDSC, keduanya merupakan populasi sel yang aktif menekan respon imun antitumor (Zipinotti dos Santos *et al.*, 2023). Selain itu, sel imun bawaan seperti sel natural killer pun mengalami disregulasi. Walaupun kolesterol dapat meningkatkan aktivitas sel NK dalam kondisi normal, TME kanker payudara menyebabkan adaptasi fenotipik yang menekan fungsi sitotoksik NK cell (Xu & Niu, 2020). Sel imun lainnya yaitu sel dendritik (DC) juga mengalami gangguan fungsi akibat akumulasi lipid berlebih. Peningkatan lipid dalam DC menurunkan ekspresi MHC dan menghambat kemampuan mereka untuk mempresentasikan antigen ke T cell. Tanpa presentasi antigen yang memadai, respon imun khusus (*antigen-specific*) terhadap sel kanker menjadi sangat lemah (Jhunjhunwala *et al.*, 2021). Sebaliknya, makrofag dalam TME terdorong menuju fenotip M2 yang anti-inflamasi dan pro-tumorigenik. Makrofag M2 mengandalkan oksidasi asam lemak sebagai sumber energi, dan berbagai faktor seperti

progranulin atau circWWC3 menginduksi polaritas M2 serta meningkatkan ekspresi PD-L1, semakin memperkuat immunosupresi (Zheng *et al.*, 2022).

Sel kanker juga melepaskan exosome yang merupakan mekanisme tambahan yang memperburuk disregulasi imun. Exosome dari jaringan kanker payudara dapat menurunkan aktivasi NK cell, memicu pelepasan miRNA yang menggeser makrofag dari fenotip M1 antitumor ke M2 pro-tumor, serta mengurangi proliferasi sel T melalui muatan TGF- β (Giordano *et al.*, 2020). Beberapa exosomal miRNA seperti miR-503 atau miR-27a-3p juga memodulasi ekspresi PD-1 pada makrofag melalui aktivasi PTEN/PI3K/Akt, yang akhirnya memperkuat penghindaran imun (Yao *et al.*, 2020; Zipinotti dos Santos *et al.*, 2023).

6.5 Peran HER2 dalam Regulasi dan Respons Imun

HER2 merupakan antigen terkait tumor yang dapat dikenali oleh sistem imun. Ekspresi HER2 yang berlebih pada membran sel kanker memungkinkan penyajian peptida HER2 melalui molekul *major histocompatibility complex* (MHC), sehingga memicu aktivasi respons imun. Tumor HER2-positif juga cenderung memiliki tingkat infiltrasi imun yang lebih tinggi dibandingkan HER2-negatif, terutama infiltrasi *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs) seperti sel T sitotoksik, yang berhubungan dengan prognosis lebih baik serta respons yang lebih kuat terhadap terapi yang menargetkan HER2 (Luque *et al.*, 2022).

Sinyal HER2 mengaktifkan jalur JAK/STAT melalui interaksi NRG-1 dan pembentukan heterodimer HER2/HER3. Aktivasi ini dapat merekrut berbagai sel imun supresif, termasuk Tregs, MDSCs, dan TAMs, sehingga membentuk lingkungan mikro tumor yang immunosupresif. Selain itu, HER2 dapat meningkatkan ekspresi PD-L1, menurunkan ekspresi MHC kelas I, serta berkontribusi terhadap kelelahan sel T, yang semuanya mendukung mekanisme penghindaran imun oleh tumor. Tingkat ekspresi HER2 yang tinggi berpotensi menjadi biomarker untuk memprediksi respons terhadap imunoterapi. Lebih jauh, upaya untuk menargetkan dan mengatasi mekanisme immunosupresif yang dimediasi oleh HER2 dapat meningkatkan efektivitas terapi HER2-target maupun inhibitor checkpoint imun (Song *et al.*, 2020; Cheng, 2024).

KESIMPULAN

Kanker payudara merupakan penyakit yang kompleks dan heterogen yang perkembangannya dipengaruhi oleh interaksi antara faktor genetik, molekuler, imunologis, metabolik, dan lingkungan. Hasil kajian menunjukkan bahwa setiap subtipe molekuler kanker payudara memiliki karakteristik biologis dan respons terapi yang berbeda, sementara *tumor microenvironment* (TME) berperan penting dalam mengatur dinamika antara sel tumor dan sistem imun. Disregulasi respon imun terjadi melalui berbagai mekanisme, termasuk peningkatan aktivitas sel imun supresif, penurunan fungsi sel efektor antitumor, serta aktivasi jalur immune evasion yang mendukung pertumbuhan dan metastasis kanker. Faktor-faktor seperti stres kronis, obesitas, gangguan metabolisme lipid, dan ekspresi HER2 turut berkontribusi dalam membentuk lingkungan mikro tumor yang immunosupresif dan mempercepat progresi penyakit. Oleh karena itu, pemahaman yang komprehensif mengenai hubungan antara subtipe molekuler, TME, dan regulasi sistem imun sangat penting dalam mendukung pengembangan strategi pencegahan, diagnosis, serta imunoterapi yang lebih efektif dan terpersonalisasi untuk meningkatkan luaran klinis pasien kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, I., & Ismail, N. (2020). M1 and M2 macrophages polarization via mTORC1 influences innate immunity and outcome of Ehrlichia infection. *Journal of cellular immunology*, 2(3), 1-11. <https://doi.org/10.33696/immunology.2.029>
- Akinsipe, T., Mohamedelhassan, R., Akinpelu, A., Pondugula, S. R., Mistriotis, P., Avila, L. A., & Suryawanshi, A. (2024). Cellular interactions in tumor microenvironment during breast cancer progression: new frontiers and implications for novel therapeutics. *Frontiers in immunology*, 15, 1-22. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1302587>
- Andersson, P., Yang, Y., Hosaka, K., Zhang, Y., Fischer, C., Braun, H., & Cao, Y. (2018). Molecular mechanisms of IL-33-mediated stromal interactions in cancer metastasis. *JCI insight*, 3(20), 1-18. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.122375>
- Antoni, M. H., & Dhabhar, F. S. (2019). The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer*, 125(9), 1417-1431. <https://doi.org/10.1002/cncr.31943>
- Bähr, I., Jahn, J., Zipprich, A., Pahlow, I., Spielmann, J., & Kielstein, H. (2018). Impaired natural killer cell subset phenotypes in human obesity. *Immunologic Research*, 66(2), 234-244. <https://doi.org/10.1007/s12026-018-8989-4>
- Balgahoom, N., Surjadi, L. M., & Kurniawan, F. (2025). Relationship Between Menarche Age and Breast Cancer Incidence in Adult Women. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*, 8(3), 263-273. <https://doi.org/10.18051/JBiomedKes.2025.v8.263-273>
- Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M. H., Moradi-Kalbolandi, S., & Farahmand, L. (2020). Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International immunopharmacology*, 84, 106535. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535>
- Binnewies, M., Roberts, E. W., Kersten, K., Chan, V., Fearon, D. F., Merad, M., ... & Krummel, M. F. (2018). Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nature medicine*, 24(5), 541-550. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0014-x>
- Brummel, K., Eerkens, A. L., de Bruyn, M., & Nijman, H. W. (2023). Tumour-infiltrating lymphocytes: from prognosis to treatment selection. *British journal of cancer*, 128(3), 451-458. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-02119-4>
- Burugu, S., Asleh-Aburaya, K., & Nielsen, T. O. (2017). Immune infiltrates in the breast cancer microenvironment: detection, characterization and clinical implication. *Breast cancer*, 24(1), 3-15. <https://doi.org/10.1007/s12282-016-0698-z>
- Cao, H., Huang, Y., Wang, L., Wang, H., Pang, X., Li, K., Chen, T. (2016). Leptin promotes migration and invasion of breast cancer cells by stimulating IL-8 production in M2 macrophages. *Oncotarget*, 7(40), 65441-65453. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11761>
- Chen, X., Wang, M., Yu, K., Xu, S., Qiu, P., Lyu, Z., & Xu, Y. (2023). Chronic stress-induced immune dysregulation in breast cancer: Implications of psychosocial factors. *Journal of translational internal medicine*, 11(3), 226-233. <https://doi.org/10.2478/jtim-2021-0050>
- Chen, Y., Jiang, P., & Geng, Y. (2023). The role of breastfeeding in breast cancer prevention: a literature review. *Frontiers in oncology*, 13, 1257804. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1257804>
- Cheng, X. (2024). A comprehensive review of HER2 in cancer biology and therapeutics. *Genes*, 15(7), 1-15. <https://doi.org/10.3390/genes15070903>
- Chung, Y. W., Kim, S., Hong, J. H., Lee, J. K., Lee, N. W., Lee, Y. S., & Song, J. Y. (2019). Overexpression of HER2/HER3 and clinical feature of ovarian cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, 30(5), 1-12. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e75>
- Clements, V. K., Long, T., Long, R., Figley, C., Smith, D. M., & Ostrand-Rosenberg, S. (2018). High fat diet and leptin promote tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 103(3), 395-407. <https://doi.org/10.1002/JLB.4HI0517-210R>
- De Caluwé, A., Buisseret, L., Poortmans, P., Van Gestel, D., Salgado, R., Sotiriou, C., & Ignatiadis, M.

- (2021). Neo-CheckRay: radiation therapy and adenosine pathway blockade to increase benefit of immuno-chemotherapy in early stage luminal B breast cancer, a randomized phase II trial. *BMC cancer*, 21(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08601-1>
- De Mattos-Arruda, L. (2020). PIK3CA mutation inhibition in hormone receptor-positive breast cancer: time has come. *ESMO open*, 5(4),1-3. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000890>
- Devericks, E. N., Carson, M. S., McCullough, L. E., Coleman, M. F., & Hursting, S. D. (2022). The obesity-breast cancer link: a multidisciplinary perspective. *Cancer and Metastasis Reviews*, 41(3), 607-625. <https://doi.org/10.1007/s10555-022-10043-5>
- Dou T, Li J, Zhang Y, Pei W, Zhang B, Wang B, Wang Y and Jia H (2024) The cellular composition of the tumor microenvironment is an important marker for predicting therapeutic efficacy in breast cancer. *Front. Immunol.* 15:1-18. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1368687>
- Eruslanov, E. B. (2017). Phenotype and function of tumor-associated neutrophils and their subsets in early-stage human lung cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 66(8), 997-1006. <https://doi.org/10.1007/s00262-017-1976-0>
- Evangelista, G. C. M., Salvador, P. A., Soares, S. M. A., Barros, L. R. C., Xavier, F. H. D. C., Abdo, L. M., & Gameiro, J. (2019). 4T1 mammary carcinoma colonization of metastatic niches is accelerated by obesity. *Frontiers in oncology*, 9, 1-12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00685>
- Gao, Y., Song, Z., Jia, L., et al. (2022). Self-amplified ROS production from fatty acid oxidation enhanced tumor immunotherapy by atorvastatin/PD-L1 siRNA lipopeptide nanoplexes. *Biomaterials*, 291, 121902. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121902>
- Gibson, J. T., Orlandella, R. M., Turbitt, W. J., Behring, M., Manne, U., Sorge, R. E., & Norian, L. A. (2020). Obesity-associated myeloid-derived suppressor cells promote apoptosis of tumor-infiltrating CD8 T cells and immunotherapy resistance in breast cancer. *Frontiers in immunology*, 11, 1-13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.590794>
- Giordano, C., La Camera, G., Gelsomino, L. (2020). The biology of exosomes in breast cancer progression: Dissemination, immune evasion and metastatic colonization. *Cancers*, 12(8), 2179. <https://doi.org/10.3390/cancers12082179>
- Guo, L., Kong, D., Liu, J., Zhan, L., Luo, L., Zheng, W., Zheng, Q., Chen, C., & Sun, S. (2023). Breast cancer heterogeneity and its implication in personalized precision therapy. *Experimental Hematology & Oncology*, 12(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00363-1>
- Harris, A. R., Perez, L. G., Scharping, N. E., & Beatty, G. L. (2024). Towards targeting the breast cancer immune microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, 24(8), 531-548. <https://doi.org/10.1038/s41568-024-00714-6>
- Hazra, A., Bose, P., Sunita, P., & Pattanayak, S. P. (2021). Molecular epigenetic dynamics in breast carcinogenesis. *Archives of Pharmacal Research*, 44(8), 741-763. <https://doi.org/10.1007/s12272-021-01348-0>
- Hiller, J. G., Cole, S. W., Crone, E. M., Byrne, D. J., Shackelford, D. M., Pang, J. M. B., & Sloan, E. K. (2020). Preoperative β -blockade with propranolol reduces biomarkers of metastasis in breast cancer: a phase II randomized trial. *Clinical cancer research*, 26(8), 1803-1811. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2641>
- Im, J. H., Buzzelli, J. N., Jones, K., Franchini, F., Gordon-Weeks, A., & Markelc, B. (2020). FGF2 alters macrophage polarization, tumour immunity and growth and can be targeted during radiotherapy. *Nature Communications*, 11, 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17914-x>
- Iyengar, N. M., Gucalp, A., Dannenberg, A. J., & Hudis, C. A. (2016). Obesity and cancer mechanisms: Tumor microenvironment and inflammation. *Annual Review of Medicine*, 74, 421-437. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.4283>
- Jhunjhunwala, S., Hammer, C., & Delamarre, L. (2021). Antigen presentation in cancer: Insights into tumour immunogenicity and immune evasion. *Nature Reviews Cancer*, 21(5), 298-312. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00339-z>

- Kundu, R., Chatterjee, S., Chatterjee, S., & Basu, A. (2024). Modulation of the tumor microenvironment and mechanism of immunotherapy-based drug resistance in breast cancer. *Molecular Cancer*, 23(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-01990-4>
- Landry, I., Sumbly, V., & Vest, M. (2022). Advancements in the treatment of triple-negative breast cancer: A narrative review of the literature. *Cureus*, 14(2), 1–15. <https://doi.org/10.7759/cureus.21970>
- Li, T., Liu, T., Zhu, W., Xie, S., Zhao, Z., Feng, B., & Yang, R. (2021). Targeting MDSC for immune-checkpoint blockade in cancer immunotherapy: current progress and new prospects. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 15, 1-14. <https://doi.org/10.1177/117955492111035540>
- Liu, T., Zhou, L., Li, D., Andl, T., & Zhang, Y. (2019). Cancer-associated fibroblasts build and secure the tumor microenvironment. *Frontiers in cell and developmental biology*, 7, 60,1-13. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00060>
- Luo, X., Cheng, C., Tan, Z., Li, N., Tang, M., Yang, L., & Cao, Y. (2017). Emerging roles of lipid metabolism in cancer metastasis. *Molecular cancer*, 16(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0646-3>
- Luque, M., Sanz-Alvarez, M., Morales-Gallego, M., Madoz-Gurpide, J., Zazo, S., Dominguez, C., ... & Rojo, F. (2022). Tumor-infiltrating lymphocytes and immune response in HER2-positive breast cancer. *Cancers*, 14(24), 1-16. <https://doi.org/10.3390/cancers14246034>
- Lyssiotis, C. A., & Kimmelman, A. C. (2017). Metabolic interactions in the tumor microenvironment. *Trends in Cell Biology*, 27(11), 863–875. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.06.003>
- Maliniak, M. L., Cheriyan, A. M., Sherman, M. E., Liu, Y., Gogineni, K., Liu, J., & McCullough, L. E. (2020). Detection of crown-like structures in breast adipose tissue and clinical outcomes among African-American and White women with breast cancer. *Breast Cancer Research*, 22(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01308-4>
- Manzo, T., Prentice, B. M., Anderson, K. G., Raman, A., Schalck, A., Codreanu, G. S. (2020). Accumulation of long-chain fatty acids in the tumor microenvironment drives dysfunction in intrapancreatic CD8+ T cells. *Journal of Experimental Medicine*, 217(8), 1–22. <https://doi.org/10.1084/jem.20191920>
- Monzavi-Karbassi, B., Mohammadi, S., Yazdanifar, M., & Kieber-Emmons, T. (2024). The tumor microenvironment and immune response in breast cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 914. <https://doi.org/10.3390/ijms25020914>
- Muharram, G. G., Darmi, N. F., & Razi, F. (2023). Breastfeeding significant correlated with decreasing of breast cancer risk. *Journal of International Surgery and Clinical Medicine*, 3(2), 38-42. <https://doi.org/10.51559/jiscm.v3i2.45>
- Mullooly, M., Yang, H. P., Falk, R. T., Nyante, S. J., Cora, R., Pfeiffer, R. M., & Gierach, G. L. (2017). Relationship between crown-like structures and sex-steroid hormones in breast adipose tissue in postmenopausal women. *Breast Cancer Research*, 19, 8. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0787-0>
- Prajoko, Y. W., Heriyanto, D. S., Amalina, N. D., Dirja, B. T., Susanto, S., Lau, V., & Gunawan, A. N. (2024). Unveiling the genetic landscape: high frequency of pik3ca mutation in luminal a and b breast cancer within the Indonesian population. *Research square*.1-19. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4000099/v1>
- Putri, A. M., Tejo, J., Probowati, W., & Siagian, J. W. (2022). The Association between The Patient's Age Groups with Stage, Grading, and Molecular Subtype of Breast Cancer. *Journal of Medicine and Health*, 4(2), 123-130. <https://doi.org/10.28932/jmh.v4i2.4554>
- Ramamonjisoa, N., & Ackerstaff, E. (2017). Characterization of the tumor microenvironment and tumor–stroma interaction by non-invasive preclinical imaging. *Frontiers in oncology*, 7, 3,1-22. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00003>
- Rapoport, B. L., Steel, H. C., Hlatshwayo, N., Theron, A. J., Meyer, P. W., Nayler, S., & Anderson, R. (2022). Systemic immune dysregulation in early breast cancer is associated with decreased plasma

- levels of both soluble co-inhibitory and co-stimulatory immune checkpoint molecules. *Frontiers in Immunology*, 13, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.823842>
- Risom, T., Glass, D. R., Averbukh, I., Liu, C. C., Baranski, A., Kagel, A., ... & Angelo, M. (2022). Transition to invasive breast cancer is associated with progressive changes in the structure and composition of tumor stroma. *Cell*, 185(2), 299-310. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.023>
- Sha, R., Kong, X., Li, X., Zhang, H., Wang, Y., et al. (2024). Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2021: Results from the Global Burden of Disease Study 2021. *Biomarker Research*, 12, 87. <https://doi.org/10.1186/s40364-024-00631-8>
- Song, P. N., Mansur, A., Dugger, K. J., Davis, T. R., Howard, G., Yankeelov, T. E., & Sorace, A. G. (2020). CD4 T-cell immune stimulation of HER2+ breast cancer cells alters response to trastuzumab in vitro. *Cancer Cell International*, 20(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01625-w>
- Sulli, G., Lam, M. T. Y., & Panda, S. (2019). Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment. *Trends in cancer*, 5(8), 475-494. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.07.002>
- Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., & Zhu, H. P. (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *International journal of biological sciences*, 13(11), 1387-1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>
- Taghiloo, S., Norozi, S., & Asgarian-Omran, H. (2022). The effects of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway inhibitors on the expression of immune checkpoint ligands in acute myeloid leukemia cell line. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 21(2), 178-188. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v21i2.9225>
- Takenouchi, Y., Kitakaze, K., Tsuboi, K., & Okamoto, Y. (2020). Growth differentiation factor 15 facilitates lung fibrosis by activating macrophages and fibroblasts. *Experimental cell research*, 391(2), 112010. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112010>
- Triulzi, T., Bianchi, G. V., Tagliabue, E., & Gianni, L. (2018). HER2 signaling and immune response in breast cancer. *Cancers*, 15(6), 1724. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2018.1512942>
- Walker, A. K., Martelli, D., Ziegler, A. I., Lambert, G. W., Phillips, S. E., Hill, S. J., & Sloan, E. K. (2019). Circulating epinephrine is not required for chronic stress to enhance metastasis. *Psychoneuroendocrinology*, 99, 191-195. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.012>
- Wang, Z., Aguilar, E. G., Luna, J. I., Dunai, C., Khuat, L. T., Le, C. T., & Monjazeb, A. M. (2019). Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. *Nature Medicine*, 25(1), 141-151. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0221-5>
- Xu, J., & Niu, T. (2020). Natural killer cell-based immunotherapy for acute myeloid leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*, 13(1), 167. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00996-x>
- Yao, P., Ni, Y., & Liu, C. (2020). Long non-coding RNA 691 regulated PTEN/PI3K/AKT signaling pathway in osteosarcoma through miRNA-9-5p. *OncoTargets and Therapy*, 13, 4597-4606. <https://doi.org/10.2147/OTT.S249827>
- Yiallourou, A., Pantavou, K., Markozannes, G., Pilavas, A., Georgiou, A., Hadjikou, A., Economou, M., Christodoulou, N., Letsos, K., Khattab, E., Kossyva, C., Constantinou, M., Theodoridou, M., Piovani, D., Tsilidis, K. K., Bonovas, S., & Nikolopoulos, G. K. (2024). Non-genetic factors and breast cancer: An umbrella review of meta-analyses. *BMC Cancer*, 24, 903. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12641-8>
- Yu, P. F., Huang, Y., Han, Y. Y., Lin, L. Y., Sun, W. H., Rabson, A. B., & Shi, Y. F. (2017). TNF α -activated mesenchymal stromal cells promote breast cancer metastasis by recruiting CXCR2+ neutrophils. *Oncogene*, 36(4), 482-490. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.217>
- Zhang, C., Yue, C., Herrmann, A., Song, J., Egelston, C., Wang, T., & Yu, H. (2020). STAT3 activation-induced fatty acid oxidation in CD8+ T effector cells is critical for obesity-promoted breast tumor growth. *Cell metabolism*, 31(1), 148-161. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.10.013>
- Zheng, Y., Ren, S., Zhang, Y., Liu, S., Meng, L., Liu, F., ... & Sang, M. (2022). Circular RNA circWWC3 augments breast cancer progression through promoting M2 macrophage polarization and tumor

immune escape via regulating the expression and secretion of IL-4. *Cancer cell international*, 22(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02686-9>

Zipinotti dos Santos, D., de Souza, J. C., Pimenta, T. M., da Silva Martins, B., Junior, R. S. R., Butzene, S. M. S., & Rangel, L. B. (2023). The impact of lipid metabolism on breast cancer: a review about its role in tumorigenesis and immune escape. *Cell Communication and Signaling*, 21(1), 161. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01178-1>