

Perbandingan Kesintasan Hidup Pasien Kanker Payudara *Triple-negative* yang Mendapatkan Kemoterapi Adjuvan Berbasis Antrasiklin dan Platinum: Kajian p53, TiLs, PD-L1, mTOR, miRNA-200c, miRNA-223, dan miRNA-21 terhadap Kesintasan Hidup Kanker Payudara *Triple-negative* sebagai Biomarker Prognostik

Ibnu Purwanto^{1,2}, Teguh Aryandono³, Sofia Mubarika Harjana⁴

¹Doctoral Programme, Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

²Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Gadjah Mada University/Dr Sardjito Hospital, Yogyakarta, Indonesia

³Department of Surgical Oncology, Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Gadjah Mada University/Dr Sardjito Hospital, Yogyakarta, Indonesia

⁴Department of Histology and Cell Biology, Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Gadjah Mada University/Dr Sardjito Hospital, Yogyakarta, Indonesia
E-mail: ibnu.purwanto.md@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker payudara *triple-negative* (KPTN) yang merepresentasikan 25% dari semua kasus kanker payudara, masih menjadi kasus dengan kesintasan terburuk dari berbagai jenis kanker payudara. Hingga saat ini, belum ditemukan adanya regimen kemoterapi adjuvan yang efektif untuk penanganan kasus KPTN. Terlebih lagi, penelitian mengenai faktor prognosis pada KPTN masih sangat terbatas. Pada studi ini, kami mengeksplorasi berbagai macam variabel dan biomarka yang kemungkinan menjadi faktor prognosis pada kasus KPTN.

Metode: Penelitian ini merupakan studi retrospektif yang melibatkan pasien yang terdiagnosis antara 2014-2017 di Yogyakarta, Indonesia dan bertujuan untuk menganalisis 2 hal. Pertama, menganalisis kesintasan pada pasien yang mendapatkan kemoterapi adjuvan berbasis antrasiklin dan platinum, serta dihubungkan dengan parameter klinis. Kedua, menganalisis hubungan beberapa variabel klinis (usia, IMT, onset kemoterapi, regimen kemoterapi, stadium, derajat histopatologis, subtype pada KPTN) dan variabel biomarka (p53, TiLs, PD-L1, mTOR, miRNA-200c, miRNA-223, miRNA-21) dengan kesintasan pada pasien KPTN, serta dihubungkan dengan regimen kemoterapi yang diberikan. Data klinis didapatkan dari rekam medis. Blok parafin dari jaringan biopsi dilakukan pemeriksaan ekspresi p53 dan derajat TiLs melalui pengecatan dan ekspresi mRNA mTOR, PD-L1, miRNA-200c, miRNA-223, miRNA-21 dengan pemeriksaan *real-time* PCR. Semua data dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS versi 26. $P < 0.05$ ditetapkan sebagai nilai signifikan secara statistik.

Hasil: Analisis terhadap 77 pasien KPTN untuk membandingkan kemoterapi adjuvan menunjukkan bahwa pasien KPTN yang mendapatkan kemoterapi berbasis platinum memiliki kesintasan yang signifikan lebih baik daripada pasien yang mendapatkan kemoterapi berbasis antrasiklin. Analisis terhadap 48 pasien dengan rerata umur 50,24 tahun menunjukkan kesintasan hidup 3 tahun sebesar 58,30%. Pasien dengan usia <50 tahun, IMT <23 kg/m², onset kemoterapi ≥60 hari, mendapatkan kemoterapi antrasiklin, stadium *locally advanced*, grade histopatologi rendah memiliki kesintasan yang lebih buruk walaupun secara statistik tidak signifikan. Sedangkan pada variabel subtipe, pasien yang termasuk dalam kategori subtipe *basal-like* memiliki kesintasan yang signifikan lebih buruk dibandingkan subtipe *non-basal-like*. Pada analisis biomarka, pasien dengan ekspresi p53 negatif, derajat TiLs rendah, ekspresi mRNA PD-L1, mTOR, miRNA-200c, miRNA-223, dan miRNA-21 rendah memiliki kesintasan lebih baik daripada kelompok yang dibandingkan, namun hanya PD-L1 saja yang signifikan secara statistik. Pada pasien yang memiliki ekspresi PD-L1 tinggi dan mendapatkan kemoterapi berbasis antrasiklin menunjukkan kesintasan yang signifikan lebih buruk daripada yang memiliki ekspresi PD-L1 rendah. Analisis multivariat juga menunjukkan bahwa regimen kemoterapi, stadium, subtipe, PD-L1, dan miRNA-223 berhubungan dengan kesintasan.

Kesimpulan: Sebagai kemoterapi adjuvan, regimen berbasis platinum dapat memperbaiki kesintasan hidup pasien KPTN di Indonesia. Subtipe *basal-like* pada KPTN dan overekspresi PD-L1 berkaitan erat dengan kesintasan yang buruk. Stadium dan miR223 juga berhubungan dengan prognosis kasus KPTN.

Kata Kunci: Kanker payudara *triple-negative*, kesintasan, kemoterapi adjuvan, regimen platinum, PD-L1, miRNA223, subtipe

ABSTRACT

Background: Triple-negative breast cancer (TNBC) (represents roughly 25% of all breast cancer in Yogyakarta) still has the worst survival compared to other breast cancer types. Currently, there is no available adjuvant chemotherapy regimen to treat TNBC effectively. Moreover, study related prognostic factor on TNBC is still limited. Here, we explored various variables and biomarkers that could be a prognostic factor for TNBC.

Methods: We retrospectively included TNBC patients diagnosed between 2014 - 2017 in Yogyakarta, Indonesia for 2 types of evaluation. First, we evaluated the survival of patients between anthracycline-based and platinum-based adjuvant chemotherapy, also linked with clinical parameters. Second, we investigated the correlation of various clinical variables (such as age, BMI, chemotherapy onset, chemotherapy regimen, stage, grade, TNBC subtypes) and biomarker (such as p53, TiLs, PD-L1, mTOR, miRNA-200c, miRNA-223, miRNA-21) with survival rate in TNBC patients and also linked with chemotherapy regimen. Clinical variables were collected from medical record. Paraffin blocks of biopsy specimen were retrieved to examine expression of p53 and degree of TiLs using staining and mRNA level of mTOR, PD-L1, miRNA-200c, miRNA-223, miRNA-21 using real-time PCR. All statistical analyses were performed using SPSS software version 26. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: We analyzed 77 TNBC patients to comparing adjuvant chemotherapy base and it showed that patients treated with platinum-based have significantly better survival comparing anthracycline-based group. We included 48 subjects with mean age of 50.24 years old and obtained 58.30% for 3-years overall survival (OS). Patients with age < 50 years old, BMI < 23 , onset chemotherapy ≥ 60 days, got anthracycline chemotherapy, locally advanced stage, and low histological grade have worse survival rates comparing the opposite group even not statistically significant. While patients involved in basal-type have significantly shorter survival rate compare to non-basal subtype group. For biomarker analyses, patients with negative expression of p53, low level of TiLs, underexpression of PD-L1, mTOR, miRNA-200c, miRNA-223, and miRNA-21 have a better survival rate compare to the contrary group, but only PD-L1 reached the significance. Patients who had high PD-L1 expression and received anthracycline-based chemotherapy showed significantly worse survival than those who had low PD-L1 expression. Multivariate analyses showed that chemotherapy regimen, staging, subtype, PD-L1, and miRNA-223 have significant correlation with the survival rate.

Conclusion: Platinum-based as adjuvant chemotherapy improved survival rate of TNBC patients in Indonesia. Basal-subtype in TNBC and overexpressed PD-L1 are closely associated with poor survival rate. Staging and miRNA-223 may also have impact on prognosis TNBC.

Keywords: Triple-negative breast cancer, survival, adjuvant chemotherapy, Platinum-based regimen, PD-L1, miRNA223, subtype