

INTISARI

Latar belakang

Karsinoma payudara dikelompokkan secara molekular menjadi sub-tipe luminal (terdiri dari luminal A dan B) dan non luminal (terdiri dari Her-2+ dan *triple negative*) yang berbeda biologis, terapi dan prognosinya. Metastasis karsinoma payudara terutama secara limfogen melalui proses limfangiogenesis, dengan VEGF-C dan reseptornya (VEGFR-3) sebagai protein utama. Limfangiogenesis meningkatkan kepadatan limfovaskular dan invasi tumor limfovaskular. Nilai prognosis faktor klinikopatologis, limfangiogenesis dan invasi tumor limfovaskular terhadap ketahanan hidup dan kekambuhan penderita karsinoma payudara sub-tipe luminal dan non luminal belum jelas, sehingga perlu diteliti agar terapi dan prognosis dapat ditentukan lebih tepat.

Tujuan :

Menentukan hubungan antara faktor klinikopatologis, limfangiogenesis dan invasi tumor limfovaskular dengan ketahanan hidup dan kekambuhan penderita karsinoma payudara sub-tipe luminal dan non luminal.

Metode:

Desain penelitian ini adalah kohort prospektif, menggunakan sampel 130 penderita karsinoma payudara tipe duktal invasif, stadium I-IIIa, tahun 2008-2010 dari RS Sarjito Yogyakarta. Pengecatan imunohistokimia dengan antibodi anti ER, PR, Her-2 dan Ki-67 digunakan untuk menentukan sub-tipe molekular karsinoma payudara. Antibodi anti VEGF-C, VEGFR-3 dan D2-40 digunakan untuk menentukan limfangiogenesis dan invasi tumor limfovaskular. Pengamatan dilakukan mulai 1 Januari 2008 sampai 30 Juni 2013. Ketahanan hidup ditentukan dari tanggal saat diagnosis ditegakkan sampai akhir pengamatan, apakah penderita masih hidup atau mati karena sebab apapun. Kekambuhan diamati dari saat operasi dilakukan sampai akhir pengamatan apakah ada kekambuhan lokal atau tidak. Hubungan antara faktor klinikopatologis, limfangiogenesis dan invasi tumor limfovaskular dengan ketahanan hidup dan kekambuhan dianalisis dengan analisis kesintasan model *Kaplan Meier*. Nilai prognosis independen terhadap ketahanan hidup dan kekambuhan di analisis multivariat dengan metode *Proportional Hazards (Cox) Regression*.

Hasil :

Rerata usia penderita = 53,13 tahun, jumlah penderita usia > 50 tahun saat diagnosis ditegakkan = 60%. Jumlah penderita karsinoma payudara sub-tipe luminal = 53,85% (70 penderita) dan non luminal = 46,15% (60 penderita). Jumlah penderita dengan ekspresi VEGF-C dan VEGFR-3 $\geq 10\%$ = 83,8 % dan

87,6%, penderita dengan kepadatan limfovaskular tinggi = 43,8%, penderita dengan invasi tumor limfovaskular = 70,8%.

Faktor yang berhubungan dengan ketahanan hidup penderita karsinoma payudara adalah sub-tipe molekular (HR=0,47; 95% CI=0,25-0,93), ekspresi VEGF-C (HR=8,04; 95% CI=1,09-58,89) dan metastasis limfonodi (HR=2,95; 95% CI= 1,27-6,86). Faktor yang berhubungan dengan kekambuhan penderita karsinoma payudara adalah invasi tumor limfovaskular (HR=0,81; 95% CI=0,09-0,45).

Pada penderita karsinoma payudara sub-tipe non luminal, faktor yang berhubungan dengan ketahanan hidup adalah ekspresi VEGF-C (HR=0,04; 95% CI=0,01-0,41), metastasis limfonodi (HR=0,14; 95% CI=0,04-0,55) dan stadium (HR=0,30; 95% CI= 0,02-0,76), namun tidak ada faktor yang berhubungan dengan kekambuhan. Pada karsinoma payudara sub-tipe luminal, faktor klinikopatologis, limfangiogenesis dan invasi tumor limfovaskular tidak berhubungan dengan ketahanan hidup dan kekambuhan.

Faktor klinikopatologis, limfangiogenesis dan invasi tumor limfovaskular bukan merupakan faktor yang berhubungan dengan ketahanan hidup penderita karsinoma payudara sub-tipe luminal A, luminal B, Her-2 dan *triple negative*. Hanya ukuran tumor yang berhubungan dengan kekambuhan penderita karsinoma payudara sub-tipe *triple negative* (HR=14,35, 95% CI=2,6-79,16).

Kesimpulan:

Dari penelitian ini disimpulkan bahwa pada penderita karsinoma payudara, faktor yang berhubungan dengan ketahanan hidup adalah sub-tipe molekular, ekspresi VEGF-C dan metastasis limfonodi, sedangkan faktor yang berhubungan dengan kekambuhan adalah invasi tumor limfovaskular. Pada penderita karsinoma payudara sub-tipe non luminal, ekspresi VEGF-C, metastasis limfonodi dan stadium merupakan faktor yang berhubungan dengan ketahanan hidup, namun tidak ada faktor yang berhubungan dengan kekambuhan. Pada penderita karsinoma payudara sub-tipe luminal, faktor klinikopatologis, limfangiogenesis dan invasi tumor limfovaskular bukan merupakan faktor yang berhubungan dengan ketahanan hidup dan kekambuhan.

Kata kunci:

Sub-tipe molekular karsinoma payudara, faktor klinikopatologis, limfangiogenesis dan invasi tumor limfovaskular, ketahanan hidup dan kekambuhan.

ABSTRACT

Background

Breast carcinoma is classified molecularly into luminal subtype (consists of luminal A and luminal B) and non-luminal subtype (consists of Her-2+ and triple negative), that differ in biological behaviour, treatment and prognosis. Metastasis of breast carcinoma mostly to the lymphnode via lymphangiogenesis process, in which VEGF-C and its receptor (VEGFR-3) proved as the main protein involved on it. Lymphangiogenesis develops lymphovascular density and tumor lymphovascular invasion. Prognostic value of clinicopathological factors, lymphangiogenesis and tumor lymphovascular invasion to survival and relapse of luminal and non-luminal breast carcinoma is still unclear, and need to be clarified in order to defined proper treatment and prognosis.

Aim:

To define the correlation between clinicopathological factors, lymphangiogenesis and tumor lymphovascular invasion with survival and relapse of luminal and non-luminal breast carcinoma.

Method:

The prospective cohort study with 130 samples of invasive duct carcinoma of the breast (NST), stage I-IIIa, were taken from Sarjito General Hospital Yogyakarta. Immunohistochemical staining was carried out using anti ER, PR, Her-2, Ki-67 antibody to classify molecular subtype of breast carcinoma. VEGF-C, VEGFR-3 and D2-40 antibodies were used to determine lymphangiogenesis and tumor lymphovascular invasion. There were two parameters used in this study, survival rate and relapse. Survival was determined from the follow-up of patients from January 1st 2008 – June 30, 2013. The follow up was carried out to know whether they were alive or dead of any causes. Relapse was determined when new growing tumor develops after surgery. Both parameters were determined in weeks.

Bivariate analysis was used to identify correlation between each prognostic clinicopathological factors (age, grade, size, lymphnode metastasis, stage), lymphangiogenesis (VEGF-C and VEGFR-3 expression, lymphovascular density) and tumor lymphovascular invasion with survival and relapse. Survival analysis was carried out using product limit of Kaplan Meier. Multivariate analysis was used to determine prognostic value, independent of the survival and relapse. To control other prognostic value, analysis of Proportional Hazards (Cox) Regression was used.

Result:

The mean of patients age in this study was 53,13 years old, number of patients ≥ 50 years old was 60%. Number of luminal and non-luminal subtype carcinoma was 53,85% (70 patients) and 46,15% (60 patients) respectively. Number of patients with VEGF-C and VEGFR-3 expression $\geq 10\%$ was 83,8 % and 87,6% respectively. Number of patients with high lymphovascular density was 43,8% and number of patients with tumor lymphovascular invasion was 70,8%.

In breast carcinoma, factors that correlated with survival were molecular subtype (HR=0,47; 95% CI=0,25-0,93), VEGF-C expression (HR=8,04; 95% CI=1,09-58,89) and lymphnode metastasis (HR=2,95; 95% CI= 1,27-6,86). Meanwhile factor that correlated with relapse was tumor lymphovascular invasion (HR=0,81; 95% CI=0,09-0,45).

In non-luminal subtype carcinoma, VEGF-C expression (HR=0,04; 95% CI=0,01-0,41), lymphnode metastasis (HR=0,14; 95% CI=0,04-0,55) and stage (HR=0,30; 95% CI= 0,02-0,76) were correlated with survival, but not to relapse. In luminal subtype carcinoma, lymphangiogenesis and tumor lymphovascular invasion were not influence the survival and relapse.

Clinicopathological factors, lymphangiogenesis and tumor lymphovascular invasion were not correlated with survival of luminal A, luminal B, Her-2+ and triple negative carcinoma, only tumor size was correlated with relapse of triple negative breast carcinoma (HR=14,35, 95% CI=2,6-79,16).

Conclusion:

The results suggested that in breast carcinoma, molecular subtype, VEGF-C expression and lymphnode metastasis were correlated with survival, meanwhile tumor lymphovascular invasion was correlated with relapse. In non-luminal breast carcinoma, VEGF-C expression, lymphnode metastasis and stage were correlated with survival, but not to relapse. In luminal subtype carcinoma, clinicopathological factors, lymphangiogenesis and tumor lymphovascular invasion were not correlated with survival and relapse.

Key words:

Molecular subtype of breast carcinoma, clinicopathological factors, lymphangiogenesis and tumor lymphovascular invasion, survival and relapse.