

ABSTRAK

Pendahuluan

Kanker Payudara Tripel Negatif (KPTN) adalah subtype kanker payudara yang tidak memiliki ekspresi reseptor hormon steroid (ER dan PR) dan *human epidermal growth factor receptor-2* (HER-2). KPTN memiliki fitur molekuler, histologis dan klinis yang unik serta bersifat lebih agresif. Pilihan terapi untuk KPTN lebih terbatas karena tidak adanya terapi target yang tersedia. CK5/6 merupakan marker epitelial KPTN subtype basal dan berkaitan dengan prognosis yang buruk. Ekspresi EGFR meningkat pada KPTN dan berkaitan dengan prognosis buruk. Penelitian ini bertujuan untuk menilai ekspresi imunohistokimia CK5/6 dan EGFR serta nilai prognostiknya untuk memprediksi kesintasan pasien KPTN.

Metode

Studi kohort retrospektif dilakukan pada pasien KPTN yang mendapatkan kemoterapi adjuvan di RSUP Dr. Sardjito antara Januari 2014 dan Desember 2017, dan dilakukan follow up sampai Juli 2020. Dalam rentang penelitian terdapat 1.656 pasien kanker payudara, dan 272 pasien (16,4%) diantaranya merupakan KPTN. Pemeriksaan imunohistokimia CK5/6 dan EGFR dilakukan pada 81 kasus KPTN yang memenuhi kriteria inklusi. Kanker payudara KPTN *basal-like* didefinisikan dengan tidak adanya ekspresi ER, PR, dan HER2 serta adanya ekspresi positif CK5/6 dan/atau EGFR. Data mengenai usia, derajat dan ukuran tumor, keterlibatan limfonodi, ki-67, regimen kemoterapi, kesintasan keseluruhan (OS) dikumpulkan kemudian dilakukan analisis statistik dan analisis kesintasan. Uji statistik dihitung menggunakan uji log-rank, rasio hazard dihitung menggunakan uji model regresi Cox, tingkat kesintasan dan median kesintasan ditentukan dan divisualisasikan menggunakan kurva Kaplan-Meier.

Hasil

Lebih dari separuh pasien KPTN didiagnosis dengan usia < 50 tahun (53,1%) dengan tumor derajat III (58%). Pasien menerima kemoterapi adjuvan berbasis platinum (37%) dan antrasiklin (63%). Sebagian besar pasien memiliki CK5/6 dan EGFR positif (60,5% dan 58%). Ekspresi CK5/6 (HR = 3,568; p = 0,005), EGFR (HR = 2,600; p = 0,014), subtype basal (HR=4,043; p = 0,009), dan kemoterapi adjuvan berbasis platinum (HR=0,431; p = 0,038) merupakan faktor prognostik yang signifikan terhadap kesintasan pasien. Namun, berdasarkan analisis multivariat kemoterapi adjuvan berbasis platinum menjadi faktor prognostik independen yang bermakna terkait prognosis yang lebih baik (HR 0,386; p = 0,022) sedangkan subtype basal merupakan faktor prognostik independen yang bermakna terkait prognosis buruk (HR 3,68; p = 0,015). Dengan median *follow-up* selama 28,8 bulan, kesintasan pasien KPTN dalam penelitian ini adalah 55,6%. Dari hasil analisis kesintasan Kaplan-Meier, ekspresi CK5/6 positif dan EGFR positif dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk (*log-rank*; p = 0,002 dan p = 0,008). KPTN subtype basal menunjukkan prognosis lebih buruk dengan *overall survival* sebesar 45,6% dibandingkan subtype non-basal sebesar 79,2% (*log-rank*; p = 0,004).

Kesimpulan

Pasien KPTN dengan ekspresi CK5/6 positif dan/atau ekspresi EGFR positif yang menjalani kemoterapi adjuvan memiliki kesintasan hidup lebih buruk dibandingkan pasien KPTN dengan ekspresi CK 5/6 dan EGFR negatif.

Kata kunci : Cytokeratin 5/6, EGFR, kanker payudara tripel negatif, subtype basal, kemoterapi adjuvan.

ABSTRACT

Introduction

Triple Negative Breast Cancer (TNBC) is defined by the lack of steroid hormone receptors expression (ER and PR), and the human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2). It is characterized by distinct molecular, histological and clinical features. TNBC has aggressive behavior and limited therapeutic options due to lack of targeted therapy. CK5/6 is a basal TNBC marker and associated with a poor prognosis. EGFR expression increased in TNBC and associated with a poor prognosis. In this study we aimed to assess the immunohistochemical expression of CK5/6 and EGFR and their prognostic value to predict survival of TNBC patients.

Methods

A retrospective cohort study was performed among TNBC patients who received adjuvant chemotherapy in Dr. Sardjito Hospital between January 2014 and December 2017, and followed-up until July 2020. We had 1,656 breast cancer patients with 272 (16.4%) TNBC patients. Eighty-one cases with TNBC were studied by immunohistochemistry for EGFR and CK5/6 expression. Basal-like breast cancer was defined with the lack of ER, PR, and HER2 expression in conjunction with positive expression of CK5/6 and/or EGFR. Data on patients age, tumor grade, tumor size, lymph node positivity, ki-67, chemotherapy regimen and overall survival (OS), were collected. Statistical analysis and survival analysis was performed. Statistical tests were calculated using log-rank test, hazard ratios were calculated using Cox regression model test, survival rate and median survival were determined then visualized using Kaplan-Meier curves.

Results

More than half of TNBC patients were diagnosed under 50 years old (53.1%) with grade III tumor (58%). These patients received platinum-based (37%) and anthracycline-based (63%) adjuvant chemotherapy. Most patients were CK5/6 and EGFR positive (60.5% and 58% respectively). CK5/6 (HR = 3.568; $p = 0.005$), EGFR (HR = 2.600; $p = 0.014$), basal-like subtype (HR=4.043; $p = 0.009$), and platinum based adjuvant chemotherapy (HR=0.431; $p = 0.038$) were significant prognostic factors for patient survival. However upon multivariate analysis, platinum based adjuvant chemotherapy was a significant prognostic factor associated with better prognosis (HR 0.386; $p = 0.022$), whereas basal subtype was an independent prognostic factor associated with poor prognosis (HR 3,68; $p=0,015$). With a median follow up time of 28.8 months, the OS of TNBC patients in this study was 55.6%. Positive CK5/6 and EGFR expressions were associated with worse prognosis (log-rank; $p = 0.002$ dan $p = 0.008$). Basal-like TNBC showed worse prognosis compared to non-basal TNBC (OS 45.6% vs 79.2% respectively, $p = 0.005$).

Conclusion

TNBC patients with positive CK5/6 and/or EGFR expression receiving adjuvant chemotherapy had worse survival compared to TNBC with negative CK5/6 and EGFR expression.

Keywords: Cytokeratin 5/6, EGFR, triple negative breast cancer, basal-like, adjuvant chemotherapy.