



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis



CrossMark

Hubungan antara ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)* dengan berbagai parameter klinik dan patologis *Triple Negative Breast Cancer (TNBC)* di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

Volman Tampubolon¹, Ni Putu Sriwidyani^{*}, Luh Putu Iin Indrayani Maker¹,
I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi¹, Ni Made Mahastuti¹, I Made Muliarta²

ABSTRACT

Background: Triple Negative Breast Cancer (TNBC) is a heterogeneous group of breast cancer. Some cases show a good outcome; others show higher recurrence and metastasis. There are several molecular subtypes of TNBC. Basal-like 2 (BL-2) subtype involves Epidermal Growth Factor (EGF) signaling pathway, enriched with many growth factor receptors such as EGFR. This study aims to determine the association between EGFR expression and various clinicopathological parameters in TNBC patients in Sanglah Hospital Denpasar.

Methods: This study was an analytical cross-sectional study involving 35 patients TNBC who were examined histopathologically at the Anatomical Pathology Laboratory in Sanglah Hospital Denpasar from January 1st 2016 to December 31st 2020. Re-evaluation of the specimen was conducted to assess histopathological diagnosis, grade, tumor size (T), Lymphovascular Invasion (LVI) and nodal status (N). EGFR expression was evaluated by immunohistochemistry staining and

then interpreted based on the intensity and continuity of the stained cell membrane. The association between EGFR expression and clinicopathological parameters was analyzed with a Chi-Square test with a 0.05 significance level.

Result: The result of this study showed the age range of TNBC patients was 29-70 years with mean age was 49.7 ± 11.4 years. There were significant association between EGFR expression with T ($p=0.008$; PR = 2.7; 95%CI 1.4-5.1), LVI ($p=0.018$; PR = 3.0; CI95% 1.300-7.137) and N ($p=0.033$; PR=2.7; CI95% 1.121-6.543). There were no significant association between EGFR expression with age ($p=1.000$), grade ($p=0.689$) and Ki67 index (0.689).

Conclusion: It can be concluded that there are associations between EGFR expression with T, LVI and N. There was no association between EGFR expression with age, grade and Ki67 index.

Keywords: Clinicopathological Parameters, EGFR, TNBC.

Cite This Article: Tampubolon, V., Sriwidyani, N.P., Maker, L.P.I.I., Dewi, I.G.A.S.M., Mahastuti, N.M., Muliarta, I.M. 2021. Hubungan antara ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)* dengan berbagai parameter klinik dan patologis *Triple Negative Breast Cancer (TNBC)* di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 12(3): 963-968. DOI: 10.15562/ism.v12i3.1189

ABSTRAK

Latar Belakang: *Triple negative breast cancer (TNBC)* merupakan kelompok kanker payudara yang heterogen. Sebagian kasus menunjukkan survival yang baik, namun sebagian lainnya dengan rekurensi dan metastasis yang lebih tinggi. Terdapat beberapa sub tipe molekuler dari TNBC, salah satunya sub tipe *Basal-like 2 (BL2)* yang melibatkan jalur pensinyalan *Epidermal Growth Factor (EGF)*, melalui berbagai reseptor factor pertumbuhan, salah satunya EGFR. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi EGFR dengan berbagai parameter

klินิกopatologi pada kasus TNBC di RSUP Sanglah Denpasar.

Metode: Penelitian ini merupakan studi analitik potong lintang dengan besar sampel 35 kasus TNBC yang diperiksa histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar dari 1 Januari 2016 hingga 31 Desember 2020. Evaluasi ulang preparat dilakukan untuk menilai diagnosis histopatologi, *grade*, ukuran tumor (T), *Lymphovascular Invasion (LVI)* dan status nodal (N). Ekspresi EGFR dinilai dengan pewarnaan imunohistokimia selanjutnya di interpretasi

¹Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Bali, Indonesia;

²Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia;

*Korespondensi:

Ni Putu Sriwidyani;

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia; sriwidyani@unud.ac.id

Diterima: 16-11-2021

Disetujui: 29-12-2021

Diterbitkan: 29-12-2021

berdasarkan intensitas dan kontinuitas membran sel yang terpulau. Hubungan antara ekspresi EGFR dengan parameter klinikopatologi dianalisis dengan uji *Chi-Square* dengan nilai kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil: Hasil penelitian ini menunjukkan rentang usia pasien TNBC 29-70 tahun dan rerata $49,7 \pm 11,4$ tahun. Terdapat hubungan bermakna antara ekspresi EGFR dengan T ($p=0,008$; RP=2,7; IK95% 1,4-5,1), LVI ($p=0,018$; RP = 3,0; IK 95% 1,300-7,137), dan N

($p=0,033$; RP=2,7; IK95% 1,121-6,543). Tidak terdapat hubungan bermakna antara umur ($p=1,000$), *grade* ($p=0,689$) dan indeks Ki67 ($p=0,689$).

Simpulan: Hasil dari penelitian ini adalah terdapat hubungan antara ekspresi EGFR dengan ukuran tumor, LVI dan status nodal (N). Tidak terdapat hubungan antara ekspresi EGFR dengan umur, *grade* dan indeks Ki67.

Kata kunci: EGFR, parameter klinikopatologi, TNBC.

Sitasi Artikel ini: Tampubolon, V., Sriwidayanti, N.P., Maker, L.P.I.I., Dewi, I.G.A.S.M., Mahastuti, N.M., Muliarta, I.M. 2021. Hubungan antara ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dengan berbagai parameter klinik dan patologi *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 12(3): 963-968. DOI: 10.15562/ism.v12i3.1189

PENDAHULUAN

Triple Negative Breast Cancer (TNBC) merupakan kelompok kanker payudara yang tidak mengekspresikan *Estrogen Receptor* (ER), *Progesterone Receptor* (PR), *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2).¹ Secara biologis TNBC bersifat agresif. Meskipun beberapa penelitian melaporkan TNBC memiliki respon kemoterapi yang lebih baik dibandingkan tipe lainnya, namun prognosinya tetap buruk.¹ Pada pasien TNBC yang memiliki respon komplim memiliki *overall survival* (OS) yang sama baiknya dengan pasien non TNBC yang memiliki respon komplim. Namun pada pasien yang tidak memiliki respon komplim, pada kedua kelompok tersebut, pasien dengan TNBC memiliki prognosis yang lebih buruk.² *Basal-like TNBC* saat ini mendapatkan perhatian khusus karena prognosis yang dihasilkan masih tetap buruk meskipun telah mendapatkan terapi yang optimal, sehingga strategi untuk penatalaksanaan pasien tersebut masih terus dikembangkan.³ *Basal-like 2* (BL2) TNBC melibatkan jalur pensinyalan *EGF pathway*, melalui berbagai reseptor faktor pertumbuhan, salah satunya EGFR.³

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), dikenal sebagai HER1 atau ERBB1 merupakan anggota dari ERBB.⁴ Dalam pertumbuhan kanker, EGFR berperan dalam proliferasi, proses pembelahan dan mitosis. EGFR juga berperan dalam munculnya resistensi obat. Overekspresi dan/atau meningkatnya aktivitas EGFR

menyebabkan progresi dari sel kanker. Overekspresi EGFR ditemukan pada beberapa tumor solid seperti pada payudara, kolon, kepala dan leher, ginjal, ovarium dan *non-small cell lung carcinoma*. Beberapa kanker menunjukkan gambaran yang agresif, pertumbuhan substansial dan resistensi obat. Salah satu penyebabnya karena adanya perubahan pada EGFR. Oleh karena itu, EGFR dapat menjadi target obat antikanker yang dapat dikembangkan.⁴

Overekspresi EGFR merupakan prediktor untuk respon yang buruk terhadap *neoadjuvant chemotherapy* (NAC) dan OS. Pasien dengan *EGFR-positive* TNBC secara bermakna memiliki prognosis yang buruk dan respon klinis serta respon patologi yang lebih jelek bila dibandingkan dengan pasien dengan EGFR negatif.³

Faktor prognosis kanker yang berhubungan dengan *overall survival* (OS) yang lebih pendek adalah umur, *grade*, ukuran tumor (T), *lymphovascular invasion* (LVI), status nodal (N) dan *stage group pathology*.⁵⁻⁹ Umur ≥ 50 tahun, stadium ukuran tumor $\geq pT3$, stadium patologi nodal $\geq pN1$ dan *stage group pathology* \geq stadium 3 berhubungan secara bermakna dengan OS yang lebih pendek.⁸ Berdasarkan pemaparan di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi asosiasi antara ekspresi EGFR dengan umur pasien, *grade*, ukuran tumor, LVI, status nodal (N) dan indeks Ki67 pada pasien TNBC di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi potong lintang melibatkan 35 pasien TNBC di RSUP Sanglah Denpasar yang dipilih secara konsekutif pada pasien yang diperiksa di Laboratorium Patologi Anatomi selama periode 1 Januari 2016 hingga 31 Desember 2020 yang memenuhi kriteria inklusi yaitu terdapat blok parafin dari biopsi tumor payudara sebelum pemberian kemoterapi dan dilakukan operasi mastektomi dengan menyertakan kelenjar getah bening regional.

Umur pasien diperoleh dari data Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIMARS) RSUP Sanglah Denpasar. Umur dikategorikan menjadi ≤ 50 tahun dan > 50 tahun. *Grade* histologi tumor ditentukan menggunakan sistem Bloom-Richardson yang didasarkan pada bentuk tubular, pleomorfik inti, dan mitosis.¹⁰ *Grade* dikelompokkan menjadi 2 kategori yaitu *grade* 1-2 serta *grade* 3. Ukuran tumor (T) ditentukan berdasarkan sistem TNM dari *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)/*Union for International Cancer Control* (UICC).¹⁰ Data T diperoleh dari kompilasi informasi klinis, makroskopis dan pemeriksaan HPA di laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar selanjutnya dikonfirmasi dibawah mikroskop cahaya binokuler *Olympus CX23* diklasifikasikan menjadi 2 kategori yaitu T1-T2 dan T3-T4. *Lymphovascular Invasion* (LVI) ditentukan dari hasil pemeriksaan histopatologi menggunakan pulasan Hematoksilin-

Eosin. Status nodal (N) ditentukan dari pemeriksaan mikroskopis pada KGB regional. Indeks Ki67 dievaluasi pada sediaan imunohistokimia K167. Indeks Ki67 dikategorikan menjadi tinggi (indeks Ki67 $\geq 20\%$) dan rendah (indeks Ki67 $<20\%$).¹¹

Eksresi EGFR dievaluasi dengan menggunakan imunohistokimia EGFR menggunakan *rabbit monoclonal antibody SP8*, menggunakan menggunakan Leica Bondmax Autostainer, dengan *heat antigen retrieval* pada suhu 40° selama 60 menit dan pH 9.

Interpretasi ekspresi EGFR dinilai berdasarkan kontinuitas pewarnaan membran sel dan intensitas pewarnaan. Pembesaran yang digunakan mulai dari 40 kali untuk melihat distribusi sel yang terpulsa positif sampai pembesaran 400 kali untuk melihat intensitas dan kontinuitas pulasan membran pada sel yang terpulsa. Skor intensitas terdiri dari: 0, tidak ada pewarnaan; 1, intensitas lemah; 2, intensitas sedang; 3, intensitas kuat. Skor kontinuitas membran terdiri dari: 0, tidak terpulsa atau terpulsa pada $<10\%$ sel tumor; 1, terpulsa tidak kontinyu pada $>10\%$ sel tumor; 2, pewarnaan membran kontinyu tetapi inkomplit pada $>10\%$ sel tumor; 3, pewarnaan membran kontinyu dan komplit pada $>10\%$ sel tumor. Ekspresi EGFR dinilai dengan menjumlahkan skor intensitas dan skor kontinuitas membran. Skor total <3 poin dinyatakan ekspresi EGFR negatif dan skor total ≥ 3 poin dinyatakan ekspresi EGFR positif.¹²

Data diolah dengan menggunakan Program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 20.0 untuk Windows. Dilakukan analisis deskriptif pada karakteristik klinikopatologi sampel. Analisis *Chi-Square* menganalisis hubungan antara ekspresi EGFR dengan umur, *grade*, ukuran tumor (T), LVI, status nodal (N) dan indeks Ki67. Nilai batas kemaknaan (α) ditentukan pada tingkat kemaknaan sebesar 0,05.

HASIL

Pasien TNBC di RSUP Sanglah Denpasar dengan rentang usia 29-70 tahun dengan rerata usia $49,7 \pm 11,4$ tahun. Distribusi kasus terbanyak dijumpai pada dekade keenam yaitu sebanyak 37,14% (Gambar 1). Distribusi kasus berdasarkan

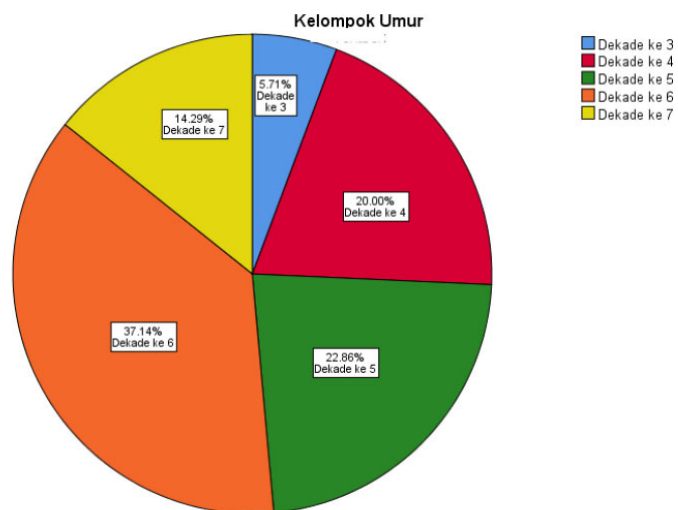
karakteristik klinikopatologik disajikan pada Tabel 1.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar responden berada pada kelompok usia > 50 tahun (51,4%), Grade 3 (80,0%), ukuran tumor T1-T2 (71,4%), LVI positif (60,0%), status nodal positif (60,0%), dan Indeks Ki67 yang rendah (80,0%) (Tabel 1).

Eksresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) pada penelitian ini dinilai berdasarkan kontinuitas pewarnaan membran sel dan intensitas pewarnaan pada sediaan imunohistokimia. Pembesaran yang digunakan mulai dari 40 kali untuk melihat distribusi sel yang terpulsa positif sampai pembesaran

400 kali untuk melihat kontinuitas dan intensitas pulasan pada sel yang terpulsa (Gambar 2).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan secara bermakna antara variabel ukuran tumor ($p=0,008$), LVI ($p=0,018$), dan status nodal ($p=0,033$) dengan ekspresi EGFR (Tabel 2). Pada analisis Rasio Prevalensi (RP) mendapatkan hasil ekspresi EGFR positif memiliki nilai 2,7 kali lebih besar untuk menjadi T3-T4 berdasarkan ukuran tumor dibandingkan dengan ekspresi EGFR negatif (95% IK=1,400-5,100). Hasil ekspresi EGFR positif diketahui juga memiliki nilai 3 kali lebih besar untuk LVI positif dibandingkan dengan ekspresi



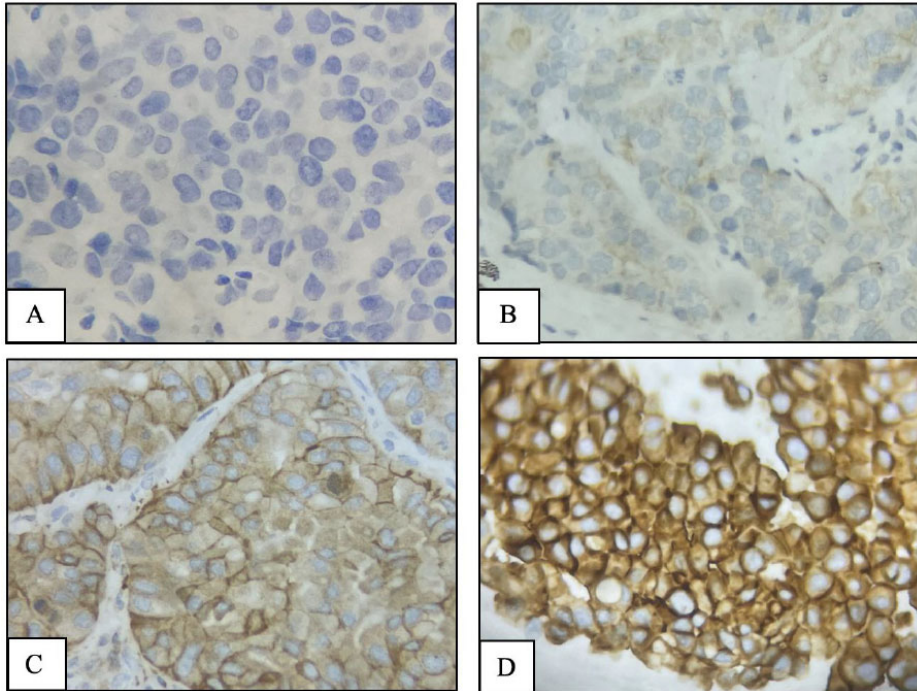
Gambar 1. Distribusi kasus berdasarkan kelompok umur.

Tabel 1. Distribusi kasus berdasarkan karakteristik klinikopatologik.

Karakteristik	Jumlah Kasus
Umur (Tahun), n (%)	
≤50	17 (48,6)
>50	18 (51,4)
Grade Histologik, n (%)	
Grade 1-2	7 (20,0)
Grade 3	28 (80,0)
Ukuran Tumor (T), n (%)	
T1-T2	25 (71,4)
T3-T4	10 (28,6)
<i>Lymphovascular Invasion</i> (LVI), n (%)	
Negatif	6 (17,1)
Positif	29 (82,9)
Status Nodal (N), n (%)	
Negatif	14 (40,0)
Positif	21 (60,0)
Indeks Ki67, n (%)	
Tinggi	7 (20,0)
Rendah	28 (80,0)

EGFR negatif (95% IK=1,300–7,137). Disamping itu, hasil ekspresi EGFR positif diketahui juga memiliki nilai 2,7 kali lebih

besar terhadap indeks Ki67 yang rendah dibandingkan dengan ekspresi EGFR negatif (95% IK=11,121–6,543) (Tabel 2).



Gambar 2. Ekspresi EGFR. (A) Skor intensitas dan skor kontinuitas 0 (tidak terpulas); (B) Skor intensitas 1 (intensitas lemah), skor kontinuitas 1 (tidak kontinyu); (C) Skor intensitas 2 (intensitas sedang), skor kontinuitas 2 (kontinyu tetapi inkomplit); dan (D) Skor intensitas 4 (intensitas kuat), skor kontinuitas 3 (kontinyu dan komplit) menggunakan Imunohistokimia (perbesaran 400 kali).

PEMBAHASAN

Karsinoma payudara merupakan kanker terbanyak kedua di dunia setelah kanker paru. Menurut data dari *Global Cancer Statistic* pada tahun 2018 terdapat 2.088.849 kasus baru dan 626.679 kematian karena kanker payudara. Pada wanita, kanker payudara merupakan kanker terbanyak dengan insiden kasus baru sebesar 24,2% dari seluruh insiden kanker dan angka kematian 15% dari seluruh kematian karena kanker.¹³

Pada tahun 2012 hingga 2019, prevalensi usia terbanyak pasien kanker payudara di RSUP Sanglah saat terdiagnosis adalah 46 hingga 50 tahun. Secara keseluruhan, usia saat terdiagnosis adalah 41-60 tahun. Sangat jarang kasus yang terdiagnosis dibawah usia 40 tahun.¹⁴ Penelitian lain yang dilakukan oleh Aryana IGPS et al., dari tahun 1997 hingga 2013 terdapat 1.045 kasus kanker payudara baru yang terdiagnosis dengan usia rata-rata $45,35 \pm 8,74$ tahun.¹⁵ Tidak terdapat perbedaan prevalensi usia pada subtipe TNBC dengan karsinoma invasif secara umum. Namun dibandingkan subtipe lainnya, TNBC biasanya muncul pada usia yang lebih dini dan berhubungan dengan wanita premenopausal. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Fayaz MS et al., usia rata-rata pasien dengan TNBC adalah

Tabel 2. Hubungan antara ekspresi EGFR dengan karakteristik klinikopatologik.

Karakteristik	Ekspresi EGFR		p	RP	95% IK
	Negatif (N=13)	Positif (N=22)			
Umur (Tahun), n (%)					
≤50	6 (46,2)	11 (50,0)	1,000		
>50	7 (53,8)	11 (50,0)			
Grade Histologik, n (%)					
Grade 1-2	2 (15,4)	5 (22,7)	0,689		
Grade 3	11 (84,6)	17 (77,3)			
Ukuran Tumor (T), n (%)					
T1-T2	11 (84,6)	7 (31,8)	0,008*	2,7	1,400–5,100
T3-T4	2 (15,4)	15 (68,2)			
LVI, n (%)					
Negatif	0 (0,0)	6 (27,3)	0,018*	3,0	1,300–7,137
Positif	13 (100,0)	16 (72,7)			
Status Nodal (N), n (%)					
Negatif	8 (61,5)	6 (27,3)	0,033*	2,7	1,121–6,543
Positif	5 (38,5)	16 (72,7)			
Indeks Ki67, n (%)					
Tinggi	2 (15,4)	5 (22,7)	0,689		
Rendah	11 (84,6)	17 (77,3)			

RP: Rasio Prevalensi; IK: Interval Kepercayaan; EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor*; LVI: *Lymphovascular Invasion*; **Chi-Square*: secara statistik bermakna apabila nilai p kurang dari 0,05

48 tahun. Hal serupa ditemukan pada penelitian ini yaitu usia rata-rata pasien adalah 49,7 tahun.¹⁶ Penelitian meta-analisis pada 1997 pasien yang dilakukan oleh Yang XR et al., usia rata-rata yang ditemukan adalah 56 tahun.¹⁷

Secara morfologi, TNBC sebagian besar merupakan karsinoma payudara invasif tidak spesifik dengan derajat tinggi, dimana sel tumor menunjukkan gambaran *N:C ratio* tinggi, pola pertumbuhan solid, *pushing border*, serta nekrosis geografis. Aktivitas mitosis biasanya sangat tinggi (proliferasi >80%).¹⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Fayaz MS et al., menunjukkan sebanyak 56,9% kasus adalah TNBC dengan grade 3.¹⁶ Pada penelitian ini 80% kasus dengan grade 3. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Widodo I et al., kasus TNBC dengan grade 3 sebanyak 95%.¹⁸

TNBC sering menunjukkan perilaku yang lebih agresif ditandai dengan lebih banyak kasus LVI positif, metastasis pada KGB serta indeks Ki67 yang tinggi. Penelitian yang dilakukan oleh Fayaz MS et al., menunjukkan 56,9 % kasus TNBC dengan metastasis KGB. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Widodo I et al., menunjukkan 70% kasus TNBC dengan metastasis KGB.¹⁸ Pada penelitian ini ditemukan 82,9% kasus dengan LVI dan 60% dengan metastasis KGB positif. Hal yang menarik adalah 71,4% kasus merupakan kasus dengan ukuran tumor 1-2. Penelitian yang dilakukan Widodo I et al., juga menemukan hasil yang hampir sama yaitu 62,5% kasus ditemukan pada stadium dini (stadium 1-2).¹⁸

EGFR memegang peranan penting untuk mendefinisikan *basal-like carcinoma* dan beberapa penelitian menyebutkan reseptor ini bisa dipakai sebagai terapi target dengan penghambat yang spesifik. *Basal type breast cancer* merupakan salah satu subtype yang dihubungkan dengan ekspresi EGFR dan memiliki prognosis yang buruk. Sebagian besar pasien TNBC merupakan tumor subtype basal dengan ekspresi EGFR.¹⁹⁻²¹ Penelitian yang dilakukan oleh Gasparini P et al., ekspresi EGFR terdapat pada 55,1% kasus TNBC. Penelitian ini menemukan 62,9% kasus TNBC menunjukkan EGFR positif.²²

Umur merupakan salah satu faktor

yang mempengaruhi prognosis dari TNBC. Spektrum yang berbeda pada variasi biologi tertentu merupakan bagian yang sering dihubungkan dengan adanya pengaruh umur yang berhubungan dengan OS TNBC. Mutasi BRCA lebih sering ditemukan pada usia muda dan dihubungkan dengan prognosis yang buruk. Secara umum, semakin tua usia pada pasien TNBC menunjukkan penurunan OS bila dibandingkan dengan pasien yang lebih muda. Usia tua berhubungan dengan kondisi umum yang lebih buruk dan komorbid yang lebih banyak sehingga semakin meningkatnya komplikasi dari terapi yang diberikan oleh studi sebelumnya.²³

Hubungan antara umur dengan ekspresi EGFR tidak menunjukkan hasil yang konsisten. Penelitian yang dilakukan oleh Sood N dan Nigam JS menemukan hasil terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR dengan umur.²⁴ Namun hasil yang berbeda ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Hashmi AA et al., dimana tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR dengan umur.²⁵ Penelitian ini tidak menemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara ekspresi EGFR dengan umur pada kasus TNBC. Dikarenakan belum terlaksananya program deteksi dini yang baik, sebagian besar pasien kanker payudara di Bali datang pada stadium lanjut, termasuk pada kasus TNBC. Penilaian ekspresi EGFR masih perlu dilakukan dengan kombinasi pemeriksaan molekuler, karena faktor geografis dan ras dapat mempengaruhi genetic.¹⁹

Grading mikroskopis pada karsinoma payudara ditentukan menggunakan sistem dari Bloom-Richardson yang didasarkan pada bentuk tubular, pleomorfik inti, dan mitosis.¹² Semakin tinggi *grade* menandakan sel tersebut semakin proliferasif. Pada banyak penelitian menunjukkan bahwa TNBC memang lebih sering dijumpai dengan *grade* yang tinggi.^{10,16,18} meskipun secara molekuler TNBC merupakan kasus karsinoma payudara yang heterogen dan EGFR hanya berkaitan dengan tipe *basal-like carcinoma*.¹⁰ Sejalan dengan tidak adanya hubungan bermakna antara

ekspresi EGFR dan *grade* histologik, hasil yang sama juga dijumpai antara ekspresi EGFR dan indeks Ki67 mengingat Ki67 adalah marka proliferasi, sama halnya dengan mitosis yang merupakan salah satu komponen *grade* pada karsinoma payudara.

Penelitian ini menemukan adanya hubungan yang bermakna secara statistik antara ekspresi EGFR dengan ukuran tumor (T) pada kasus TNBC. Pada analisis rasio prevalensi mendapatkan hasil ekspresi EGFR positif memiliki rasio prevalensi 2,7 kali lebih besar untuk menjadi T3-4 dibandingkan dengan ekspresi EGFR negatif.

Penelitian ini menemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara ekspresi EGFR dengan LVI pada karsinoma payudara invasif subtype TNBC. Ekspresi EGFR positif memiliki rasio prevalensi 3 kali lebih besar untuk menjadi LVI positif daripada ekspresi EGFR negatif. Penelitian ini juga menemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara ekspresi EGFR dengan status nodal (N) pada kasus TNBC. Ekspresi EGFR positif memiliki rasio prevalensi 2,7 kali lebih besar untuk menjadi N positif daripada ekspresi EGFR negatif.

Mengingat penelitian ini menggunakan pemeriksaan imunohistokimia untuk penilaian ekspresi EGFR, konfirmasi dengan pemeriksaan molekuler masih tetap diperlukan untuk mengkonfirmasi hasil pemeriksaan imunohistokimia. Interpretasi ekspresi EGFR pada pemeriksaan imunohistokimia juga sampai saat ini belum konsisten dan tervalidasi dengan pemeriksaan molekuler.

SIMPULAN

Terdapat hubungan antara ekspresi EGFR dengan ukuran tumor (T), LVI dan status nodal (N) pada kasus TNBC di RSUP Sanglah Denpasar. Namun, Tidak terdapat hubungan antara ekspresi EGFR dengan umur, *grade* dan Ki67 pada kasus TNBC di RSUP Sanglah Denpasar.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi dari penelitian ini.

ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar dengan No. 2179/UN 14.2.2.VII.14/LT/2021.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapatkan bantuan dana hibah dari pemerintah maupun sektor swasta lainnya.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penulisan laporan penelitian ini baik dari tahap penyusunan kerangka konsep, pengumpulan data, analisis data penelitian, hingga interpretasi hasil penelitian dalam bentuk publikasi ilmiah

DAFTAR PUSTAKA

1. Wahba HA, El-Hadaad HA. Current approaches in treatment of triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Med*. 2015;12(2):106-116.
2. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Viña JR, Lluh A. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(3):206-215.
3. Abdelrahman AE, Rashed HE, Abdelgawad M, Abdelhamid MI. Prognostic impact of EGFR and cytokeratin 5/6 immunohistochemical expression in triple-negative breast cancer. *Ann Diagn Pathol*. 2017;28:43-53.
4. Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Curr Top Med Chem*. 2020;20(10):815-834.
5. Wiranata S, Anjani IAW, Wulandari PA, Indrakusuma AABP, Sadeva IGKA, Wisnawa ADE, et al. The Risk of Antihypertensive Drug among Breast Cancer Patient: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2021;9(F):327-334.
6. Asaga S, Kinoshita T, Hojo T, Suzuki J, Jimbo K, Tsuda H. Prognostic factors for triple-negative breast cancer patients receiving preoperative systemic chemotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2013;13(1):40-46.
7. Wiranata S, Anjani IAW, Saputra IPGS, Sadvika IGAS, Prabawa IPY, Supadmanaba IG, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Stage Determination in Breast Cancer. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8(B):1058-1063.
8. Yue Y, Astvatsaturyan K, Cui X, Zhang X, Fraass B, Bose S. Stratification of Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer Patients Using Combinatorial Biomarkers. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149661.
9. Wang Z, Wang H, Sun X, Fang Y, Lu SS, Ding SN, et al. A Risk Stratification Model for Predicting Overall Survival and Surgical Benefit in Triple-Negative Breast Cancer Patients With de novo Distant Metastasis. *Front Oncol*. 2020;10:14.
10. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020 ;77(2):181-185.
11. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)*. 2013;8(2):102-109.
12. Jiang W, Wang X, Zhang C, Xue L, Yang L. Expression and clinical significance of MAPK and EGFR in triple-negative breast cancer. *Oncol Lett*. 2020;19(3):1842-1848.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
14. Aryanti C, Setiawan IGB, Sudarsa IW. Profile of breast cancer epidemiology in Sanglah General Hospital, Denpasar, Bali from 2012 to 2019. *Annals of Oncology*, 2019;30(Suppl 9):ix11.
15. Aryana IGPS, Adiputra PA, Prayudi PKA, Permatasari Y, Setiawan HP, Kuswardhani RAT. Histology and biologic characteristic of breast cancer in elderly of Balinese population. *Journal of Gerontology & Geriatric Medicine*. 2018;3(5):1-6.
16. Fayaz MS, El-Sherify MS, El-Basmy A, Zlouf SA, Nazmy N, George T, et al. Clinicopathological features and prognosis of triple negative breast cancer in Kuwait: A comparative/perspective analysis. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013;19(3):173-81.
17. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(3):250-263.
18. Widodo I, Dwianingsih EK, Aryandono T, Soeripto. Clinicopathological characteristic and prognostic significance of Indonesian triple negative breast cancer. *Indonesian Biomedical Journal*. 2019;11(3):286-292.
19. Kim A, Jang MH, Lee SJ, Bae YK. Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Triple-Negative Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2017;20(2):150-159.
20. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):61.
21. Changavi AA, Shashikala A, Ramji AS. Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Triple Negative and Nontriple Negative Breast Carcinomas. *J Lab Physicians*. 2015;7(2):79-83.
22. Gasparini P, Fassan M, Cascione L, Guler G, Balci S, Irkkan C, et al. Androgen receptor status is a prognostic marker in non-basal triple negative breast cancers and determines novel therapeutic options. *PLoS One*. 2014;9(2):e88525.
23. Zhu W, Perez EA, Hong R, Li Q, Xu B. Age-Related Disparity in Immediate Prognosis of Patients with Triple-Negative Breast Cancer: A Population-Based Study from SEER Cancer Registries. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128345.
24. Sood N, Nigam JS. Correlation of CK5 and EGFR with Clinicopathological Profile of Triple-Negative Breast Cancer. *Patholog Res Int*. 2014;2014:141864.
25. Hashmi AA, Naz S, Hashmi SK, Irfan M, Hussain ZF, Khan EY, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) overexpression in triple-negative breast cancer: association with clinicopathologic features and prognostic parameters. *Surgical and Experimental Pathology*, 2019;2(1):1-7.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution