

Analisis Ekspresi Interleukin-17 pada Karakteristik Klinikopatologi Karsinoma Payudara

¹Nyiyau Fauziah Kurniawati, ¹Ika Kartika, ¹Citra Dewi, ²Theodorus

¹Departemen Patologi Anatomi, ²Unit Penelitian Kedokteran dan Kesehatan
Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Palembang

Penulis korespondensi: dr. Ika Kartika, SpPA(K).

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Jl. Jenderal Sudirman Km. 3½, Palembang 30126. e-mail: ika.kartika1003@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Interaksi antara sel-sel tumor ganas dan lingkungan mikro tumor memainkan peran penting dalam proliferasi dan progresivitas sel-sel tumor. Beberapa sitokin yang dihasilkan oleh sel-sel radang pada stroma tumor dapat menstimulasi proliferasi dan invasi tumor diantaranya adalah interleukin-17. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis ekspresi IL-17 pada gambaran klinikopatologi karsinoma payudara antara subtype, *grade* histopatologik, dan invasi limfovaskular, TILs dan subtype molekular.

Metode

Penelitian ini adalah serial kasus yang menggunakan 40 sampel blok parafin penderita karsinoma payudara. Karakteristik klinikopatologi didokumentasikan yaitu usia, subtype dan *grade* histopatologi, invasi limfovaskular, TILs dan subtype molekular. TILs dihitung sebagai luas area stroma yang berisi sel mononuklir banding luas total area stroma. Ekspresi IL-17 dinilai menggunakan pulasan imunohistokimia dengan antibodi anti-IL-17 pada semua sitoplasma sel mononuklear pada stroma di 5 area terpilih. Nilai rata-rata digunakan sebagai *cut-off* dalam menentukan tinggi rendahnya ekspresi. Data dianalisis menggunakan SPSS v.22.

Hasil

Rata-rata usia pasien adalah 46,88 tahun (28-73 tahun), mayoritas *histopathological grade* III (77,5%), tanpa disertai invasi limfovaskular (62,5%), tergolong dalam subtype molekular luminal B (57,5%) dan memiliki kepadatan TILs yang tidak dominan (95%). Didapatkan hasil yang tidak bermakna antara ekspresi IL-17 dengan semua karakteristik klinikopatologi dengan nilai p masing-masing 0,079, 0,600, 0,739, 0,883 dan 1,000 untuk usia, *grade*, invasi limfovaskular, subtype molekular dan TILs.

Kesimpulan

Ekspresi IL-17 pada karakteristik klinikopatologi karsinoma payudara antara *grade* histopatologi, TILs dan invasi limfovaskular menunjukkan perbedaan tidak bermakna. Terdapat kecenderungan semakin tinggi ekspresi IL-17 semakin tinggi subtype, *grade* histopatologi, semakin rendah TILs dan positif invasi limfovaskular dan subtype molekular.

Kata kunci: karsinoma payudara, IL-17, subtype, *grade* histopatologi, TILs, invasi limfovaskular, subtype molekular.

Analyzes of Interleukin-17 Expression and Clinicopathological Characteristics of Breast Carcinoma

ABSTRACT

Background

Interaction between cancer cells and tumor microenvironment plays roles in cancer proliferation and invasiveness. Many type of cytokine produced by inflammatory cells in tumor stroma could stimulate tumor proliferation and invasiveness, such as interleukin-17. The aim of this study is to determine the correlation between IL-17 expression and clinicopathological characteristics of breast cancer.

Methods

Serial cases study was performed by enrolling 40 paraffin block of breast cancer patients. Clinicopathological characteristics were noted, including age, histopathological subtype and grade, TILs, lymphovascular invasion and molecular subtype. TILs were scored by denomination area of stromal tissue occupied by mononuclear cells over total stromal area. Expression of IL-17 was examined by using immunohistochemistry with anti-IL-17 antibody and counted from stromal mononuclear cells cytoplasm staining from five areas. The average value was used as a cut-off point in determining level of expression. Data were analysed by using SPSS v.22.

Results

Majority of the patients were more than 40 years old (75%), histopathological grade III (77.5%), without lymphovascular invasion (62.5%), luminal B molecular subtype (57.5%), and non-dominant TILs (95%). IL-17 expression was not significantly correlated with clinicopathological characteristics with p value=0.079, 0.600, 0.739, 0.883 and 1.000 respectively for age, histological grade, lymphovascular invasion, molecular subtype and TILs.

Conclusion

Interleukin-17 expression and clinicopathological on characteristics of breast carcinoma between histopathological grade, TILs, and lymphovascular invasion showed no significant differences. There was a tendency that the higher IL-17 expression, the higher histopathological grade, the lower TILs and positive lymphovascular invasion.

Key words: breast cancer, IL-17, subtype, histopathological grade, TILs, lymphovascular invasion, molecular subtype.

PENDAHULUAN

World Health Organization melaporkan karsinoma payudara merupakan penyebab kematian akibat keganasan terbanyak kelima di dunia dengan angka kematian sebesar 7,9 per 100.000 penduduk di seluruh dunia pada tahun 2018.¹ Berdasarkan laporan *American Cancer Society*, pada tahun 2018 di Amerika Serikat terdapat 252.710 kasus karsinoma payudara dengan kematian sebanyak 40.610 orang.²

Karsinoma payudara terdiri dari populasi sel-sel yang heterogen yaitu sel-sel tumor ganas dan sel-sel stroma, termasuk diantaranya yaitu sel-sel radang, fibroblast dan endotel. Terdapat interaksi antara sel-sel tumor ganas dan sel-sel stroma yang disebut sebagai *tumor micro-environment* (TME) yang memainkan peran penting dalam proliferasi dan proses invasif sel-sel tumor ganas.^{3,4} Banyaknya sel-sel radang dalam TME seperti makrofag, limfosit, neutrofil, sel *natural killer*, sel mast dan sel dendritik secara fisiologis merupakan respon anti-tumor terhadap sel-sel tumor namun sel-sel tumor dapat mengubah sel-sel radang tersebut menjadi sel yang dapat meningkatkan progresivitas dan agresivitas tumor.⁵

Beberapa mediator radang atau sitokin yang dihasilkan oleh sel-sel radang pada TME justru menstimulasi proliferasi dan invasi tumor. Salah satu sitokin yang terlihat berhubungan dengan peningkatan progresi karsinoma payudara adalah interleukin-17 (IL-17)⁶ dan berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk pada karsinoma payudara.⁷ Dalam memicu peradangan, IL-17 bekerja dengan cara menginduksi fibroblast pada stroma untuk menghasilkan berbagai kemokin yang akan menghasilkan peradangan, memanggil sel darah putih lain, memfasilitasi anti-apoptosis, proliferasi, invasi, angiogenesis dan metastasis.⁸

Beberapa penelitian memperlihatkan bahwa IL-17 merupakan salah satu faktor penanda prognosis buruk karsinoma payudara, yaitu: a) Chen dkk pada tahun 2013 melaporkan bahwa infiltrasi sel-sel penghasil IL-17 pada TME karsinoma payudara memperburuk prognosis karsinoma tersebut yang dilihat dari parameter karakteristik klinikopatologi berupa *grade* histopatologi, stadium dan subtipe molekular;⁹ b) Cochaud dkk pada tahun 2013 memperlihatkan bahwa IL-17 dapat memperburuk prognosis karsinoma payudara melalui aktivasi jalur

sinyaling ERK1/2 yang akan meningkatkan kemoresistensi dan proliferasi sel-sel karsinoma tersebut;⁶ c) Benevides dkk pada tahun 2015 membuktikan bahwa IL-17 dapat memperburuk prognosis karsinoma payudara melalui peningkatan rekrutmen neutrofil;³ d) Sedangkan Zhang dkk pada tahun 2014 melaporkan sebaliknya bahwa ekspresi IL-17 tidak berhubungan secara bermakna dengan *overall survival* pada keganasan.¹⁰

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis ekspresi IL-17 pada gambaran klinikopatologi karsinoma payudara antara subtipe, *grade* histopatologi, semakin rendah TILs dan invasi limfovaskular dan subtipe molekuler

METODE

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional dengan desain serial kasus yang dilaksanakan 1 Januari sampai 31 Mei 2019 di Departemen/Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Populasi penelitian ini adalah arsip preparat hematoksilin-eosin dan *formalin fixed paraffin embedded* (FFPE) penderita yang telah didiagnosis secara histopatologi sebagai karsinoma payudara yang disimpan di Departemen/Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin periode 1 Januari 2017 sampai dengan 30 September 2018. Dilakukan pengambilan sampel menggunakan metode *proportional sampling* sebanyak 40 sampel, terdiri dari luminal A (7 sampel), luminal B (23 sampel), HER2 (4 sampel) dan *triple negative* (6 sampel).

Dilakukan dokumentasi karakteristik klinikopatologi sampel penelitian yang mencakup usia, subtipe dan *grade* histopatologi, TILs, invasi limfovaskular dan subtipe molekular. TILs dihitung berdasarkan luas area stroma yang berisi sel mononuklir banding luas total area stroma pada sediaan HE.

Penilaian ekspresi IL-17 secara imunohistokimia menggunakan antibodi primer monoklonal IL-17 secara semikuantitatif, diamati dengan mikroskop cahaya binokuler merk Olympus tipe CX22. Penilaian ekspresi IL-17 dilakukan dengan menilai jumlah sel mononuklir pada stroma tumor yang terpulas pada sitoplasma. Penentuan tinggi rendahnya ekspresi IL-17 dengan menggunakan nilai *mean* sebagai *cut off point*. Ekspresi dianggap tinggi apabila

nilai IL-17 lebih tinggi dari *cut off point* dan di dikategorikan sebagai ekspresi rendah apabila nilai IL-17 kurang dari *cut off point*. Dilakukan analisis univariat untuk mengetahui distribusi karakteristik klinikopatologi pasien karsinoma payudara. Untuk menilai korelasi antara ekspresi IL-17 dan karakteristik klinikopatologi dilakukan analisis menggunakan uji *Pearson* dan *Spearman*.

HASIL

Tabel 1, Karakteristik klinikopatologi penderita karsinoma payudara. Distribusi kelompok usia terbanyak pada penelitian ini adalah pada kelompok di atas 40 tahun yaitu sebanyak 30 dari total 40 sampel (75%). Rata-rata usia semua sampel penelitian ini adalah 46,75 tahun (28-73 tahun) dengan standard deviasi ±9,031.

Tabel 1. Analisis bivariat korelasi karakteristik klinikopatologi terhadap ekspresi IL-17 pada pasien karsinoma payudara.

Variabel	Total	IL-7		p value*	r value
		Tinggi	Rendah		
Usia					
• > 40 tahun	30	19 (63,3)	11 (36,7)	0,709 ^a	0,263
• ≤ 40 tahun	10	5 (50)	5 (50)		
Subtipe histopatologi					
• NST	34	21 (61,8)	13 (38,2)	0,536 ^b	0,144
• Lobular	4	2 (50)	2 (50)		
• Medulari	1	1 (100)	0 (0,0)		
• Metaplastik	1	0 (0,0)	1 (100)		
Grade histopatologi					
• Grade I	1	1 (100)	0 (0)	0,600 ^b	0,012
• Grade II	8	4 (50)	4 (50)		
• Grade III	31	19 (61,3)	12 (38,7)		
TILs					
• Dominan	2	1 (50)	1 (50)	0,579 ^c	0,090
• Tidak dominan	38	23 (60,5)	15 (39,5)		
Invasi limfovaskuler					
• Positif	15	10 (66,7)	5 (33,3)	0,739 ^a	0,054
• Negatif	25	14 (56,0)	11 (44,0)		
Subtipe molekuler					
• Luminal A	7	4 (57,1)	3 (42,9)	0,883 ^b	
• Luminal B	23	14 (60,9)	9 (39,1)		
• HER2	4	3 (75)	1 (25)		
• Tripel negatif	6	3 (50)	3 (50)		

^a Uji Chi Square

^b Pearson Chi Square

^c Uji Fisher Exact

Jumlah subtipe histopatologi terbanyak adalah NST 34 sampel (80%); subtipe lobular 4 sampel (10%); subtipe medulari dan metaplastik masing-masing 1 sampel (2,5%). *Grade* histopatologi terbanyak adalah *grade* III 31 sampel (77,5%); *grade* II 8 sampel (20%); *grade* I (2,5%). Sedangkan, TILs tidak dominan 38 sampel (95%), nilai rata-rata TILs 12,987% per LPB dengan standard deviasi ±10,536; nilai TILs terendah adalah 2,78% per LPB dan tertinggi adalah 57,22% per LPB. Invasi limfovaskular negative 25 sampel (62,5%); invasi limfovaskular positif 15 sampel (37,5%). Subtipe molekuler luminal B 23 sampel (57,5%); subtype molekuler luminal A 7 sampel (17,5%); subtype molekuler

tripel negatif 6 sampel (15%); subtype molekuler HER-2 adalah 4 sampel (10%).

Persentase ekspresi IL-17 tinggi pada kelompok usia menunjukkan usia ≥40 tahun (63,33%) lebih tinggi dibandingkan usia <40 tahun (50%). Analisis statistik dengan uji *Spearman* ekspresi IL-17 antara kelompok usia menunjukkan perbedaan tidak bermakna (r=0,263; p=0,709). Persentase ekspresi IL-17 tinggi pada kelompok subtipe histopatologi menunjukkan subtipe NST 21 sampel (61,8%), subtipe lobular 2 sampel (50%), subtipe medulari 1 sampel (100%) dan subtipe metaplastik 0 sampel (0,0%). Analisis statistik dengan uji *Pearson Chi-Square* ekspresi IL-17 antara kelompok subtipe histopatologi menunjukkan

perbedaan tidak bermakna $r=0,144$ dan $p=0,536$. Persentase ekspresi IL-17 tinggi pada kelompok grade histopatologi menunjukkan grade III 19 sampel (61,3%), grade II 4 sampel (50%), grade I 1 sampel (100%). Analisis statistik dengan uji *Spearman* ekspresi IL-17 tinggi antar kelompok grade histopatologis menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($r=0,012$; $p=0,942$). Persentase ekspresi IL-17 tinggi pada kelompok TILs menunjukkan TILs dominan 1 sampel (50%) dan tidak dominan 23 sampel (60,5%). Analisis statistik dengan uji *Fischer Exact* ekspresi IL-17 antar kelompok TILs menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($r=-0,090$; $p=0,579$). Persentase ekspresi IL-17 tinggi pada kelompok invasi limfovaskuler positif menunjukkan 14 sampel (56,0%) dan invasi limfovaskuler negative (66,7%). Analisis statistik uji *Pearson* ekspresi IL-17 antar kelompok invasi limfovaskular menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($r=0,054$, $p=0,739$). Persentase ekspresi IL-17 tinggi pada kelompok subtype molekuler menunjukkan luminal B 14 sampel (60,9%), luminal A 4 sampel (57,1%), triple negative 3 sampel (50%), HER2 3 sampel (75%). Analisis statistik dengan uji *Fisher Exact* ekspresi IL-17 antar kelompok subtype molekuler menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($r=0,012$; $p=0,883$).

Tabel 2, determinasi ekspresi IL-17 pada karsinoma payudara terdistribusi normal (*Shapiro-Wilk* $p=0,164$) menunjukkan nilai rerata ekspresi IL-17 adalah $2,375 \pm 1,226$ (rentang: 0,2-5,8) yang menjadi nilai *cut off point* dalam menentukan kategori tinggi atau rendahnya ekspresi IL-17.

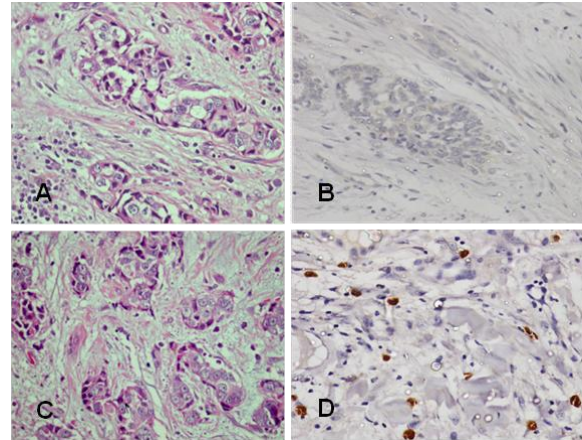
Tabel 2. Determinasi ekspresi IL-17 pada karsinoma payudara.

Ekspresi IL-17	
Rata-rata \pm SD	$2,375 \pm 1,226$
Median	2,8
Rentang	0,2-5,8
Uji normalitas <i>p</i> value	0,164 ^a

^a Uji *Shapiro-Wilk*, dianggap terdistribusi normal bila $p>0,007$

Pulasan imunohistokimia IL-17 dinilai positif bila terdapat warna coklat pada sitoplasma sel mononuklear. Intensitas pulasan dinilai berdasarkan proporsi luas area sel mononuklear yang terpulas terhadap luas stoma pada satu lapangan pandang yang terbagi menjadi rendah dan tinggi.

Nilai rata-rata intensitas pulasan IL-17 dijadikan batasan dalam menentukan tinggi rendahnya intensitas pulasan (lihat Gambar 1).



Gambar 1. Histopatologi tumor payudara dan ekspresi IL-17. Positivitas ekspresi dinilai pada sitoplasma sel mononuklear yang terpulas anti-IL-17. A. Pulasan HE tumor payudara dengan ekspresi IL-17 rendah; B. Pulasan IL-17 tumor payudara dengan ekspresi IL-17 yang rendah; C. Pulasan HE tumor payudara dengan ekspresi IL-17 tinggi; D. Pulasan IL-17 tumor payudara dengan ekspresi IL-17 tinggi.

DISKUSI

Secara normal, peradangan berfungsi untuk mengeliminasi bakteri patogen, sel dan bakteri mati, serta mereparasi jaringan yang rusak. Aktivasi proliferasi fibroblast dan berbagai mediator akan membantu reparasi jaringan regulasi ekspresi kolagen dan diferensiasi myofibroblast, sehingga terjadi peningkatan proliferasi, menghindarkan apoptosis, mempromosikan angiogenesis, invasi dan metastasis.¹³

Hasil penelitian ini dilakukan pada usia ≤ 40 dan ≥ 40 tahun, yang sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa Insiden karsinoma payudara meningkat dengan cepat mulai pada usia 40 tahun di mana usia puncak adalah 70-80 tahun berdasarkan data dari *American Cancer Society*.² Peningkatan usia sebagai faktor risiko yang mengawali terjadinya malignansi dapat disebabkan karena timbulnya akumulasi mutasi somatik yang meningkat sesuai dengan pertambahan usia.¹⁴ Sedangkan, nilai rata-rata usia pada penelitian ini adalah $46,88 \pm 8,95$ tahun dengan rentang usia 28-73 tahun. Hasil penelitian terhadap usia menunjukkan usia yang lebih rendah dibandingkan

penelitian terdahulu, yang dilaporkan oleh *American Cancer Society* yaitu 63,4 tahun.² hal ini diduga karena adanya perbedaan pola paparan karsinogenik dan pola hidup. Hasil penelitian ini sesuai dengan data *World Cancer Research Fund* tahun 2018 yang menyatakan bahwa semakin rendah *human development index* (HDI) di suatu negara akan diikuti dengan semakin rendahnya angka rata-rata usia penderita kanker di negara tersebut.¹⁵ HDI adalah suatu parameter yang menilai kesejahteraan penduduk di suatu negara yang diukur dari pendidikan, kesehatan dan pendapatan penduduk negara tersebut.

Dalam penelitian ini ditemukan empat subtype yaitu NST, lobular, medulari dan metaplastik. Sedangkan, sebagian besar subtype histopatologi NST 85%, lobular 10%, medulari dan metaplastik masing-masing 2,5%. *World Health Organization* membagi karsinoma payudara invasif berdasarkan gambaran histopatologi ke dalam 10 subtype.¹²

Grading histopatologi merupakan salah satu faktor prognosis kuat dan harus disertakan dalam laporan patologi karsinoma payudara. Banyak studi yang memperlihatkan adanya hubungan yang bermakna antara *grading* histopatologi dengan angka kelangsungan hidup pasien. *Grading* histopatologi dinilai berdasarkan sistem *Nottingham Combined Histologic Grade (Elston-Ellis Modification of Scarff and Bloom-Richardson Grading System)* atau *Nottingham Grading System*.¹²

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *grade* histopatologi tertinggi adalah *grade* III (77,5%). Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa *grade* histopatologi III (51,5%).¹⁶ Hasil ini berbeda dari penelitian lainnya yang menyatakan bahwa *grade* histopatologi II (44%).¹⁷ Hasil penelitian ini menunjukkan TILs tidak dominan 95%, dengan kepadatan TILs pada stroma karsinoma payudara. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa 89,4% sampel memiliki TILs tidak dominan.^{18,19}

Hasil penelitian ini menunjukkan invasi limfovaskular (62,5%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa penderita karsinoma payudara memiliki invasi limfovaskular (52,6%);²⁰ dan 65,2%.²¹ Pada penelitian ini didapatkan bahwa subtype

yang paling banyak adalah luminal B yaitu sebesar 57,5%. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa luminal B adalah subtype molekular yang paling banyak yaitu 30,5%;²¹ (55,5%).²³ diantara empat subtype molekular lainnya, yaitu luminal A, luminal B, tipe HER2 dan *basal-like/triple negative*,¹² luminal A dan HER2 cenderung menunjukkan prognosis yang lebih baik.²²

Pada penelitian ini ekspresi IL-17 antara usia ≤ 40 dan ≥ 40 tahun menunjukkan perbedaan tidak bermakna. Hasil ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa ekspresi IL-17 antara usia ≤ 40 dan ≥ 40 tahun menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($p=0,37$).⁹ Hasil penelitian ekspresi IL-17 antara subtype histopatologi menunjukkan level tinggi pada 60% sampel. Penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa ekspresi IL-17 tinggi pada 42% sampel;²⁰ 20% sampel;⁶ 17,9% sampel.⁹ Penelitian lainnya menyatakan bahwa ekspresi IL-17 antara subtype histopatologi menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($p=0,19$).⁹

Hasil penelitian ini ekspresi IL-17 antara *grade* III, *grade* II dan *grade* I menunjukkan hubungan tidak bermakna antara. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa ekspresi IL-17 pada *grade* histopatologi menunjukkan hubungan tidak bermakna;²⁴ sedangkan penelitian lainnya menyatakan adanya hubungan yang bermakna dengan nilai $p=0,02$.^{9,25} Hal tersebut diduga karena ada faktor-faktor yang mempengaruhi seperti ras/etnis, status menopause, jumlah kehamilan dan kelahiran, lokasi tumor, status limfonodus aksila, invasi limfovaskular, subtype molekular subtype histopatologi intraduktal dan medular dan terapi yang sudah pernah diterima seperti kemoterapi atau radioterapi;^{26,27} juga sitokin dan mediator radang yang terlibat dalam regulasi peradangan seperti IL-1 β , IL-6, TNF- α , PGE₂, MCP-1 dan CXCL.²⁸

Perhitungan statistik ekspresi IL-17 pada TILs dominan dan non-dominan memperlihatkan hubungan tidak bermakna. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa semakin tinggi TILs menyebabkan semakin rendah ekspresi sel limfosit penghasil IL-17 ($p<0,001$).²⁹ Hal ini diduga karena adanya faktor ekspresi ER dan PR, reseptor steroid, over-ekspresi HER2.³⁰ Hasil penelitian ekspresi IL-17

pada invasi limfovaskular menunjukkan korelasi positif lemah tidak bermakna. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa ekspresi IL-17 dan invasi limfovaskular menunjukkan hubungan tidak bermakna.³¹ Hal tersebut diduga karena ekspresi HER2 dan Ki-67, usia muda, ukuran tumor serta adanya metastasis.^{32,33}

Hasil penelitian ekspresi IL-17 antara invasi limfovaskular negative dan positif menunjukkan sampel negative lebih tinggi daripada sampel positif. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa adanya perbedaan positivitas dan negativitas invasi limfovaskular disebabkan perbedaan asal biopsi sediaan yang tidak terdiri dari massa yang mengalami invasi.³² Hal ini diduga karena adanya perbedaan jangka waktu tindakan biopsi dan masektomi, sehingga terjadi factor bias.³³ Hasil penelitian ekspresi IL-17 paling tinggi pada kelompok subtipe molekular HER2 dan tripel negatif (masing-masing 50%), luminal B (43,5%) dan yang paling rendah adalah luminal A (42,9%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa ekspresi IL-17 pada subtipe molekular antara HER2, tripel negatif, luminal A dan terakhir luminal B menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0,003$).⁹

KESIMPULAN

Ekspresi IL-17 pada karakteristik klinikopatologi karsinoma payudara antara *grade* histopatologi, TILs dan invasi limfovaskular menunjukkan perbedaan tidak bermakna. Terdapat kecenderungan semakin tinggi ekspresi IL-17 semakin tinggi subtipe, *grade* histopatologi, semakin rendah TILs dan positif invasi limfovaskular dan subtipe molekuler

DAFTAR PUSTAKA

1. Global health estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2016. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: <http://www.who.int>. Diakses pada tanggal 3 Agustus 2018.
2. Breast cancer facts and figures 2017-2018. Atlanta: American Cancer Society, Inc;2017. Available from: <https://www.cancer.org>. Diakses pada tanggal 3 Agustus 2018.

3. Benevides L, Fonseca DM, Donate PB, Tiezzi DG, Carvalho DD, Andrade JM, *et al*. IL17 promotes mammary tumor progression by changing the behavior of tumor cells and eliciting tumorigenic neutrophils recruitment. *Cancer Res*. 2015; 75: 1-12.
4. Borj MR, Andalib AR, Mohammadi A, Hoseiniharouni SM, Pourghadamyari H, Azizi H, *et al*. Evaluation of IL-4, IL-17 and IFN- γ levels in patients with breast cancer. *Int J Basic Sci Med*. 2017; 2: 20-4.
5. Fabre J, Giustiniai J, Garbar C, Antonicelli F, Merrouche Y, Bensussan A, *et al*. Targeting the tumor microenvironment: the protumor effect of IL-17 related to cancer type. *Int J Mol Sci*. 2016; 17: 1433-46.
6. Cochaud S, Giustiniani J, Thomas C, Laprevotte E, Garbar C, Savoye AM, *et al*. IL-17 is produced by breast cancer TILs and promotes chemoresistance and proliferation through ERK 1/2. *Scientific Reports*. 2013; 3: 3456-65.
7. Allaoui R, Hagerling C, Desmond E, Warfvinge CF, Jirstrom K, Leandersson K. Infiltration of $\gamma\delta$ T cells, IL-17⁺ T cells and FoxP3⁺ T cells in human breast cancer. *Can Biomarkers*. 2017; 20: 395-409.
8. Llosa NJ, Geis AL, Orberg ET, Housseau F. Interleukin-17 and type 17 helper T cells in cancer management and research. *Immuntargets Ther*. 2014; 3: 39-54.
9. Chen WC, Lai YH, Chen HY, Guo HR, Su IJ, Chen HHW. Interleukin-17-producing cell infiltration in the breast cancer tumor microenvironment is a poor prognostic factor. *Histopathol*. 2013; 63: 225-33.
10. Zhang X, Weng W, Xu W, Wang Y, Yu W, Ma L, *et al*. Prognostic significance of interleukin-17 in cancer: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7: 3258-69.
11. Sharpless NE. Cancer stat facts: female breast cancer. Maryland: National Cancer Institute, National Institute of Health; 2018.p1-4.
12. Ellis IO, Cornelisse CJ, Schnitt SJ, Sasco AJ, Sastre-Garau X, Kaaks R, *et al*. Invasive breast carcinoma. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. WHO classification of tumours of the breast. 4th ed. Lyon: IARC; 2012.p14-76.

13. Welte T, Zhang XHF. Inteleukin-17 could promote breast cancer progression at several stages of the disease. *Mediat Inflamm.* 2015; 2015(804347): 1-6.
14. Rosai J. Breast. In: Rosai J, editor. *Rosai and Ackerman's surgical pathology.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier;2011. p.1866-960.
15. 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: 394-424.
16. Natrajan R, Sailem H, Mardakheh FK, Garcia MA, Tape CJ, Dowsett M, *et al.* Microenvironmental heterogeneity parallels breast cancer progression: A histology-genomic integration analysis. *PLos Med.* 2016; 13: 1-19.
17. Wang M, Klevebring D, Lindberg J, Czene K, Gronberg H, Rantalainen M. Determining breast cancer histological grade from RNA-sequencing data. *Breast Cancer Res.* 2016; 18: 48-61.
18. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, *et al.* The evaluation of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendation by an international TILs working group 2014. *Ann Oncol.* 2015; 26: 259-71.
19. Wimberly H, Brown JR, Schalper K, Haack H, Silver MR, Nixon C, *et al.* PD-L1 expression correlates with tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Can Immunol Res.* 2015; 3: 326-32.
20. Zhu XW, Mulcahy LA, Mohammed RAA, Lee AHS, Franks HA, Kilpatrick L, *et al.* IL-17 expression by breast-cancer-associated macrophages: IL-17 promotes invasiveness of breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res.* 2008; 10: 1-4.
21. Ryu YJ, Kang SJ, Cho JS, Yoon JH, Park MH. Lymphovascular invasion can be better than pathologic complete response to predict prognosis in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Medicine.* 2018; 97: 1-7.
22. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galvan P, Fernandez A, Gaba L, *et al.* Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast.* 2015; 24: 26-35.
23. Kondov B, Milenkovic Z, Kondov G, Petrushevska G, Basheska N, Bogdanovska-Todorovska M, *et al.* Presentation of molecular subtypes of breast cancer detected by immunohistochemistry in surgically treated patients. *Maced J Med Sci.* 2018; 6: 961-7.
24. Baharlou R, Atashzar MR, Vasmehjani AA, Rahimi E, Khosmirsafa M, Seif f, *et al.* Reduced levels of T-helper 17-associated in the serum of patients with breast cancer: Indicators for following the course of disease. *Cent Eur J Immunol.* 2016; 41: 78-85.
25. Yang LJ, Qi YX, Hu J, Tang L, Zhao S, Shan BE. Expression of Th17 cells in breast cancer tissue and its association with clinical parameters. *Cell Biochem Biophys.* 2012; 62: 153-9.
26. Zheng K, Tan JX, Li F, Li HY, Zeng XH, Ma BL, *et al.* Clinicopathologic factors related to the histological tumor grade of breast cancer in western China: An epidemiological multicenter study of 8619 female patients. *Trans Oncol.* 2018; 11: 1023-33.
27. Raghav K, French JT, Ueno NT, Lei X, Krishnamurthy S, Reuben JM, *et al.* Inflammatory breast cancer: A distinct clinicopathological entity transcending histological distinction. *PLoS ONE.* 2016; 11: 1-11.
28. Zhang JM, An JX. Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007; 45: 27-37.
29. Su XM, Ye J, Hsueh EC, Zhang YP, Hoft DF, Peng GY. Tumor microenvironment direct the recruitment and expansion of human Th17 cells. *J Immunol.* 2010; 184: 1630-41.
30. Huszno J, Nozynska EZ, Lange D, Kolosza Z, Nowara E. The association of tumor lymphocyte infiltration with clinicopathological factors and survival in breast cancer. *Pol J Pathol.* 2017; 68: 26-32.
31. Iida T, Iwahashi M, Katsudai M, Ishida K, Nakamori M, Nakamura M, *et al.* Prognostic significance of IL-17 mRNA expression in peritoneal lavage in gastric cancer patients who underwent curative resection. *Oncol Rep.* 2014; 31: 605-12.
32. Shen S, Xiao G, Du R, Hu N, Xia X, Zhou H. Predictors of lymphovascular invasion

PENELITIAN

Analisis Ekspresi Interleukin-17 pada Karakteristik Klinikopatologi
Nyiyayu Fauziah Kurniawati dkk

P-ISSN 0215-7284

e-ISSN 25279106

Terakreditasi KEMENRISTEKDIKTI/Sinta-3

identified from pathological factors in Chinese patients with breast cancer. *Oncotarget* 2018; 9: 2468-74.

33. Cornwell LB, McMasters K, Chagpar AB. Factors affecting lymphovascular invasion in

node-positive breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2016; 24: 27-9.