

Gambaran Klinikopatologi pada Respon Kemoterapi Neoadjuvan Triple Negative Breast Cancer di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin

Widya Savitri, Bethy Surjawathy Hernowo, Sri Suryanti
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran
Bandung

Received : 07-06-2021

Accepted : 14-06-2021

Published: 12-09-2022

Penulis korespondensi: Prof. dr. Bethy S. Hernowo, PhD., SpPA(K)
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/
RSUP Dr. Hasan Sadikin
Jl. Pasteur No. 38, Bandung 40161.
e-mail: bethy_hernowo@yahoo.com; e-mail: wied.dr@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang

Triple Negative Breast Cancer (TNBC) menyumbang 9-17% dari seluruh diagnosis kanker payudara. TNBC memiliki indeks proliferasi tinggi dan prognosis buruk dengan tingkat respons yang lebih tinggi terhadap kemoterapi neoadjuvan, namun tidak berkorelasi dengan *overall survival* (OS) disebabkan kemoresisten pada lebih dari 50% TNBC. Kemoterapi neoadjuvan dengan rejimen berbasis *anthracycline* (*doxorubicin*) dalam kombinasi dengan *fluorouracil* dan *cyclophosphamide* (FAC) masih menjadi pilihan pada TNBC. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan profil klinikopatologi pasien dengan respons kemoterapi neoadjuvan pada TNBC di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung yang merupakan rumah sakit rujukan di Jawa Barat.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional*. Sampel penelitian terdiri atas 40 kasus TNBC periode Januari 2017 sampai Desember 2019 di RSUP Dr. Hasan Sadikin. Data didapat dari rekam medis dan arsip Laboratorium Patologi Anatomi terdiri dari respon klinis terhadap kemoterapi neoadjuvan, usia, ukuran tumor, metastasis kelenjar getah bening dan metastasis jauh, stadium klinis, jenis histopatologi serta invasi pembuluh limfovaskular.

Hasil

Pada 40 kasus TNBC terdapat 20 kasus berespon dan 20 kasus tidak berespon terhadap kemoterapi neoadjuvan. Pada kelompok non respon terdapat 90% kasus dengan jenis histopatologi *Invasive Carcinoma of No Special Type* dan 75% menunjukkan invasi pembuluh limfovaskular. Tidak terdapat perbedaan signifikan dalam usia, ukuran tumor, invasi pembuluh limfovaskular, stadium, atau jenis histopatologi pada kelompok respon dan non-respon.

Kesimpulan

Gambaran klinikopatologi dengan respon kemoterapi neoadjuvan pada kasus *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC) dari subjek penelitian tidak ada hubungan. Hal ini disebabkan oleh faktor lain di antaranya *Tumor microenvironment* (TME) heterogen yang tinggi.

Kata kunci: *Triple Negative Breast Cancer*, TNBC, klinikopatologi, respons kemoterapi neoadjuvan, FAC.

Clinicopathological Features of Neoadjuvant Chemotherapy Response to Triple Negative Breast Cancer in Dr. Hasan Sadikin General Hospital

ABSTRACT

Background

Triple Negative Breast Cancer (TNBC) accounts for 9-17% of all breast cancer diagnoses. TNBC has a high proliferation index and a poor prognosis with a higher response rate to neoadjuvant chemotherapy, but does not correlate with Overall Survival (OS) due to chemoresistance in more than 50% of TNBC. Neoadjuvant chemotherapy with anthracycline (doxorubicin) based regimens in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (FAC) is still an option for TNBC. The aim of this study was to determine association between clinicopathological profile and response to neoadjuvant chemotherapy in TNBC at Dr. Hasan Sadikin Bandung which is a referral hospital in West Java.

Methods

This study used an analytic observational method with a cross-sectional design. The research sample consisted of 40 TNBC cases from January 2017 to December 2019 at Dr. Hasan Sadikin hospital. Data obtained from medical records and archives of the Anatomical Pathology Laboratory consist of clinical response to neoadjuvant chemotherapy, age, tumor size, lymph node metastases and distant metastases, clinical stage, type of histopathology and lymphovascular vessel invasion.

Results

In 40 cases of TNBC, 20 cases responded and 20 cases did not respond to neoadjuvant chemotherapy. In the non-response group, there were 90% of cases with histopathologic type invasive carcinoma of no special type and 75% showed invasion of lymphovascular vessels. There were no significant differences in age, tumor size, lymphovascular vessel invasion, stage, or histopathological type in the response and non-response groups.

Conclusion

There is no correlation between clinicopathological features and neoadjuvant chemotherapy response in the case of Triple Negative Breast Cancer (TNBC). This can be caused by other factors including high heterogeneous tumor microenvironment (TME).

Keywords: triple negative breast cancer, TNBC, clinicopathology, response to neoadjuvant chemotherapy, FAC.

PENDAHULUAN

Menurut *Globocan Statistics* 2018, karsinoma payudara merupakan keganasan pada wanita yang menjadi penyebab kematian ke-2 di dunia dengan jumlah kasus baru sebanyak 2,1 juta. Secara spesifik, kanker payudara merupakan kanker ke-2 tertinggi di dunia dengan angka insidensi 11,6% dari populasi.¹ Jumlah kasus *triple negative breast cancer* (TNBC) di Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung sejak tahun 2015-2019 sebanyak 11,27% dari 1.091 kasus karsinoma payudara yang ditemukan.

Triple negative breast cancer (TNBC) didefinisikan sebagai karsinoma payudara invasif yang tidak menunjukkan adanya ekspresi dari reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR) dan reseptor HER2. TNBC mewakili sekitar 15-20% dari semua karsinoma payudara. Pola penyebaran metastasis di TNBC berbeda dari subtipe karsinoma payudara lainnya dengan kemungkinan keterlibatan otak dan paru yang lebih tinggi dan lesi tulang yang lebih jarang, selain itu merupakan subtipe tumor dengan prognosis paling buruk di antara semua subtipe karsinoma payudara.^{2,3}

Manajemen TNBC saat ini sering mencakup kombinasi terapi termasuk di dalamnya terapi pembedahan, radiasi, dan kemoterapi. Regimen kemoterapi yang optimal belum ditetapkan, adanya kemajuan dalam pengobatan sistemik TNBC dengan pemberian neoadjuvan dan adjuvan pada karsinoma payudara dengan metastasis. Indikasi kemoterapi neoadjuvan sekarang lebih luas di antaranya pada pasien kanker payudara dengan kelenjar getah bening negatif yang secara klinis memiliki profil tumor yang tidak baik, dengan prediksi terapi sistemik adjuvan akan diperlukan.³⁻⁶

Regimen berbasis *anthracycline* (*doxorubicin*) dalam kombinasi dengan *fluorouracil* dan *siklofosamid* (FAC) masih menjadi pilihan dalam kemoterapi neoadjuvan TNBC.^{3-5,7}

RECIST 1.1 digunakan dalam evaluasi respons terapeutik dengan klasifikasi: *Complete response* (CR), hilangnya tumor primer; *partial response* (PR), berkurangnya 30% atau lebih besar dalam diameter terpanjang tumor primer; *progressive disease* (PD), peningkatan 20% atau lebih besar dalam diameter terpanjang tumor primer; *stable disease* (SD), tumor yang tidak menunjukkan penyusutan untuk diklasifikasikan

sebagai PR atau peningkatan yang cukup untuk diklasifikasikan sebagai PD.⁸

Klinikopatologi berkaitan dengan tanda dan gejala yang dapat terlihat pada pasien, serta hasil pemeriksaan laboratorium termasuk yang berhubungan dengan temuan pada pemeriksaan *gross* dan histologis jaringan hasil biopsi. Pada penelitian ini didapatkan karakteristik klinikopatologi berupa usia, ukuran tumor, metastasis kelenjar getah bening dan metastasis jauh, stadium klinis, jenis histopatologi serta invasi pembuluh limfovaskular.

Artikel dan data tentang karakteristik klinikopatologi pasien TNBC dengan respon kemoterapi neoadjuvan di Indonesia sangat terbatas. Tujuan dari penelitian ini untuk memberikan informasi tentang hubungan respon kemoterapi neoadjuvan dengan karakteristik klinikopatologi pada kasus TNBC di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan metode *cross-sectional*, sampel terdiri atas 40 kasus TNBC berdasarkan data hasil imunohistokimia pada jaringan biopsi pasien yang belum mendapat kemoterapi neoadjuvan periode Januari 2017 sampai Desember 2019. Diperoleh data respon kemoterapi neoadjuvan, usia, ukuran tumor, metastasis kelenjar getah bening dan metastasis jauh, stadium klinis, jenis histopatologi serta invasi pembuluh limfovaskular dari rekam medis di Departemen Patologi Anatomi dan RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komite etik (LB.02.01/X.6.5/332/2020). Data dianalisis menggunakan program *SPSS* versi 24.0 *for Windows*. Kriteria kemaknaan yang digunakan adalah nilai p apabila $p \leq 0,05$ signifikan atau bermakna secara statistika, dan $p > 0,05$ tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik.

HASIL

Hasil penelitian menunjukkan data demografi dan gambaran klinis sebagai karakteristik subjek penelitian. Data demografi diambil dari 40 subjek penelitian dengan rentang usia 27-80 tahun, dengan usia rata-rata 50,3 tahun dan usia median 52 tahun. Subjek dengan usia lebih dari sama dengan 50 tahun lebih banyak dibandingkan dengan usia kurang dari 50 tahun.

Gambaran klinis subjek menunjukkan ukuran tumor terbanyak lebih dari 5 cm pada 60% kasus. Menurut jenis histopatologi didapatkan yang terbanyak yaitu *invasive carcinoma of no special type* sebanyak 87,5% kasus. Invasi pembuluh limfovaskular didapatkan pada 70% kasus. Metastasis KGB didapatkan pada 57,5% kasus. Metastasis jauh sebanyak 15% kasus. Stadium klinis terbanyak yaitu stadium IIIB dan paling sedikit yaitu stadium IIIA. Pada penelitian ini kasus dengan stadium lanjut lebih banyak dibandingkan dengan stadium awal. Subjek penelitian yang memberikan respons baik (berespon) terhadap kemoterapi neoadjuvan adalah sejumlah 20 kasus, serta subjek penelitian yang tidak berespon sebanyak 20 kasus.

Kasus yang dinyatakan sebagai responsif terhadap terapi mencakup kasus yang menunjukkan *complete response* dan *partial response*, sedangkan kasus dengan respons *stable disease* dan *progressive disease* ditempatkan pada kelompok non-respons.

Pada Tabel 1, analisis data variable numerik diuji dengan menggunakan uji T tidak

berpasangan pada usia. Untuk analisis pada data kategorik yaitu kategori usia, ukuran tumor, invasi pembuluh limfovaskular, metastasis KGB pada tabel di atas diuji dengan menggunakan uji statistika *Chi-Square* dengan alternatif uji *Exact Fisher* pada variabel metastasis jauh dan alternatif uji *Kolmogorov Smirnov* untuk jenis histopatologi dan stadium. Analisis seluruh variabel karakteristik pada Tabel 1 menunjukkan nilai p lebih besar dari 0,05 yang menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara variabel karakteristik subjek penelitian dan respon kemoterapi neoadjuvan (nilai $p > 0,05$). Berdasarkan hasil pengujian dapat disimpulkan bahwa kedua kelompok (kelompok respon dan non respon) adalah sama atau homogen. Pada Tabel 1 terlihat bahwa kasus yang tidak merespon kemoterapi neoadjuvan pada penelitian ini didominasi oleh jenis histopatologi *invasive carcinoma of no special type*, ukuran tumor $> 5\text{cm}$, pada stadium klinis lanjut, serta dengan invasi pembuluh limfovaskular dan metastasis kelenjar getah bening (KGB) yang positif.

Tabel 1. Perbandingan antara karakteristik subjek penelitian pada kelompok respon terhadap kemoterapi neoadjuvan.

Variabel	Respon klinis		Nilai P
	Tidak berespon N=20	Berespon N=20	
Usia (tahun)			0,208
Mean±Std	52,75±11,711	47,85±12,483	
Median	53,50	48,00	
Range (min-max)	30,00-80,00	27,00-68,00	
Kategori usia			0,337
<50 tahun	7 (35,0%)	10 (50,0%)	
≥50 tahun	13 (65,0%)	10 (50,0%)	
Ukuran Tumor			0,519
2-5cm	7 (35,0%)	9 (45,0%)	
>5cm	13 (65,0%)	11 (55,0%)	
Jenis histopatologi			1,000
<i>Invasive carcinoma of no special type</i>	18 (90,0%)	17 (85,0%)	
<i>Metaplastic carcinoma</i>	1 (5,0%)	1 (5,0%)	
<i>Carcinomas with medullary features</i>	1 (5,0%)	2 (10,0%)	
Invasi pembuluh limfovaskular			0,490
Positif	15 (75,0%)	13 (65,0%)	
Negatif	5 (25,0%)	7 (35,0%)	
Metastasis KGB			0,749
Positif	12 (60,0%)	11 (55,0%)	
Negatif	8 (40,0%)	9 (45,0%)	
Metastasis jauh			0,661
Positif	4 (20,0%)	2 (10,0%)	
Negatif	16 (80,0%)	18 (90,0%)	
Stadium			0,978
2A	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
2B	6 (30,0%)	6 (30,0%)	
3A	1 (5,0%)	0 (0,0%)	
3B	8 (40,0%)	9 (45,0%)	
3C	0 (0,0%)	3 (15,0%)	
4	5 (25,0%)	2 (10,0%)	

DISKUSI

Dalam penelitian ini, kasus TNBC pada pemeriksaan imunohistokimia di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Hasan Sadikin periode Januari 2017 sampai Desember 2019 sebanyak 885 kasus yang merupakan akumulasi dari 109 kasus yang berasal dari RSUP Dr. Hasan Sadikin dan 776 kasus yang berasal dari rumah sakit di luar RS Dr. Hasan Sadikin. Dari 109 kasus TNBC, dilakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan sebanyak 40 kasus TNBC yang memenuhi kriteria inklusi. Dari 40 kasus tersebut, 20 kasus yang respons dan 20 kasus yang tidak respons terhadap kemoterapi neoadjuvan FAC.

Berdasarkan data karakteristik usia, data pada penelitian di tiap kelompok respons terapi memiliki distribusi normal dan nilai rerata usia tidak berbeda jauh sehingga usia bukan merupakan faktor perancu penelitian. Pada penelitian ini diperoleh kasus TNBC pada pasien dengan rentang usia 27-80 tahun dengan rerata usia 50 tahun dan median 52 tahun. Nilai median tersebut sedikit berbeda dengan median usia kasus TNBC pada penelitian Yeh dkk pada negara-negara Afrika, Amerika, dan Asia dengan median usia 59 tahun. Perbedaan tersebut dapat dipengaruhi oleh perbedaan populasi dan jumlah sampel penelitian. Pada penelitian ini jumlah sampel yang digunakan kurang banyak, sehingga tidak bermakna.^{9,10}

Ukuran tumor terbanyak pada kedua kelompok sama yaitu lebih dari 5cm. Pada penelitian Rosanoff dkk menunjukkan bahwa tumor dengan ukuran >5cm dikaitkan dengan kemungkinan komplis respons yang rendah setelah kemoterapi neoadjuvan. Angka komplis respon untuk tumor berukuran 2-5cm adalah 21%, sedangkan untuk tumor ukuran >5cm adalah 15%. Tumor berukuran >5cm secara independen dikaitkan dengan penurunan kemungkinan respon komplis setelah kemoterapi neoadjuvan dalam analisis multivariabel penelitian tersebut.¹¹

Jenis histopatologi pada penelitian ini *invasive carcinoma of no special type (NST)* sebanyak 87,5%, *metaplastic carcinoma* sebanyak 5% dan *invasive carcinomas of no special type (NST) with medullary pattern* sebanyak 7,5%. Hal ini sejalan dengan penelitian Balkenhol dkk yang menyatakan subtype histologis yang paling umum dari TNBC adalah *invasive carcinoma of no special type (NST)* sebanyak 88,4% dan karsinoma metaplastik sebanyak 4,4%.

Invasive carcinomas (NST) with medullary pattern adalah jenis kanker payudara yang jarang terjadi terdapat pada 1% hingga 7% dari semua kanker payudara invasif yang didiagnosis, sesuai dengan penelitian Budzik dkk. Tumor tipe khusus dikaitkan dengan *relapse-free survival (RFS)* dan OS yang lebih buruk dibandingkan dengan karsinoma NST. Sehingga akan ada perbedaan substansial dalam kelangsungan hidup di antara subtype histologis yang berbeda.^{12,13}

Invasi pembuluh limfovaskular pada penelitian ini terdapat pada 70% kasus. Kehadiran invasi pembuluh limfovaskular dikaitkan dengan peningkatan risiko metastasis kelenjar getah bening aksila dan metastasis jauh. Meskipun mekanisme invasi pembuluh limfovaskular belum sepenuhnya dijelaskan, invasi pembuluh limfovaskular dianggap sebagai faktor prognostik pada pasien dengan kanker payudara yang mendapat kemoterapi neoadjuvan dengan atau tanpa keterlibatan kelenjar getah bening aksila metastatik. Beberapa penelitian telah melaporkan adanya invasi pembuluh limfovaskular dikaitkan dengan kanker *chemoresistant*, dan tidak adanya pada hasil biopsi dikaitkan dengan respons patologis lengkap dan peningkatan kelangsungan hidup pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi neoadjuvan. Kasus dengan invasi pembuluh limfovaskular dan kanker reseptor hormon negatif memiliki hasil kelangsungan hidup yang buruk, sejalan dengan penelitian Ryu dkk. Namun pada penelitian ini invasi pembuluh limfovaskular tidak memiliki hubungan yang signifikan.¹⁴

Metastasis yang didapat pada penelitian ini adalah metastasis kelenjar getah bening sebanyak 57,5% dan metastasis jauh sebanyak 15%. Metastasis jauh pada penelitian ini didapatkan pada tulang, paru, hepar, otak, cranial, dan metastasis kontralateral. Sebagai subtype paling mematikan dari kanker payudara, pasien dengan TNBC memiliki kecenderungan tinggi untuk metastasis jauh dan pilihan pengobatan terbatas yang tetap menjadi tantangan klinis bagi ahli onkologi. Secara khusus, kasus TNBC dikaitkan dengan kelangsungan hidup keseluruhan yang secara signifikan lebih buruk dan rentan terhadap kekambuhan dan metastasis lebih awal seperti yang dikemukakan oleh Yao dkk. Sejalan dengan penelitian Wu dkk yang melaporkan bahwa TNBC dikaitkan dengan insiden metastasis kelenjar getah bening regional yang lebih tinggi. Berdasarkan penelitian Wu dkk, tempat

tersering metastasis jauh adalah tulang dan paru untuk keempat sub tipe. Prevalensi metastasis otak, hepar, dan rongga pelvis lebih tinggi pada kelompok TNBC dan HER2 dibandingkan dengan subtype luminal A dan luminal B, begitu pula pada penelitian ini didapatkan metastasis jauh pada tulang, paru, hepar, otak, dan cranial disebabkan oleh tidak beresponnya massa tumor terhadap kemoterapi neoadjuvan.^{15,16}

Stadium II pada penelitian ini sebanyak 30% dan stadium III sebanyak 52,5% kasus. Pada stadium III yang berespon terhadap kemoterapi neoadjuvan sebanyak 30% kasus. Sejalan dengan penelitian Ferreira dkk, di Brasil, sekitar 71% pasien datang dengan kanker payudara stadium II/III. Dalam penelitian tersebut kasus TNBC stadium II/III (90%), dengan 32% tumor stadium III diperoleh hasil penggunaan neoadjuvan kombinasi doksorubisin dan siklofosamid dikaitkan dengan tingkat komplisit respons sebesar 19,5%.¹⁷

Pada penelitian ini dapat dilihat bahwa usia, ukuran tumor, metastasis kelenjar getah bening dan metastasis jauh, stadium klinis, jenis histopatologi serta invasi pembuluh limfovaskular secara statistik tidak signifikan yang kemungkinan dapat disebabkan oleh jumlah sampel yang terlalu sedikit (jumlah sampel kurang), sehingga banyak bias yang terjadi. Penelitian ini perlu dilanjutkan dengan jumlah sampel yang lebih banyak, sehingga akan ada kemungkinan salah satu variabel memperoleh hasil yang signifikan ($p \leq 0,05$).

Kemoresisten merupakan penyebab utama kegagalan pengobatan pada berbagai karsinoma dan dapat dibagi menjadi resistansi primer dan resistansi yang didapat. Mekanisme berikut merupakan faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya resistensi langsung atau tidak langsung terhadap kemoterapi, yaitu: perubahan target obat, inaktivasi obat, penghambatan kematian sel, perbaikan kerusakan DNA, *efflux* obat, perubahan epigenetik, dan transisi epithelial-mesenchymal (EMT). Saat menggunakan *signaling blocker* untuk menghambat pertumbuhan dan kelangsungan hidup kanker, sel-sel kanker dapat mengaktifkan jalur baru yang memintas sinyal. Karena alasan inilah banyak penelitian praklinis dan klinis yang menggunakan antibodi target tunggal mengalami kegagalan.¹⁸

Selain itu, terdapat juga bukti bahwa respons imun antikanker dapat berkontribusi pada pengendalian kanker setelah kemoterapi.

Pada TNBC menunjukkan *Tumor microenvironment* (TME) heterogen yang tinggi, juga dapat dikaitkan dengan profil kemoresisten/kemosensitivitas yang berbeda di antara TNBC.¹⁹

Proliferasi sel tumor dipengaruhi oleh sel imun yang ada dalam *Tumor microenvironment* (TME) dan mekanisme kerjanya. TME terdiri dari berbagai sel, termasuk sel imun, sel non-imun, serta sitokin, faktor pertumbuhan, dan enzim yang berinteraksi satu sama lain untuk menentukan penghambatan atau pertumbuhan sel kanker. Selain itu, *immune checkpoints* teridentifikasi dan diekspresikan pada sel imun dan sel tumor. Respon imun dapat dilihat dari peningkatan regulasi *immune checkpoints* (CTLA4, PD-1/PD-L1). Sejumlah mekanisme regulasi negatif dapat menghambat respon imun anti kanker melalui ekspresi dari *immune checkpoints*. Dengan aktivasi jalur penghambatan, sel kanker mampu terlepas dari mekanisme imunitas dengan menyebabkan apoptosis sel T spesifik tumor. Pengembangan inhibitor *immune checkpoints*, bertujuan mengembalikan dan meningkatkan fungsi sel T anti tumor serta akan meningkatkan respon terapeutik dan prognosis pasien kanker. Sangat penting untuk lebih memahami kompleksitas dan keragaman TME dan pengaruhnya terhadap respons terapi.^{20,21}

Kelebihan dari penelitian ini adalah diperolehnya informasi tentang hubungan respon kemoterapi neoadjuvan dengan karakteristik klinikopatologi pada kasus TNBC yang masih sangat terbatas khususnya di RSUP Dr. Hasan Sadikin, meskipun hasilnya tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik tetapi secara klinik masih berarti.

Kekurangan dari penelitian ini adalah keterbatasan jumlah sampel yang digunakan sehingga menyebabkan banyak bias yang terjadi. Sebaiknya dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih banyak supaya akan ada kemungkinan salah satu variabel memperoleh hasil yang signifikan dan bermakna.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa respon kemoterapi neoadjuvan pada kasus TNBC tidak berhubungan dengan karakteristik kliniko-patologi dari subjek penelitian.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih banyak sehingga akan ada

kemungkinan salah satu variable memperoleh hasil yang signifikan dan bermakna. Jika pada penelitian dengan jumlah sampel yang lebih banyak hasil tetap tidak bermakna, kemungkinan hal ini dapat disebabkan oleh faktor lain yaitu *tumor microenvironment* (TME) heterogen yang tinggi pada TNBC.

DAFTAR PUSTAKA

1. 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.
2. Mehanna J, Haddad FG, Eid R, Lambertini M, Kourie HR. Triple-negative breast cancer: current perspective on the evolving therapeutic landscape. *Int J Womens Health.* 2019;11:431-7.
3. Miller K, Kremer J, Ballinger T. Triple negative breast cancer-review of current and emerging therapeutic strategies. *Oncol Hematol Rev (US).* 2016;12:89.
4. Lebert JM, Lester R, Powell E, Seal M, McCarthy J. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. *Curr Oncol.* 2018;25:S142-S50.
5. Marotti JD, de Abreu FB, Wells WA, Tsongalis GJ. Triple-negative breast cancer: Next-generation sequencing for target identification. *Am J Pathol.* 2017;187:2133-8.
6. Masood S. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *Womens Health (Lond).* 2016;12:480-91.
7. Nedeljkovic M, Damjanovic A. Mechanisms of chemotherapy resistance in triple-negative breast cancer-how we can rise to the challenge. *Cells.* 2019 Aug 22;8(9):957. doi: 10.3390/cells8090957.
8. Kitajima K, Miyoshi Y, Yamano T, Odawara S, Higuchi T, Yamakado K. Assessment of tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using MRI and FDG-PET/CT-RECIST 1.1 vs. PERCIST 1.0. *Nagoya J Med Sci.* 2018;80:183-97.
9. Aapro M, Wildiers H. Triple-negative breast cancer in the older population. *Ann Oncol.* 2012;23:vi52-5.
10. Yeh J, Chun J, Schwartz S, Wang A, Kern E, Guth AA, *et al.* Clinical characteristics in patients with triple negative breast cancer. *Int J Breast Cancer.* 2017;2017:1796145. doi: 10.1155/2017/1796145
11. Livingston-Rosanoff D, Schumacher J, Vande Walle K, Stankowski-Drengler T, Greenberg CC, Neuman H, *et al.* Does tumor size predict response to neoadjuvant chemotherapy in the modern era of biologically driven treatment? A nationwide study of US breast cancer patients. *Clin Breast Cancer.* 2019;19:e741-e7.
12. Balkenhol MCA, Vreuls W, Wauters CAP, Mol SJJ, van der Laak JAWM, Bult P. Histological subtypes in triple negative breast cancer are associated with specific information on survival. *Annals of Diagnostic Pathology.* 2020;46.
13. Budzik M, Sobieraj M, Sobol M, Patera J, Czerw A, Deptala A, *et al.* Medullary breast cancer is a predominantly triple-negative breast cancer-histopathological analysis and comparison with invasive ductal breast cancer. *Arch Med Sci.* 2019.
14. 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 (Baltimore).* 2018;97(30):e11647.
15. Wu X, Baig A, Kasymjanova G, Kafi K, Holcroft C, Mekouar H, *et al.* Pattern of local recurrence and distant metastasis in breast cancer by molecular subtype. *Cureus.* 2016;8(12):e924.
16. Yao Y, Chu Y, Xu B, Hu Q, Song Q. Risk factors for distant metastasis of patients with primary triple-negative breast cancer. *Biosci Rep.* 2019;39(6).
17. Ferreira AR, Metzger-Filho O, Sarmiento RMB, Bines J. Neoadjuvant treatment of stage IIB/III triple negative breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP Regimen): A single arm, single center phase II study (GBECAM 2008/02). *Front Oncol.* 2017;7:329.
18. Han J, Lim W, You D, Jeong Y, Kim S, Lee JE, *et al.* Chemoresistance in the human triple-negative breast cancer cell line MDA-MB-231 induced by doxorubicin gradient is associated with epigenetic alterations in histone deacetylase. *J Oncol.* 2019;2019:1345026.
19. Saraiva DP, Guadalupe Cabral M, Jacinto A, Braga S. How many diseases is triple

- negative breast cancer: the protagonism of the immune microenvironment. *ESMO Open*. 2017;2(4):e000208.
20. Barriga V, Kuol N, Nurgali K, Apostolopoulos V. The complex interaction between the tumor micro-environment and immune checkpoints in breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 19;11(8).
21. Wang Q, Liu Q. Tumor microenvironment and future targets of immunotherapy in breast cancer. *Translat Breast Cancer Res*. 2020;1:6.