

Hubungan Ekspresi Interleukin-17 dan Indeks Proliferasi Ki67 pada Karsinoma Payudara

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

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

Sel tumor memiliki kemampuan untuk dapat merubah fenotipe sel radang pada lingkungan tumor menjadi faktor protumoral. Bahkan salah satu mediator radang yang dihasilkan seperti interleukin 17 (IL-17) juga berperan dalam meningkatkan proliferasi dan daya invasi tumor. Sama halnya dengan IL-17, Ki67 secara umum telah dipakai sebagai penanda untuk menilai tingkat proliferasi karsinoma payudara. Penelitian ini adalah penelitian pertama yang bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi IL-17 dengan indeks proliferasi Ki67 pasien karsinoma payudara.

Metode

Penelitian ini adalah serial kasus yang menggunakan 38 sampel blok paraffin penderita karsinoma payudara. Karakteristik klinikopatologi didokumentasikan yaitu usia, sub tipe dan derajat histologik, TILs (*tumor infiltrating lymphocytes*) dan sub tipe molekular. Ekspresi IL-17 dan Ki67 dinilai menggunakan pulasan imunohistokimia dan analisis data menggunakan uji *Pearson* dan *Spearman* untuk menilai korelasi antar kedua variabel.

Hasil

Karakteristik umum sampel pada penelitian ini adalah penderita kanker payudara usia >40 tahun (73,7%), sub tipe histopatologi karsinoma invasif tidak spesifik (84,2%), derajat histologik tumor tinggi (78,9%), TILs yang tidak dominan (94,7%) dan sub tipe molekular luminal B (55,3%). Tidak terdapat hubungan antara ekspresi IL-17 dan indeks proliferasi Ki67 (p 0,72 dan OR 1,417), walaupun terlihat kecenderungan rendahnya ekspresi IL-17 memberikan gambaran ekspresi Ki67 yang tinggi.

Kesimpulan

Ekspresi IL-17 belum dapat menggambarkan indeks proliferasi Ki67 pada karsinoma payudara. Penelitian menggunakan teknik analisa dan jumlah sampel yang besar disarankan untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat

Kata kunci: karsinoma payudara, IL-17, Ki67, indeks proliferasi

Relationship of Interleukin-17 Expression and Ki67 Proliferative Index in Breast Carcinoma

ABSTRACT

Background

Tumor cells have the ability to change the phenotype of inflammatory cells in the tumor environment into protumoral factors. One of the mediators produced such as interleukin 17 (IL-17) also plays a role in increasing tumor proliferation and invasion. Similar to IL-17, Ki67 has generally been used as a marker to assess the extent of breast carcinoma proliferation. This is the first study to determine the relationship of IL-17 expression with Ki67 proliferation index of breast carcinoma patients.

Methods

This is a case series study using 38 paraffin block samples of breast carcinoma patients. The clinicopathological characteristics documented are age, histopathological subtype and grade, TILs (tumor infiltrating lymphocytes) and molecular subtypes. Interleukin 17 and Ki67 expressions were assessed using immunohistochemistry examination and data were analysed using the Pearson and Spearman test to assess correlations between the two variables.

Results

General characteristics of the sample in this study were breast cancer patients aged >40 years (73.7%), histopathological subtypes of non-specific invasive carcinoma (84.2%), high tumor rates (78.9%), non-dominant TILs (94.7%) and molecular subtype luminal B (55.3%). There is no relationship between IL-17 expression and Ki67 proliferation index (p 0.72 and OR of 1.417), even though lower expression of IL-17 showed a higher Ki67 proliferation index.

Conclusion

Expression of IL-17 cannot describe the Ki67 proliferation index in breast carcinoma. Studies using another analytical techniques and large sample size are suggested to obtain more accurate results.

Key words: breast carcinoma, IL-17, Ki67, proliferation index

PENDAHULUAN

Tingginya angka kematian akibat kanker payudara saat ini telah membawa perkembangan baru perihal faktor prediktor dan terapeutik kanker ini. *Tumor microenvironment* (TME) telah banyak diteliti belakangan ini dan dianggap sebagai faktor yang berperan pada progresivitas kanker payudara. Sel-sel radang, sebagai komponen TME (makrofag, limfosit, neutrofil dan *natural killer cells*), selain berfungsi sebagai faktor proinflamasi namun juga berfungsi sebagai faktor yang pro tumorigenesis.¹ Sel-sel tumor telah terbukti dapat mengubah fenotipe sel radang pada TME sehingga dapat meningkatkan progresivitas sel tumor. Bahkan beberapa mediator radang yang dihasilkan oleh sel pada TME, seperti IL-17 saat ini dianggap sebagai salah satu faktor yang mempengaruhi progresivitas tumor melalui *cancer immunity*.¹

Begitu pula dengan Ki67, penanda ini memiliki peran sebagai faktor prognostik maupun prediktif karsinoma payudara. Sesuai dengan konsensus *St Gallen Conference 2013*, Ki67 adalah salah satu penanda imunohistokimia yang digunakan untuk membedakan subtipe molekular karsinoma payudara.² Penelitian *Viale et al* menyimpulkan bahwa tingginya indeks Ki67 berhubungan dengan besarnya ukuran tumor, derajat tumor yang tinggi, invasi peritumoral dan HER2 positif.³ Saat ini penilaian Ki67 terutama digunakan untuk memperkirakan prognosis, menuntun klinisi untuk melakukan kemoterapi neoajuvan, serta memprediksi respon kemoterapi neoajuvan pada pasien dengan karsinoma payudara ER+/HER2-. Karsinoma payudara yang mengespresikan ER-/HER2- dan ER-/HER2+ dan memiliki nilai Ki67 tinggi setelah kemoterapi neoajuvan diasosiasikan memiliki prognosis yang buruk.⁴

Beberapa penelitian mengenai IL-17 telah banyak dilakukan, baik pada jaringan maupun serum, seperti pada penelitian Kawaguchi dkk yang membuktikan bahwa terjadi 'up-regulation' IL-17 pada serum pasien karsinoma payudara serta kadar IL-17 yang tinggi pada serum pasien karsinoma payudara dihubungkan dengan gambaran klinik yang buruk.⁵ Penelitian IL-17 pada kanker kepala leher oleh Lee dkk juga menunjukkan hal yang sama yaitu bahwa IL-17 sebagai sitokin dapat memicu imunitas protumoral sel kanker pada kepala dan leher.⁶

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi IL-17 dan hubungannya dengan indeks proliferasi Ki67 pasien karsinoma payudara. Saat ini peneliti belum dapat menemukan penelitian

yang membahas hubungan antara IL-17 dan indeks proliferasi Ki67 secara khusus pada karsinoma payudara.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain retrospektif yang dilaksanakan sejak 1 Januari sampai Oktober 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 karsinoma payudara di Departemen/Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin periode 1 Januari 2017 sampai dengan 30 September 2018. Pengambilan sampel menggunakan metode *proportional sampling* sebanyak 38 sampel, terdiri atas luminal A (7 sampel), luminal B (23 sampel), HER2 (4 sampel) dan *triple negative* (6 sampel).

Variabel penelitian adalah subtipe, derajat histopatologi, *tumor infiltrating lymphocytes* (TILs), subtipe molekular, ekspresi IL-17 dan indeks proliferasi Ki67. Derajat histopatologi ditentukan berdasarkan kriteria modifikasi Richardson and Bloom dan dibagi menjadi 3 tingkat. Penentuan TILs berdasarkan persentase luas area stroma tumor yang berisi sel mononuklear berbanding luas total area stroma pada sediaan HE. Kriteria TILs dominan adalah bila nilai TILs >50%, sebaliknya kriteria TILs tidak dominan bila nilai TILs kurang dan sama dengan 50%. Pulasan IL-17 secara imunohistokimia menggunakan antibodi primer monoklonal IL-17 (monoklonal tikus, Abcam [4K5F6], dilusi 5-10 µg/mL, *antigen retrieval* melalui pemanasan). Penilaian dilakukan dengan mikroskop cahaya binokuler (Olympus tipe CX 22) secara semikuantitatif dengan menilai jumlah sel mononuklear 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 kategorikan sebagai ekspresi rendah apabila nilai IL-17 kurang dari *cut off point*.

Antibodi yang digunakan untuk melihat indeks proliferasi Ki67 adalah antibodi primer poliklonal, rabbit (Abcam 15580, dilusi 0,1-5 µg/mL, *antigen retrieval* melalui pemanasan). Penilaian positif berdasarkan persentase inti sel tumor yang terpulas oleh antibodi Ki67 dibandingkan seluruh sel tumor. Nilai *cut off* 20% digunakan untuk penentuan ekspresi Ki67 derajat

rendah (<20%) dan derajat tinggi (lebih dan sama dengan 20%).

HASIL

Karakteristik klinis sampel penelitian ini didominasi oleh pasien karsinoma payudara berusia >40 tahun yaitu sebanyak 73,7% sampel di mana sebanyak 39,3% diantaranya memiliki ekspresi IL-17 yang tinggi. Pada kelompok usia

≤40 tahun, sampel yang memiliki ekspresi IL-17 tinggi tidak jauh berbeda yaitu sebesar 40%. Untuk ekspresi Ki67, pada kedua kelompok usia memiliki proporsi ekspresi yang tinggi yang tidak jauh berbeda yaitu 75% dan 60%. Uji *chi-square* memperlihatkan nilai *p* masing-masing 1,00 dan 0,432 secara berturut-turut untuk IL-17 dan Ki67 yang menandakan adanya hubungan yang tidak bermakna terhadap usia.

Tabel 1. Analisis bivariate korelasi karakteristik klinikopatologi terhadap ekspresi IL-17 dan Ki67 pada pasien karsinoma payudara.

Variabel	Total N (%)	IL-7		p value	Ki-67		p value
		Rendah N (%)	Tinggi N (%)		Rendah N (%)	Tinggi N (%)	
Usia							
> 40 tahun	28 (73,7)	17 (60,7)	11 (39,3)	1,00 ^a	7 (25,0)	21 (75,0)	0,432 ^a
≤ 40 tahun	10 (26,3)	6 (60,0)	4 (40,0)		4 (40,0)	6 (60,0)	
Subtipe histopatologi							
NST	32 (84,2)	21 (65,6)	11 (34,4)	0,2 ^b	8 (25,0)	24 (75,0)	0,265 ^b
Lobular	4 (10,5)	1 (25,0)	3 (75,0)		2 (50,0)	2 (50,0)	
Meduler	1 (2,6)	0 (0)	1 (100)		1 (100)	0 (0,0)	
Metaplastik	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (100)		0 (0,0)	1 (100)	
Grade histopatologi							
Grade I	1 (2,6)	0 (0,0)	1 (100)	0,430 ^b	1 (100)	0 (0,0)	0,20 ^b
Grade II	7 (18,4)	4 (57,1)	3 (42,9)		1 (14,3)	6 (85,7)	
Grade III	30 (78,9)	19 (63,3)	11 (36,7)		9 (30,0)	21 (70,0)	
TILs							
Dominan	2 (5,3)	2 (100)	0 (0,0)	0,200 ^c	0 (0,0)	2 (100)	1,00 ^b
Tidak dominan	36 (94,7)	21 (58,3)	15 (41,7)		11 (30,6)	25 (69,4)	
Subtipe molekuler							
Luminal A	8 (21,1)	5 (62,5)	3 (37,5)	0,7 ^b	6 (75,0)	2 (25,0)	0,02 ^c
Luminal B	21 (55,3)	13 (61,9)	8 (38,1)		2 (9,5)	19 (90,5)	
HER2	3 (7,9)	1 (33,3)	2 (66,7)		0 (0,0)	3 (100)	
Tripel negatif	6 (15,8)	4 (66,7)	2 (33,3)		3 (50,0)	3 (50,0)	

^aUji *chi-square*, p=0,05; ^bPearson *chi-square*, p=0,05; ^cUji Fisher Exact, p=0,0;

Subtipe histopatologi karsinoma invasif tidak spesifik (*invasive carcinoma of no special type*, NST) merupakan subtipe histopatologi yang dominan pada penelitian ini (84,2%) di mana 65,6% di antaranya mengekspresikan IL-17 yang rendah dan 75% di antaranya mengekspresikan Ki67 yang tinggi. Uji *chi-square* memperlihatkan nilai *p* masing-masing sebesar 0,200 dan 0,265 yang berarti didapatkan hubungan yang tidak bermakna.

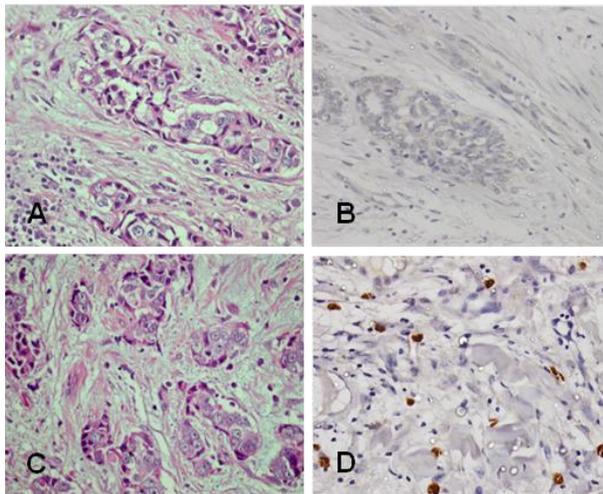
Karsinoma payudara derajat keganasan tinggi (*grade III*) merupakan sampel terbanyak pada penelitian ini (78,9%) di mana sebanyak 63,3% sampel di antaranya mengekspresikan IL-17 yang rendah namun sebanyak 70% mengekspresikan Ki67 yang tinggi. Hanya terdapat 1 sampel dengan derajat histopatologik rendah (*grade I*) dan sampel ini mengekspresikan IL-17 yang tinggi dan Ki67 yang rendah. Uji *chi-square* memperlihatkan derajat histopatologik memiliki

hubungan yang tidak bermakna baik terhadap ekspresi IL-17 maupun Ki67 (masing-masing nilai *p* 0,430 dan 0,200 secara berturut-turut).

Sebagian besar sampel penelitian memberikan gambaran TILs yang tidak dominan, yaitu sebanyak 36 sampel (94,7%). Lima puluh delapan persen di antaranya mengekspresikan IL-17 yang rendah namun 69,4% mengekspresikan Ki67 yang tinggi. Semua sampel dengan kategori TILs yang dominan memperlihatkan ekspresi IL-17 yang rendah dan Ki67 yang tinggi. Uji Fisher-exact dilakukan karena ada sel yang bernilai 0 dan didapatkan nilai *p* masing-masing sebesar 0,200 dan 1,000 untuk IL-17 dan Ki67 secara berturut-turut yang berarti terdapat hubungan yang tidak bermakna.

Subtipe molekuler luminal B merupakan subtipe molekuler terbanyak pada penelitian ini yaitu sebanyak 55,3% (21 sampel). Tiga belas sampel di antaranya (61,9%) mengekspresikan IL-

17 yang rendah dan 19 sampel (90,5%) mengekspresikan Ki67 yang tinggi. Subtipe molekular terbanyak kedua lainnya adalah subtipe luminal A yaitu sebanyak 21,1% (8 sampel) di mana 3 di antaranya mengekspresikan IL-17 yang tinggi dan 6 di antaranya mengekspresikan Ki67 yang rendah. Karsinoma payudara *triple negative* hanya berjumlah sekitar 15,8% dari sampel penelitian memperlihatkan 66,7% di antaranya mengekspresikan IL-17 yang rendah dan 50,0% di antaranya mengekspresikan Ki67 yang rendah. Uji *Fischer-exact* dilakukan karena ada sel yang bernilai 0 dan didapatkan nilai p 0,700 dan 0,020 masing-masing untuk IL-17 dan Ki67 secara berturut-turut. Hal ini berarti subtipe molekular tidak berhubungan dengan ekspresi IL-17 namun terdapat ekspresi Ki67 lebih tinggi secara bermakna pada kelompok subtipe molekular HER2 dan Luminal B.



Gambar 1. Histopatologi tumor payudara dan ekspresi IL-17. Positivitas ekspresi dinilai pada sitoplasma sel mononuklear yang terpulask 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.

Dari 27 sampel penelitian dengan indeks proliferasi Ki67 yang tinggi, sebagian besar yaitu 63,0% mengekspresikan IL-17 yang rendah. Demikian juga, dari 11 sampel dengan indeks proliferasi Ki67 yang rendah, sebagian besar yaitu 54,5% mengekspresikan IL-17 yang rendah. Uji *Pearson* memperlihatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara ekspresi IL-17 dan indeks proli-

ferasi Ki67.

Tabel 3. Hubungan ekspresi IL-17 dengan Ki67.

Ekspresi IL-17	Ki67		Total N
	Rendah N	Tinggi N	
Rendah	6 (54,5)	17 (63,0)	23 (60,5)
Tinggi	5 (45,5)	10 (37,0)	15 (39,5)
Total	11 (28,9)	27 (71,1)	
Nilai p^*	0,722		

*uji *Pearson*, bermakna bila $p < 0,05$

Odds Ratio untuk interpretasi IL-17 (rendah/tinggi) 1,417

Pada analisis bivariat ekspresi IL-17 dan indeks proliferasi Ki67 menggunakan *chi-square* didapatkan nilai $p=0,72$ dan nilai OR 1,417. Terlihat kecenderungan bahwa ekspresi IL-17 yang rendah memberikan peluang nilai indeks proliferasi Ki67 yang tinggi, walaupun secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$).

DISKUSI

Sitokin IL-17 yang dihasilkan oleh sel Th17 dibawah pengaruh *antigen presenting cell* (APC) bekerja terutama pada sistem imun dan sel stroma sebagai faktor pro-inflamasi dan antimikrobal. Interleukin 17 sebagai sitokin mediator radang saat ini telah mulai banyak diteliti peranannya dalam karsinogenesis. Selain berperan sebagai faktor pro-inflamasi, sitokin ini juga memiliki peran lainnya yaitu sebagai faktor pro-tumor.

Pada karsinogenesis, IL-17 memiliki peran dalam penekanan apoptosis sel tumor, memacu proliferasi, invasi, angiogenesis, meningkatkan kemoresistensi dan penghindaran sel tumor dari *immunosurveillance*.⁷⁻¹¹ Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa ekspresi IL-17 secara bermakna berhubungan dengan derajat tumor yang tinggi, subtipe molekular *triple negative* dan *disease free survival rate* yang rendah.¹¹ Penelitian yang dilakukan oleh Huang dkk membuktikan bahwa IL-17 yang rendah menghambat aktivasi faktor transkripsi STAT3 sehingga menyebabkan peningkatan pembentukan *myeloid derived suppressor cells* (MDSCs).¹² Peningkatan kadar natrium intraselular pada jaringan lingkungan tumor akan menginduksi respon inflamasi yang secara potensial memiliki efek pro-tumorigenik¹³ sehingga dapat disimpulkan bahwa IL-17 berhubungan dengan prognosis karsinoma payudara yang lebih buruk.

Protein Ki67 memiliki peran dalam proliferasi sel tumor dan telah dipakai secara global sebagai penanda untuk menentukan tingkat proliferasi sel tumor selain metode konvensional

seperti menghitung jumlah mitosis, nukleotida DNA dan *flow cytometry*. Penelitian meta-analisis membuktikan bahwa Ki67 dapat dijadikan faktor prognostik independen untuk menilai *overall survival* pasien kanker payudara. Batas nilai >25% di asosiasikan dengan tingginya risiko kematian pasien kanker payudara dibandingkan dengan pasien dengan nilai Ki67 yang lebih rendah.¹⁴ Namun penelitian lain mendapatkan nilai batas Ki67 pada angka 14% untuk karsinoma payudara subtype luminal yang relevan dengan prognosis.¹⁵ Pada pasien karsinoma payudara *triple negative*, nilai *cut off* 60% dan usia >40 tahun di asosiasikan dengan prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan nilai Ki67 yang lebih rendah pada usia yang sama.¹⁶ Namun hal ini berbeda dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa nilai Ki-67 yang rendah mencerminkan prognosis yang buruk pada pasien karsinoma payudara *triple negative* usia <50 tahun.¹⁷ Saat ini belum terdapat kesepakatan secara internasional berapa batas nilai atau *cut off* Ki67 yang bisa dipakai dalam praktik sehari-hari. Kriteria Gallen memberikan batas 20% sebagai *cut off point*.

Penelitian ini memperlihatkan IL-17 diekspresikan baik tinggi maupun rendah oleh karsinoma payudara dengan derajat histologik tinggi dan indeks Ki67 yang juga tinggi. Tingkat ekspresi Ki67 yang tinggi cenderung terlihat pada sampel usia <40 tahun, derajat histologik tumor yang tinggi, TILs tidak dominan dan ekspresi IL-17 yang rendah. Peningkatan derajat tumor karsinoma payudara pada penelitian ini seiring dengan tingginya ekspresi Ki67 sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan adanya hubungan yang signifikan antara kedua variabel ini.¹⁴

Penelitian sebelumnya juga telah mengkonfirmasi bahwa ekspresi Ki67 yang tinggi berkorelasi dengan pasien karsinoma payudara berusia lebih muda dan reseptor hormon yang positif.¹⁸ Namun banyak juga penelitian lain yang menyatakan bahwa kedua variabel ini tidak berhubungan.¹⁹

Penelitian ini memperlihatkan adanya kecenderungan bahwa semakin tinggi derajat histologik tumor, usia <40 tahun dan TILs yang tidak dominan maka ekspresi Ki67 semakin meningkat, walaupun secara statistik tidak bermakna.

Peningkatan indeks proliferasi Ki67 umumnya terlihat pada karsinoma payudara dengan TILs yang tidak dominan. Peningkatan jumlah TILs pada tumor payudara dihubungkan dengan prognosis

yang lebih baik pada beberapa penelitian.²⁰ Rendahnya nilai TILs dan tingginya ekspresi Ki67 memberikan gambaran prognosis karsinoma payudara yang lebih baik.

Walaupun pada berbagai penelitian memperlihatkan IL-17 berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk dan Ki67 merupakan salah satu faktor prognosis pada karsinoma payudara, penelitian ini tidak dapat memperlihatkan adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi IL-17 dan Ki67. Hal ini dapat disebabkan karena dominasi sampel dengan TILs yang tidak dominan, sehingga sitokin yang dihasilkan oleh sel hematopoetik berkurang, juga adanya kemungkinan sitokin yang dihasilkan oleh sel hematopoetik telah disekresikan ke ekstraselular serta adanya perbedaan jalur peran IL-17 dan Ki67 pada karsinogenesis kanker payudara.

KESIMPULAN

Ekspresi IL-17 belum dapat menggambarkan tingkat indeks proliferasi Ki67 pada karsinoma payudara. Perannya sebagai faktor pro dan anti tumor pada kanker payudara khususnya masih perlu dibuktikan melalui penelitian menggunakan teknik analisa dan jumlah sampel yang besar untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fabre J, Giustiniani J, Garbar C, Antonicelli F, Merrouche Y, Bensussan A, *et al*. Targetting the tumor microenvironment: The protumor effect of IL-17 related to cancer type. *Int J Mol Sci* 2016;17:1443-46
2. Denkert c, Budczies J, Minckwitz GV, Wienert S, Loibl S, Klauschen F. Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer. *The Breast* 2015;24:S67-62.
3. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Braye SG, *et al*. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labelling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: result from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 2008;26:5569-75.
4. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Ki67 assesment in breast cancer: an update. *Pathology* 2017;49 :166-171.
5. Kawaguchi K, Sakurai M, Yamamoto Y, Suzuki E, Kataoka TR, Hirata M, *et al*. Alteration of specific cytokine expression

- patterns in patients with breast cancer. *Scie Rep* 2019;9:2924
6. Lee MH, Chang JT, Liao CT, Chen YS, Kuo ML, Shen CR. Interleukin 17 and peripheral IL-17 expressing T cells are negatively correlated with the overall survival of head and neck cancer patient. *Oncotarget* 2018;9:9825-37.
 7. Abbas AK, Lichtman K, Senkus, Cardoso F. Anti angiogenic treatment in breast cancer: facts, successes, failure and future perspective. *Cancer treat rev* 2017; 53: 98-110.
 8. Welte T, Zhang XHF. Interleukin-17 could promote breast cancer progression at several stages of the disease. *Mediat Inflamm* 2015;2:1-6.
 9. Kim H, Kim Y, Bae S, Kong JM, Choi J, Jang M, Choi J, *et al.* Direct direction of CD40 on tumor cells with CD40L on T cells increases the proliferation of tumor cells by enhancing TGF-beta production and Th17 differentiation. *PLoS ONE* 2016; 10: 1-6.
 10. Xu D, Matsumomoto ML, McKenzie BS, Zarrin AZ. TPL2 positively regulates MAPK signaling in inflammation of CXCL1 in breast cancer. *Int Immunopharm* 2018; 56: 320-9.
 11. Laprevotte E, Cochaud S, Du manoir A, Lapiere M, Dejou C, Phillipe M. *et al.* The IL-17B-IL-17 receptor B pathway promotes resistance to paclitaxel in breast tumors through activation of the ERK1/2 pathway. *Oncotarget* 2017; 8 : 113360-72.
 12. Ma M, Huang W, Kong D. IL-17 inhibits the accumulation of myeloid-derived suppressor cells in breast cancer via activating STAT3. *Inter Immunopharmacology* 2018;59:148-56.
 13. Amara S, Ivy MT, Myles EL, Tirivedhi V. sodium channel γ ENaC mediates IL-17 synergized high salt induced inflammatory stress in breast cancer cells. *Cell Immun* 2016;302:1-10.
 14. Pettrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64.196 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153:177-91.
 15. Healey MA, Hirko KA, Beck AH, Collins LC, Schnitt SJ, Eliassen H, *et al.* Assessment of Ki67 expression for breast cancer subtypes classification and prognosis in the Nurses' Health Study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017;166:613-22.
 16. Zenzola V, Cabezas-Quintario MA, Correa A, Moreno I, Padregal M, Rojo F, *et al.* Prognostic value of Ki-67 labelling index according to age in patients with non-metastatic triple negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;20:1448-1454.
 17. Hao S, He ZX, Yu KD, Yang WT, Shao ZM. New insight into prognostic value of Ki-67 labeling index in patients with triple negative breast cancer. *Oncotarget* 2016;7:24824-31.
 18. Kim J, Han W, Jung SY, Park YH, Moom HG, Ahn SK, *et al.* The value of ki67 in very young women with hormone receptors-positive breast cancer: retrospective analysis of 9.321 Korean women. *Breast. Annals Surg Oncol* 2015;22:3481-88.
 19. Kermani T, Kermani I, Faham Z, Dolatkah R. Ki-67 status in patients with primary breast cancer and its relationship with other prognostic factors. *Bio Res Ther* 2019;6:2986-91.
 20. Fujimoto Y, Watanabe T, Hida AL, Higuchi T, Miyagawa Y, Ozama H, *et al.* Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes may differ depending on Ki-67 expression levels in estrogen receptor positive/HER2-negative operated breast cancer. *Springer* 2019;26:738-47.