



**HUBUNGAN EKSPRESI HER2 DENGAN METASTASIS KELENJAR
GETAH BENING PADA PASIEN KARSINOMA PAYUDARA SUBTIPE**

LUMINAL B

Di RSUD Tugurejo Semarang

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mencapai gelar Sarjana
mahasiswa program Studi Kedokteran**

FARAH SALSABILLA PERMANA

22010119130116

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO**

2022

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

**HUBUNGAN EKSPRESI HER2 DENGAN METASTASIS KELENJAR
GETAH BENING PADA PASIEN KARSINOMA PAYUDARA SUBTIPE
LUMINAL B DI RSUD TUGUREJO SEMARANG**

Disusun oleh:

**FARAH SALSABILLA PERMANA
22010119130116**

Telah disetujui

Semarang, 21 Desember 2022

Pembimbing 1

Pembimbing 2

**dr. Edmond Rukmana Wikanta, M.Si.Med.,
Sp.B(K)Onk, FINACS., FICS.
NIP. 198507052015041002**

**Dr. dr. Kusmiyati Tjahjono, M.Kes
NIDK. 8808401019**

Dosen Penguji

**dr. Hermawan Istiadi, M.Si.Med, Sp.PA
NIP. 198412142010121002**

Mengetahui,
Ketua Program Studi Kedokteran

**dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med, Ph.D
198302182009122004**

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama mahasiswa : Farah Salsabilla Permana
NIM : 22010119130116
Program studi : Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Judul KTI : Hubungan Ekspresi HER2 dengan Metastasis
Kelenjar Getah Bening pada Pasien Karsinoma
Payudara Subtipe Luminal B di RSUD Tugurejo
Semarang

Dengan ini menyatakan bahwa:

- (a) Karya tulis ilmiah ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- (b) Karya tulis ilmiah ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- (c) Dalam karya tulis ilmiah ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 28 Juni 2022

Yang membuat pernyataan,



Farah Salsabilla Permana

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa yang memberikan kesempatan kepada penulis untuk melaksanakan dan menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah yang berjudul Hubungan Ekspresi HER2 dengan Metastasis Kelenjar Getah Bening pada Pasien Karsinoma Payudara Subtipe Luminal B di RSUD Tugurejo Semarang. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada beberapa pihak yang memberi dukungan dan membantu selama proses penulisan Karya Tulis Ilmiah ini:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk memperoleh ilmu dan melaksanakan Karya Tulis Ilmiah di Universitas Diponegoro
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan sarana dan prasarana untuk melakukan penelitian sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah dengan baik.
3. Ketua Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan dengan baik.
4. dr. Edmond Rukmana Wikanta, M.Si.Med., Sp.B(K)Onk, FINACS., FICS. selaku dosen pembimbing pertama yang telah menyediakan

waktu, pikiran, dan tenaga untuk membimbing penulis dalam proses penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

5. Dr. dr. Kusmiyati Tjahjono, M.Kes selaku dosen pembimbing kedua yang telah menyediakan waktu, pikiran, dan tenaga untuk membimbing penulis dalam proses penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. dr. Hermawan Istiadi, M.Si.Med., Sp.PA selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dalam proses penyusunan karya tulis ilmiah ini.
7. Staf Pendidikan dan Pelatihan, Laboratorium Patologi Anatomi, serta Rekam Medis di RSUD Tugurejo Semarang yang telah membantu dan membimbing dalam proses pengambilan data.
8. Keluarga dan teman-teman penulis yang selalu memberikan dukungan dalam proses penyusunan karya tulis ilmiah ini.
9. Serta pihak lain yang tidak bisa penulis sebutkan satu-persatu atas dukungan dan bantuan sehingga karya tulis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas kebaikan semua pihak yang telah membantu dan mendukung. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 23 November 2022



Farah Salsabilla Permana

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRAK.....	xv
ABSTRACT.....	xvii
BAB I.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Penelitian bagi Ilmu Pengetahuan	5
1.4.2 Manfaat Penelitian bagi Masyarakat.....	5
1.4.3 Manfaat Penelitian bagi Institusi Pendidikan.....	6

1.5	Keaslian Penelitian	6
BAB II.....		12
2.1	Patogenesis Karsinoma Payudara.....	12
2.2	Klasifikasi Karsinoma Payudara	15
2.2.1	Stadium	15
2.2.2	Subtipe Molekuler.....	19
2.3	HER2	23
2.4	Metastasis Karsinoma Payudara.....	26
2.5	Metastasis Karsinoma Payudara ke Kelenjar Getah Bening	28
2.6	Kerangka Teori.....	29
2.7	Kerangka Konsep	30
2.8	Hipotesis	30
2.8.1	Hipotesis Mayor.....	30
2.8.2	Hipotesis Minor.....	30
BAB III		31
3.1	Ruang Lingkup Penelitian	31
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	31
3.3	Jenis Penelitian dan Rancangan penelitian.....	31
3.4	Populasi dan Sampel	31
3.4.1	Populasi Target.....	31
3.4.2	Populasi Terjangkau.....	31
3.4.3	Sampel.....	32
3.4.4	Cara Sampling.....	32

3.4.5	Besar Sampel.....	32
3.5	Variabel Penelitian	34
3.5.1	Variabel Bebas	34
3.5.2	Variabel Terikat	34
3.6	Definisi Operasional.....	34
3.7	Cara Pengumpulan Data.....	35
3.7.1	Alat dan Bahan.....	35
3.7.2	Jenis Data	36
3.7.3	Cara Kerja	36
3.8	Alur Penelitian.....	36
3.9	Analisis Data	37
3.10	Etika Penelitian.....	38
BAB IV	39
4.1	Karakteristik Penelitian	39
4.2	Karakteristik Sampel Penelitian	39
4.3	Analisis Univariat.....	42
4.4	Analisis Bivariat	43
BAB V	44
5.1	Gambaran Ekspresi HER2.....	44
5.2	Gambaran Metastasis Kelenjar Getah Bening.....	45
5.3	Hubungan Ekspresi HER2 dengan Metastasis Kelenjar Getah Bening .	46
5.4	Keterbatasan Penelitian	48
BAB VII	49

6.1	Simpulan.....	49
6.2	Saran.....	49
	DAFTAR PUSTAKA	51
	LAMPIRAN.....	59

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar Penelitian Sebelumnya.....	6
Tabel 2. Klasifikasi Anatomi Tumor Primer: Klinik dan Patologik	16
Tabel 3. Klasifikasi Anatomi Klinik Kelenjar Getah Bening Regional.....	17
Tabel 4. Metastasis Jauh: Klasifikasi Anatomi (Klinik dan Patologik).....	18
Tabel 5. Kesimpulan Klasifikasi Anatomi	18
Tabel 6. Sistem Skoring Status HER2 pada Kanker Payudara berdasarkan Kriteria ASCO/CAP Guidelines.....	25
Tabel 7. Definisi Operasional	34
Tabel 8. Distribusi karakteristik sampel penelitian.....	41
Tabel 9. Analisis bivariat	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. <i>Hierarki mammary cells dan breast cancer stem cells</i>	13
Gambar 2. Jalur major perkembangan karsinoma payudara.....	14
Gambar 3. Jalur persinyalan HER2.....	24
Gambar 4. Pulasan Imunoistokimia HER2	26
Gambar 5. Kerangka teori.....	29
Gambar 6. Kerangka konsep.....	30
Gambar 7. Alur Penelitian	38
Gambar 8. Distribusi subtipe karsinoma payudara sampel penelitian	41
Gambar 9. Distribusi usia sampel penelitian	42
Gambar 10. Frekuensi ekspresi HER2 sampel penelitian.....	43
Gambar 11. Frekuensi metastasis kelenjar getah bening sampel penelitian	44

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro ...	59
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i> RSUD Tugurejo.....	60
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian RSUD Tugurejo	61
Lampiran 4. Hasil Analisis Statistik	62
Lampiran 5. Biodata Mahasiswa.....	66

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	: <i>American joint committee on cancer</i>
ALN	: <i>Axillary lymph nodes</i>
ALND	: <i>Axillary lymph nodes dissection</i>
ALNM	: <i>Axillary lymph nodes metastases</i>
ASCO	: <i>American society of clinical oncology</i>
BCL2	: <i>B cell lymphoma 2</i>
BCSCs	: <i>Breast cancer stem cells</i>
BRCA	: <i>Breast cancer</i>
CCNE1	: <i>Cyclin E1</i>
CISH	: <i>Chromogenic in situ hybridization</i>
CSC	: <i>Cancer stem cell</i>
DCIS	: <i>Ductal carcinoma in situ</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EGFR	: <i>Epidemal growth factor receptor</i>
ER	: <i>Estrogen receptor</i>
FGFR1	: <i>Fibroblast growth factor receptor 1</i>
FISH	: <i>Flourescence in situ hybridization</i>
FNAB	: <i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i>
GATA3	: <i>GATA binding protein 3</i>
GGH	: <i>Gamma glutamyl hydrolase</i>
HDR	: <i>Homology-directed repair</i>

HER2	: <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HNF-3 α	: <i>Hepatocyte nuclear factor 3 alpha</i>
HR	: <i>Hormone receptor</i>
IHK	: <i>Imunohistokimia</i>
KGB	: <i>Kelenjar Getah Bening</i>
LAPTMB4	: <i>Lysosome-associated transmembrane protein 4-beta</i>
MAPK	: <i>Mitogen activated protein kinase</i>
MaSCs	: <i>Mammary stem cells</i>
MMP	: <i>Matrix metalloproteinases</i>
MRM	: <i>Mastektomi radikal modifikasi</i>
NSEPI	: <i>Nuclease sensitive element binding protein 1</i>
NST	: <i>No special type</i>
P13K	: <i>Phosphatidylinositol-3-kinase</i>
PARP	: <i>Poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase</i>
PR	: <i>Progesterone receptor</i>
RSUD	: <i>Rumah sakit umum daerah</i>
SLNB	: <i>Sentinel lymph node biopsy</i>
TNBC	: <i>Triple negative breast cancer</i>
TNM	: <i>Tumor nodes metastases</i>
v-MYB	: <i>Avian myeloblastosis viral oncogene homolog</i>
WHO	: <i>World health organization</i>
XBPI	: <i>X-box binding protein 1</i>

ABSTRAK

Latar Belakang: *International Agency for Research on Cancer* mengemukakan, di tahun 2018, terdapat 17 juta individu yang terdiagnosis kanker di seluruh dunia. Karsinoma payudara merupakan jenis kanker yang paling sering terdiagnosis. Karsinoma payudara diklasifikasikan menjadi empat subtipe dari hasil pemeriksaan imunohistokimianya yaitu Luminal A, Luminal B, HER2 *overexpression* dan *Triple Negative Breast Cancer*. Keempat subtipe karsinoma payudara dapat menggambarkan ciri khas dan prognosis yang berbeda-beda. Karsinoma payudara dapat bersifat progresif dan ganas yang dapat menyebabkan terjadinya penyebaran ke pembuluh darah dan limfe yang kemudian menyebabkan metastasis dan prognosis yang buruk. Hubungan antara ekspresi HER2 dengan metastasis kelenjar getah bening pada pasien karsinoma payudara subtipe luminal B masih sedikit dan belum ada penelitian serupa di RSUD Tugurejo Semarang.

Tujuan: Menganalisis hubungan antara ekspresi HER2 dengan metastasis kelenjar getah bening pada pasien karsinoma payudara subtipe luminal B.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Sampel penelitian adalah pasien karsinoma payudara subtipe luminal B di RSUD Tugurejo Semarang periode waktu September 2018 – Desember 2021. Uji statistik univariat dengan distribusi frekuensi dan bivariat dengan *chi-square*.

Hasil: Pada 71 sampel tidak ditemukan hubungan signifikan antara ekspresi HER2 dengan metastasis kelenjar getah bening ($P = 0,455$).

Kesimpulan: Penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi HER2 tidak berhubungan dengan metastasis kelenjar getah bening pasien karsinoma payudara subtipe luminal B.

Kata Kunci: karsinoma payudara, ekspresi HER2, metastasis, kelenjar getah bening

ABSTRACT

Background: *The International Agency for Research on Cancer stated, in 2018, there were 17 million individuals diagnosed with cancer worldwide. Breast carcinoma is the most frequently diagnosed type of cancer. Based on the results of immunohistochemistry, breast carcinoma is classified into four subtypes: Luminal A, Luminal B, HER2 overexpression and Triple Negative Breast Cancer. The four subtypes of breast carcinoma can show different characteristics and prognoses. Breast carcinoma can be progressive and malignant which can cause spread to blood and lymph vessels then causes metastasis and a poor prognosis. The relationship between HER2 expression and lymph node metastases in patients with breast carcinoma subtype luminal B hasn't been extensively studied, and there has been no similar study at Tugurejo General Hospital, Semarang.*

Aim: *To analyze the correlation between HER2 expression and lymph node metastases of breast carcinoma subtype luminal B patient.*

Methods: *Analytic observational study with cross-sectional design. The samples of this research were patient with breast carcinoma subtype luminal B in Tugurejo Hospital Semarang in period time September 2018 – December 2021. The statistical test used were frequency distribution and chi-square.*

Result: *From 71 samples, there was no significant correlation between HER2 expression and lymph node metastases ($P = 0,455$).*

Conclusion: *This research shows there was no correlation between HER2 expression and lymph node metastases in patient with breast carcinoma subtype luminal B*

Key words: *breast carcinoma, HER2 expression, metastases, lymph node*