



**HUBUNGAN EKSPRESI HER-2 DENGAN *GRADING*
HISTOPATOLOGI PADA PASIEN KARSINOMA
PAYUDARA SUBTIPE LUMINAL B DI RSUD TUGUREJO
SEMARANG**

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat mencapai gelar sarjana
mahasiswa program Studi Kedokteran**

**AZKIA RAHMA IZZATI
22010119120029**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2022**

LEMBAR PENGESAHAN ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

HUBUNGAN EKSPRESI HER-2 DENGAN *GRADING* HISTOPATOLOGI PADA PASIEN KARSINOMA PAYUDARA SUBTIPE LUMINAL B DI RSUD TUGUREJO SEMARANG

Disusun oleh:
AZKIA RAHMA IZZATI
22010119120029

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 : Azkia Rahma Izzati

NIM : 22010119120029

Program studi : Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro

Judul KTI : Hubungan Ekspresi HER-2 dengan *Grading* Histopatologi
Pada Pasien Karsinoma Payudara Subtipe Luminal B di
RSUD Tugurejo Semarang

Dengan ini menyatakan bahwa:

- (a) Karya tulis ilmiah saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasikan atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
- (b) Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.
- (c) Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, 27 November 2022

Yang membuat pernyataan,



Azkia Rahma Izzati

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya serta salawat dan salam selalu tercurah kepada Rasulullah Muhammad SAW yang oleh karenanya penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini. Penulisan karya tulis ilmiah ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penulis menyadari penyusunan karya tulis ilmiah ini sangatlah sulit tanpa adanya dukungan dan bantuan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan hasil karya tulis ilmiah ini.

Dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan terimakasih serta penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, S.H., M.Hum selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes., Sp.S(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi sarana dan prasarana kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar.
3. Dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med., Ph.D selaku ketua program studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi kesempatan untuk mengikuti pendidikan dengan baik.
4. Dr. Edmond Rukmana Wikanta. M.Si.Med., Sp.B(K)Onk dan Dr. dr.

Kusmiyati Thahjono, M.Kes. selaku dosen pembimbing I dan II yang telah memberikan serta mengorbankan waktu, pikiran, dan tenaga untuk membimbing penulis dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.

5. Dr. Hermawan Istiadi, M.Si.Med, Sp.PA(K) selaku dosen penguji yang telah memberikan arahan dan saran yang membangun dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
6. Orang tua penulis yaitu Untung Sugiyono dan Windi Yani Rosyanti, serta keluarga penulis yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material.
7. Seluruh staff Laboratorium Patologi Anatomi dan Instalasi Rekam Medis RSUD Tugurejo Semarang yang telah membantu dan membimbing penulis dalam proses pengambilan data.
8. Farah Salsabila Permana selaku teman seperjuangan peneliti dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
9. Para sahabat yang senantiasa memberi dukungan dan membantu peneliti dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini, yaitu Yustia, Annisa, Diana, Elshinta, Intan, Diah, Salsa serta seluruh teman-teman mahasiswa Program Studi Kedokteran 2019.
10. Serta pihak lain yang tidak mungkin penulis sebutkan satu-persatu atas bantuannya sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.

Akhir kata, penulis berharap Allah SWT membalas semua kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 27 November 2022

Azkie Rahma Izzati

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
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.....	5
1.5 Keaslian Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1 Payudara	11
2.1.1 Anatomi.....	11
2.1.2 Fisiologi	12
2.1.3 Histologi.....	13

2.2	Faktor Risiko	14
2.2.1	Jenis Kelamin	14
2.2.2	Usia	15
2.2.3	Riwayat Keluarga	15
2.2.4	Genetik	16
2.2.5	Faktor Reproduksi	16
2.2.6	Faktor Hormonal	19
2.2.7	Faktor Gaya Hidup	20
2.2.8	Laktasi	23
2.3	Patogenesis Karsinoma Payudara	24
2.4	<i>Grading</i> Histopatologi	26
2.5	Pemeriksaan Imunohistokimia	29
2.6	Subtipe Molekuler	36
2.6.1	Subtipe Luminal A	36
2.6.2	Subtipe Luminal B	37
2.6.3	Subtipe HER-2 <i>Enriched</i>	39
2.6.4	Subtipe <i>Triple Negative Breast Cancer</i>	40
2.7	Kerangka Teori	42
2.8	Kerangka Konsep	43
2.9	Hipotesis	43
2.9.1	Hipotesis Mayor	43
2.9.2	Hipotesis Minor	43
BAB III	METODE PENELITIAN	44
3.1	Ruang Lingkup Penelitian	44
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	44
3.3	Jenis dan Rancangan Penelitian	44
3.4	Populasi dan Sampel	44
3.4.1	Populasi Target	44
3.4.2	Populasi Terjangkau	44

3.4.3	Sampel.....	44
3.4.4	Kriteria Inklusi	45
3.4.5	Kriteria Eksklusi.....	45
3.4.6	Cara Sampling.....	45
3.4.7	Besar Sampling	45
3.5	Variabel Penelitian.....	46
3.5.1	Variabel Bebas.....	46
3.5.2	Variabel Terikat	46
3.6	Definisi Operasional.....	46
3.7	Cara Pengumpulan Data.....	49
3.7.1	Alat dan Bahan.....	49
3.7.2	Jenis Data	49
3.7.3	Cara Kerja	49
3.7.4	Alur Penelitian	51
3.8	Analisis Data	52
3.9	Etika Penelitian.....	52
BAB IV	HASIL PENELITIAN	53
4.1	Gambaran Umum Penelitian	53
4.2	Karakteristik Subjek Penelitian.....	53
4.3	Analisis Bivariat.....	56
BAB V	PEMBAHASAN.....	58
5.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	58
5.2	Hubungan Ekspresi HER-2 dengan <i>Grading</i> Histopatologi	62
5.3	Keterbatasan Penelitian	64
BAB VI	SIMPULAN DAN SARAN.....	65
6.1	Simpulan.....	65
6.2	Saran.....	65
DAFTAR PUSTAKA	67

LAMPIRAN 80

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Daftar Penelitian Sebelumnya	6
Tabel 2. Definisi Operasional.....	47
Tabel 4. Distribusi Frekuensi Subtipe Molekuler	53
Tabel 5. Karakteristik Subjek Penelitian.....	54
Tabel 6. Hubungan Ekspresi HER-2 dengan <i>Grading</i> Histopatologi	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi Payudara	11
Gambar 2. Histologi Payudara	13
Gambar 3. Patogenesis Karsinoma Payudara	25
Gambar 4. Penentuan Skor Frekuensi Mitosis	27
Gambar 5. <i>Grading</i> Histopatologi Karsinoma Payudara	28
Gambar 6. Pemeriksaan Imunohistokimia ER dan PR	31
Gambar 7. Pemeriksaan Imunohistokimia HER-2	33
Gambar 8. Pemeriksaan Imunohistokimia Ki-67	35
Gambar 9. Kerangka Teori	42
Gambar 10. Kerangka Konsep	43
Gambar 11. Alur Penelitian	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro ...	80
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i> RSUD Tugurejo	81
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian RSUD Tugurejo	82
Lampiran 4. Data Subjek Penelitian.....	83
Lampiran 5. Analisis Data.....	87
Lampiran 6. Biodata Mahasiswa.....	90

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASCO	: <i>American Society of Clinical Oncology</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
BRCA1	: <i>Breast Cancer Suceptibility Gene 1</i>
BRCA2	: <i>Breast Cancer Suceptibility Gene 2</i>
CSCs	: <i>Cancer Stem Cells</i>
DCIS	: <i>Ductal Carsinoma in Situ</i>
DDFS	: <i>Distant Disease Free Survival</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EPIC	: <i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
ER	: <i>Estrogen Receptor</i>
EU	: <i>European Union</i>
FFPE	: <i>Formalin Fixed Paraffin Embedded</i>
FISH	: <i>Fluorescence in situ hybridization</i>
GLOBOCAN	: <i>Global Cancer Observatory</i>
HER-2	: <i>Human Epithelial Receptor-2</i>
HRT	: <i>Hormone Replacement Therapy</i>
IGF-1	: <i>Insulin Like Growth Factor-1</i>
IHC	: <i>Immunohistochemistry</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
MaSCs	: <i>Mammary Stem Cells</i>
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>

NGS	: <i>Nottingham Grading System</i>
NST	: <i>No Special Type</i>
pCR	: <i>pathological complete response</i>
PFS	: <i>Progression Free Survival</i>
PR	: <i>Progesterone Receptor</i>
RCPath	: <i>Royal College of Pathologists</i>
RNA	: <i>ribonucleic acid</i>
TNBC	: <i>Triple Negative Breast Cancer</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

Latar Belakang: Menurut data GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*), karsinoma payudara merupakan penyakit keganasan yang paling sering terjadi di Indonesia dengan kasus baru sebanyak 685.000 kasus serta menjadi salah satu penyebab kematian tertinggi dengan 22.430 kasus kematian. Frekuensi karsinoma payudara subtipe luminal B di Indonesia paling banyak diantara subtipe lain. Ekspresi HER-2 secara signifikan memengaruhi prognosis dan hasil klinis pasien dengan karsinoma payudara subtipe luminal B. Selain ekspresi HER-2, karsinoma payudara juga dipengaruhi oleh grading histopatologi. Hubungan ekspresi HER-2 dan *grading* histopatologi pada karsinoma payudara subtipe luminal B menarik untuk dieksplor lebih mendalam khususnya pada subtipe luminal B.

Tujuan: Menganalisis hubungan antara ekspresi HER-2 dengan *grading* histopatologi pada pasien karsinoma payudara subtipe luminal B.

Metode: Penelitian bersifat observasional analitik dengan metode penelitian *cross-sectional* melalui pengumpulan data rekam medis. Sebanyak 103 subjek penelitian dipilih dengan metode *consecutive sampling*. Analisis data menggunakan uji *chi square*. Apabila diperoleh nilai $p < 0,05$ maka terdapat hubungan yang bermakna antarvariabel.

Hasil: Subtipe molekuler yang paling sering terjadi adalah subtipe luminal B (36,5%). Sebagian besar (70,9%) kasus karsinoma payudara subtipe luminal B memiliki ekspresi HER-2 yang positif. Derajat histopatologis yang paling sering ditemui yaitu *grade* I sebanyak 49,5%. Tidak terdapat hubungan yang bermakna

antara ekspresi HER-2 dengan *grading* histopatologi pada pasien karsinoma payudara subtipe luminal B di RSUD Tugurejo Semarang $p=0,694$ ($p>0,05$).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HER-2 dengan *grading* histopatologi pada pasien karsinoma payudara subtipe luminal B di RSUD Tugurejo Semarang.

Kata Kunci: Ekspresi HER-2, *Grading* Histopatologis, Karsinoma Payudara, Subtipe Luminal B

ABSTRACT

Background: According to GLOBOCAN data (Global Cancer Observatory), breast cancer is the most common malignancy in Indonesia with 685,000 new cases and is one of the highest causes of death with 22,430 deaths. Luminal B subtype breast carcinoma in Indonesia has the highest frequency among other subtypes. HER-2 expression significantly affects the prognosis and clinical outcome of patients with subtype luminal B breast carcinoma. In addition to HER-2 expression, breast carcinoma is also affected by histopathological grading. Relationship of HER-2 expression and grading Histopathology in luminal B subtype breast carcinoma is interesting to be explored more deeply, especially in luminal B subtype.

Objective: To analyze the relationship between HER-2 expression and histopathological grading in patients with breast carcinoma subtype luminal B.

Methods: This is an analytic observational study with a cross-sectional design by collecting medical record data. A total of 103 research subjects were selected by consecutive sampling method. Data analysis used the chi square test. When a value of $p < 0.05$ is obtained, there is a significant relationship between variables.

Results: The most common molecular subtype was luminal B (36.5%). Most (70.9%) cases of subtype luminal B breast carcinoma had positive HER-2 expression. The most frequently encountered histopathological degree was grade I as much as 49.5%. There was no significant relationship between HER-2

expression and histopathological grading in luminal B subtype breast carcinoma patients at Tugurejo General Hospital, Semarang (p=0.694).

Conclusion: *HER-2 expression is not related to histopathological grading in patients with breast carcinoma subtype luminal B at Tugurejo General Hospital, Semarang.*

Keywords: *HER-2 expression, Histopathological Grading, Breast Carcinoma, Luminal B Subtype*