

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI LMP1 DAN
KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGIS
KARSINOMA PAYUDARA INVASIF
DI RSUP Dr. KARIADI SEMARANG**

*COMPARATION BETWEEN LMP1 EXPRESSION AND
CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF
INVASIVE BREAST CARCINOMA IN Dr. KARIADI GENERAL
HOSPITAL*



TESIS

**Diajukan untuk memenuhi persyaratan dan mendapatkan gelar
Dokter Spesialis Patologi Anatomi pada
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**

**Asih Ratna Utami
22041219310001**

Pembimbing :

**dr. Ika Pawitra Miranti, MKes, SpPA, Subsp.URL(K)
dr. Dik Puspasari, SpPA, Subsp. OGP(K)**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 PATOLOGI
ANATOMIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI LMP1 DAN KARAKTERISTIK
KLINIKOPATOLOGIS KARSINOMA PAYUDARA INVASIF
DI RSUP Dr. KARIADI SEMARANG

Disusun oleh
Asih Ratna Utami
22041219310001

Telah dipertahankan di depan Tim penguji pada tanggal : 19 Februari 2024
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima.

Menyetujui
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr.Ika Pawitra Miranti, MKes, SpPA, Subsp.URL(K)
NIP. 196206171990012001

dr.Dik Puspasari, SpPA, Subsp.OGP(K)
NIP. 196801241998032005

Penguji Ketua

Penguji Anggota

dr.Hermawan Istiadi, MSi.Med, Sp.PA, Subsp.HLE(K)
NIP. 198412142010121002

dr.Vega Karlowee, Sp.PA, Subsp.SM(K)
NIP. 198001302008122002

Ketua Program Studi Patologi Anatomik
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

dr. Vega Karlowee, Sp.PA, Subsp.SM(K)
NIP. 198001302008122002

LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini menerangkan dengan sebenarnya bahwa saya telah menyetujui Perbaikan Tesis yang diajukan pada tanggal 01 – 15 Maret 2024 atas :

Nama Mahasiswa : dr.Asih Ratna Utami

NIM : 22041219310001

Judul : HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI LMP1 DAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGIS KARSINOMA PAYUDARA INVASIF DI RSUP Dr. KARIADI SEMARANG

NO	NAMA	PENGUJI	TANDA TANGAN	TANGGAL
1.	dr.Ika Pawitra Miranti, MKes, SpPA, Subsp.URL(K)	Pembimbing I		08/03/2024
2.	dr.Dik Puspasari, SpPA, Subsp.OGP(K)	Pembimbing II		01/03/2024
3.	dr.Hermawan Istiadi, MSi.Med, Sp.PA, Subsp.HLE(K)	Penguji Ketua		15/03/2024
4.	dr.Vega Karlowee, Sp.PA, Subsp.SM(K)	Penguji Anggota		12/03/2024

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong plagiarism sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No.17 Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Maret 2024

Asih Ratna Utami

RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

Nama : dr. Asih Ratna Utami
 Tempat dan tanggal lahir : Kebumen, 25-02-1986
 Agama : Islam
 Jenis kelamin : Perempuan

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

SDN Peneket : 1991 - 1997
 SLTP N 1 KEBUMEN : 1997 - 2000
 SMU N 1 KEBUMEN : 2000 - 2003
 FK UniversitasDiponegoro (S1) : 2003 – 2007
 FK UniversitasDiponegoro (Profesi) : 2007 - 2009
 PPDS SP-1 PA FK UNDIP : 2019 - sekarang

C. RIWAYAT PEKERJAAN

PKU MUHAMMADIYAH PURWOREJO : 2009 - 2010
 PNSD KABUPATEN KENDAL : 2011 - sekarang

D. RIWAYAT KELUARGA

1. Nama orang tua
 - Ayah : Suratman
 - Ibu : Sunarni
2. Suami : dr. Muhamad Ridho
3. Anak kandung : Hayaatush Shaalihah
Saniyyah Arradhwa
4. Saudara kandung : dr. Bayu Sunartejo, SpAn
dr. Tri Uji Rahayu

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas rahmat-Nya tesis berjudul “HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI LMP1 DAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGIS KARSINOMA PAYUDARA INVASIF DI RSUP Dr. KARIADI SEMARANG” telah dapat diselesaikan. Penulis mengucapkan terima kasih kepada para pembimbing, penguji, staf pengajar, teman-teman PPDS, para Ahli Teknologi Laboratorium Medik dan seluruh pihak dari FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi yang telah memberikan bantuan dalam bentuk bimbingan, arahan maupun dukungan moral.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penulisan penelitian ini. Walaupun demikian, penulis berharap hasil penelitian dapat memberikan manfaat bagi banyak pihak.

Penulis

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan karunia-Nyasehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini.

Dengan segala kerendahan hati, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. dr. Vega Karlowee, Sp.PA, Subsp.SM(K), Ph.D selaku Ketua Program Studi PPDS I Patologi Anatomi FK UNDIP Semarang atas segala bimbingan, dan nasehat selama menjalani pendidikan PPDS.
2. dr. Ika Pawitra Miranti, MKes, SpPA, Subsp.URL(K), dr. Dik Puspasari, SpPA, Subsp.OGP(K) sebagai pembimbing serta dr. Hermawan Istiadi, MSi.Med, Sp.PA, Subsp.HLE(K) yang telah meluangkan waktu, pikiran dan tenaga untuk membimbing penulis selama masa pendidikan, khususnya dalam pembuatan dan penyusunan karya ilmiah ini.
3. Seluruh guru-guru, staf pendidik PPDS I Patologi Anatomi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, dr. Siti Amarwati, Sp.PA, Subsp.OGP(K), Dr. dr. Udadi Sadhana, M.Kes, Sp.PA, Subsp.MS(K), Dr. dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL, dr. Meira Dewi Kusuma Astuti, MSi.Med, Sp.PA, Subsp.KA(K), dr. Devia Eka Listiana, MSi.Med, Sp.PA, Subsp.DHB(K), dr. Faiza Rizky Aryani, Sp.PA, Subsp.MS(K), atas segala bimbingan, ilmu, dan arahan selama penulis menempuh pendidikan PPDS I.
4. Kedua orang tua yang telah memberi dukungan, baik tenaga, pikiran dan doa selama penulis menempuh pendidikan PPDS.

5. Keluarga, terutama suami dan anak-anak serta adik-adik yang selalu memberikan dukungan dan doa sehingga menjadi kekuatan bagi penulis dalam menjalani pendidikan PPDS.
6. Teman-teman seangkatan serta seluruh residen Patologi Anatomi UNDIP / RSUP Dr. Kariadi, terima kasih atas dukungan dan kerjasamanya selama ini.
7. Seluruh karyawan dan karyawan, staf kependidikan, staf administrasi, dan laboran di bagian/KSM Patologi Anatomi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi, yang telah membantu selama menempuh pendidikan PPDS ini.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang sudah membantu penulis selama menempuh pendidikan dan menyelesaikan penulisan tesis ini.

Semarang, Maret 2024

dr. Asih Ratna Utami

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR MONITORING PERBAIKAN TESIS	iii
PERNYATAAN	iv
RIWAYAT HIDUP	v
KATA PENGANTAR	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRAK	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.5. Orisinalitas penelitian.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1. Karsinoma Payudara Invasif.....	8
2.2. Etiologi dan Faktor Risiko.....	9
2.3. Patofisiologi.....	9
2.4. Manifestasi Klinis	11
2.5. Makroskopik dan Mikroskopik.....	13
2.6. Stadium.....	27
2.7. Prognosis	28
2.8. Epstein-Barr Virus dan LMP1	29
BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	39
3.1. Kerangka Teori Penelitian	39
3.2. Kerangka Konsep.....	40
3.3. Hipotesis	40
BAB 4 METODE PENELITIAN	41
4.1. Ruang Lingkup Penelitian	41
4.2. Rancangan Penelitian	41
4.3. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	41
4.4. Populasi dan Sampel Penelitian.....	41
4.5. Variabel Penelitian	42
4.6. Bahan, Alat dan Cara Penelitian	43
4.7. Alur Penelitian	46
4.8. Definisi Operasional.....	46
4.9. Jenis Data, Pengumpulan Data dan Analisa data.....	50
4.10. Etika penelitian	50
BAB 5. HASIL PENELITIAN.....	51

5.1. Ekspresi LMP1 pada sampel karsinoma payudara invasif.....	53
5.2. Hubungan ekspresi LMP1 dengan usia pasien	54
5.3. Hubungan ekspresi LMP1 dengan ukuran tumor	55
5.4. Hubungan ekspresi LMP1 dengan grading tumor	56
5.5. Hubungan ekspresi LMP1 dengan ekspresi ER.....	56
5.6. Hubungan ekspresi LMP1 dengan ekspresi PR.....	57
5.7. Hubungan ekspresi LMP1 dengan ekspresi HER2	57
5.8. Hubungan ekspresi LMP1 dengan indeks Ki67	58
5.9. Hubungan ekspresi LMP1 dengan subtipe molekuler	58
5.10. Hubungan ekspresi LMP1 dengan keterlibatan KGB aksilla ipsilateral.....	59
BAB 6. PEMBAHASAN	65
BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN.....	71
7.1. Simpulan.....	71
7.2. Saran.....	72
DAFTAR PUSTAKA	73
LAMPIRAN	77

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Orisinalitas Penelitian	6
Tabel 2.1. Metode semikualitatif untuk menilai grading histologis IBC	25
Tabel 2.2. Interpretasi penilaian pulasan imunohistokimia HER2	26
Tabel 2.3. Subtipe molekuler berdasarkan ER, PR, HER2, dan Ki67	26
Tabel 2.4. Stadium karsinoma payudara berdasarkan staging TNM	27
Tabel 5.1. Data karakteristik kelompok pasien karsinoma payudara invasif	51
Tabel 5.2. Hubungan ekspresi LMP1 terhadap karakteristik klinikopatologis karsinoma payudara invasif	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Diagram skematik patogenesis karsinoma payudara	10
Gambar 2.2. Gambaran klinis karsinoma payudara invasif.....	11
Gambar 2.3. Pemeriksaan pencitraan IBC.....	13
Gambar 2.4. Gambaran makroskopik karsinoma payudara.....	14
Gambar 2.5. IBC of no special type (NST)	16
Gambar 2.6. IBC-NST dengan differensiasi neuroendokrin	16
Gambar 2.7. IBC-NST pola osteoclast-like giant cell, pola pleomorfik, pola choriocarcinomatosa, pola melanositik.....	17
Gambar 2.8. IBC, pola karsinoma onkositik, pola lipid rich, pola glikogen rich, pol sebaceous carcinoma	19
Gambar 2.9. Mixed IBC of no special type (NST) dengan special type	20
Gambar 2.10. Invasive Lobular Carcinoma (ILC).....	20
Gambar 2.11. Tubular carcinoma, Cribriform carcinoma, Mucinous carcinoma	22
Gambar 2.12. Mucinous cystadenocarcinoma, Invasive micropapillary carcinoma, Karsinoma dengan diferensiasi apokrin	23
Gambar 2.13. Karsinoma metaplastik	24
Gambar 2.14. Gambaran skematik infeksi EBV pada pejamu yang sehat	31
Gambar 2.15. Aktivasi beberapa jalur pensinyalan sel oleh LMP1	32
Gambar 2.16. Model hipotetis peran EBV dalam karsinogenesis payudara.....	33
Gambar 2.17. Transformasi limfosit B dan sel epitel menjadi sel-sel ganas oleh EBV	34
Gambar 2.18. Gambaran skematis kerja sama potensial antara HER2 dan onkoprotein EBV	35
Gambar 2.19. Gambaran ekspresi imunohistokimia EBV.....	36
Gambar 5.1. Ekspresi LMP1 pada sampel karsinoma payudara invasif.	53

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASCO	: <i>American Society of Clinical Oncology</i>
BARF1	: <i>BamHI A rightward frame 1</i>
BART	: <i>Binding Analysis for Regulation of Transcription</i>
BL	: <i>Burkitt Lymphoma</i>
BLC	: <i>Basal-like Cancers</i>
BRCA	: <i>BReast CAncer gene</i>
CAP	: <i>College of American Pathologists</i>
DCIS	: <i>Ductal carcinoma in situ</i>
EBER	: <i>EBV-encoded ribonucleic acid</i>
EBNA	: <i>EBV-encoded nuclear antigen</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr virus</i>
ER	: <i>Estrogen Reseptor</i>
EGFR	: <i>Epidermal growth factor receptor</i>
FNAB	: <i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i>
HD	: <i>Hodgkin Disease</i>
HER2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
IARC	: <i>International Agency for Research of Cancer</i>
IBC	: <i>Invasive Breast Carcinoma</i>
ICC	: <i>Invasive Cribriform Carcinoma</i>
ILC	: <i>Invasie Lobular Carcinoma</i>
ISH	: <i>In situ Hybridization</i>
JAK-STAT	: <i>Janus kinase-signal transducer and activator of transcription</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal kinases</i>
KGB	: <i>Kelenjar getah bening</i>
KSHV	: <i>Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus</i>
LCIS	: <i>Lobular carcinoma in situ</i>
LMP1	: <i>Latent Membrane Protein 1</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MC	: <i>Mucinous Carcinoma</i>
MMTV	: <i>Mouse Mammary Tumor Virus</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NET	: <i>Neuroendocrine tumor</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear factor kappa beta</i>
NHL	: <i>Non Hodgkin Lymphoma</i>
NPC	: <i>Nasopharyngeal carcinoma</i>
NST	: <i>No special type</i>
PA	: <i>Patologi Anatomik</i>
PAS	: <i>Periodic Acid-Schiff</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-kinase</i>

PIK3CA : *Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha*
PR : *Progesterone Reseptor*
RSUP : *Rumah Sakit Umum Pusat*
TC : *Tubular Carcinoma*
TNBC : *Triple-negative breast cancer*
TP53 : *Tumor protein p53*
UICC : *Union for International Cancer Control*
USG : *Ultrasonografi*
WHO : *World Health Organization*

ABSTRAK

HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI LMP1 DAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGIS KARSINOMA PAYUDARA INVASIF DI RSUP Dr. KARIADI SEMARANG

Asih Ratna Utami, Ika Pawitra Miranti, Dik Puspasari

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, RS Dr.Kariadi,
Semarang, Indonesia*

Latar Belakang : Sekitar 30-50% karsinoma payudara positif terhadap virus Epstein-Barr (EBV). Studi melaporkan bahwa karsinoma payudara positif EBV cenderung lebih agresif. Infeksi EBV dapat dibuktikan salah satunya melalui pemeriksaan LMP1, yang merupakan protein onkogenik fase laten yang berperan meningkatkan kelangsungan hidup, proliferasi dan metastasis tumor serta menghambat apoptosis. Sejauh ini studi tentang infeksi EBV terhadap karakteristik klinikopatologis karsinoma payudara di Asia termasuk Indonesia masih terbatas.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan menganalisa hubungan ekspresi LMP1 dengan karakteristik klinikopatologis karsinoma payudara invasif.

Metode : Penelitian *cross-sectional* menggunakan sampel blok parafin dari 64 pasien dengan didiagnosis histopatologi karsinoma payudara invasif di RSUP Dr. Kariadi periode Juni-September 2019. Ekspresi LMP1 dinilai menggunakan immunostaining. Data klinikopatologis berupa usia, ukuran tumor, grade, ekspresi ER, PR, HER2, indeks Ki67, subtipe molekuler dan keterlibatan KGB aksila. Analisis menggunakan uji korelasi dan SPSS 17.

Hasil : Dari 64 kasus karsinoma payudara invasif, sebagian besar berusia >50 tahun (59,4%), ukuran tumor T2 (45,3%), grade 2 (70,3%), ekspresi ER positif (62,5%), ekspresi PR negatif (56,3%), ekspresi HER2 negatif (64,1%), indeks Ki67 > 20% (75%), subtipe molekuler Luminal B-like (HER2 negative) (31,3%) dan metastasis KGB axilla ipsilateral N1 (35,9%). Ekspresi LMP1 tidak berkorelasi dengan usia, ukuran tumor, grade, ekspresi ER, PR, HER2, Ki67 dan subtipe molekuler, namun berkorelasi dengan metastasis KGB aksilla ipsilateral ($p=0.01$), bermakna karsinoma payudara invasif dengan LMP1 positif menunjukkan semakin tinggi risiko keterlibatan KGB aksila ipsilateral.

Kesimpulan : Ekspresi LMP1 berkorelasi dengan tingkat metastasis KGB aksilla ipsilateral.

Kata Kunci : Karsinoma payudara invasif, LMP1, karakteristik klinikopatologis

COMPARATION BETWEEN LMP1 EXPRESSION AND CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF INVASIVE BREAST CARCINOMA IN Dr. KARIADI GENERAL HOSPITAL

Asih Ratna Utami, Ika Pawitra Miranti, Dik Puspasari

Department of Anatomical Pathology, Medical Faculty of Diponegoro University, Dr.Kariadi Hospital, Semarang, Indonesia

Background : Approximately 30-50% of invasive breast carcinomas (IBC) are Epstein-Barr virus (EBV)-positive. Studies report that EBV-positive IBC tend to be more aggressive. One way to prove EBV infection is by examining LMP1, a latent phase oncogenic protein that plays a role in increasing tumor survival, proliferation and metastasis as well as inhibiting apoptosis. So far, studies regarding EBV infection on the clinicopathological characteristics of IBC in Asia, especially Indonesia, are limited.

Objective : This study aims to analyze the relation between LMP1 expression and clinicopathological characteristics of IBC.

Methods : This cross-sectional study used paraffin block samples from 64 patients with a histopathological diagnosis of IBC at Dr. Kariadi hospital period June-September 2019. LMP1 expression was evaluated using immunostaining. Clinicopathological data included age, tumor size, grade, ER, PR, HER2 expression, Ki67 index, molecular subtype and axillary lymph node involvement. Analysis used correlation tests and SPSS 17.

Results : Of the 64 cases of IBC, most were >50 years old (59.4%), tumor size T2 (45.3%), grade 2 (70.3%), ER positive (62.5%), PR negative (56.3%), HER2-negative (64.1%), Ki67 index >20% (75%), Luminal B-like (HER2-negative) (31.3%) and N1 axillary lymph node metastasis (35.9%). LMP1 expression did not correlate with age, tumor size, grade, ER, PR, HER2, Ki67 expression and molecular subtype, but correlated with axillary lymph node metastasis ($p=0.01$), meaning LMP1 positive shows higher risk of ipsilateral axillary lymph node involvement.

Conclusion : LMP1 expression correlates with higher rate of axillary lymph node metastasis.

Keywords : Invasive breast carcinoma, LMP1, clinicopathological characteristics.