

**POLA EKSPRESI Ki-67 PADA PASIEN KANKER PAYUDARA
LUMINAL A DAN LUMINAL B DI RUMAH SAKIT HAJI ADAM**

MALIK MEDAN

TESIS

OLEH

dr. OWEN SITOMPUL

NIM: 117041054

Diajukan Untuk Melengkapi Persyaratan Mencapai

Magister Kedokteran Surgery

Pada Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara



PROGRAM MAGISTER PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU BEDAH

DEPARTEMEN BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

2016

PERNYATAAN

POLA EKSPRESI Ki-67 PADA PASIEN KANKER PAYUDARA LUMINAL A DAN LUMINAL B DI RUMAH SAKIT HAJI ADAM MALIK MEDAN

TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam tesis ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah dituliskan atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Medan, Desember 2016

(Owen Sitompul)

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa penulis haturkan atas berkat segala rahmat dan karuniaNya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis Magister ini yang merupakan salah satu persyaratan tugas akhir untuk memperoleh gelas Magister Kedokteran bidang Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara Medan.

Dengan selesainya penulisan tesis ini, perkenankanlah penulis untuk menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Kedua orang tua, ayahanda Ir. Robert Sitompul dan ibunda Rostiawan Simorangkir, mertua ayahanda Halmon Simamora dan ibunda Esty Ratna Silitonga, terima kasih yang sebesar-besarnya yang telah membesarkan dan mendidik saya sejak kecil hingga sekarang dan selalu mengiringi dengan doa dan dukungan selama menjalani pendidikan selama ini.
2. Terima kasih yang tak terkira kepada istri terkasih dr. Rebecca Rumesty M. Biomed, boruku tercinta Quinn Joan Sitompul dan Jessica Alena Sitompul serta anakku Jeff Edgar Sitompul atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, semangat dan kesabaran dalam segala hal suka dan duka mendampingi selama menjalani masa pendidikan ini. Juga kepada almarhum boruku Jovanka Aleta Sitompul yang telah memberi warna-warni kehidupan bagiku semasa menjalani pendidikan walau hanya dalam waktu yang singkat.
3. Bapak Rektor Universitas Sumatera Utara dan Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara serta Ibu Plt. Ketua Program Studi Magister Kedokteran Klinik atas kesempatan yang telah diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Magister Kedokteran Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
4. Ketua Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, dr. Emir Taris Pasaribu, SpB(K)Onk dan Sekretaris Departemen, dr. Erjan Fikri, SpB, SpBA. Ketua Program Studi Ilmu Bedah, dr. Marshal, SpB, SpBTKV(K) dan Sekretaris Program Studi Ilmu Bedah, dr. Asrul S, SpB-KBD, yang telah bersedia menerima, mendidik dan membimbing penulis dengan penuh kesabaran selama penulis menjalani pendidikan.

5. Pembimbing tesis saya dr. Kamal BasriSiregar Sp. B(K)Onk dan dr. Emir Taris Pasaribu Sp. B(K)Onk yang telah membimbing, mendidik, mengkoreksi dan senantiasa memberikan dorongan serta motivasi yang tiada henti-hentinya dengan bijaksana dan tulus disepanjang waktu sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini.
6. Prof. Aznan Lelo, PhD, SpFK, yang telah membimbing, membantu dan meluangkan waktu dalam membimbing statistik dari tulisan tugas akhir ini.
7. Rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada seluruh guru-guru bedah saya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, di lingkungan RSUP H. Adam Malik, RSUD Pirngadi Medan dan di semua tempat yang telah mengajarkan ketrampilan bedah pada diri saya. Semua telah tanpa pamrih memberikan bimbingan, koreksi dan saran kepada penulis selama mengikuti program pendidikan ini.
8. Para senior dan sejawat peserta program studi Ilmu Bedah yang bersama-sama menjalani suka duka selama pendidikan
9. Para pegawai dilingkungan Departemen Ilmu Bedah FK USU dan tenaga kesehatan yang berbaur berbagi pekerjaan memberikan pelayanan.

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker payudara (KPD) merupakan masalah utama pada negara maju maupun Negara berkembang di seluruh dunia. Angka kejadian yang tercatat rendah serta kematian yang tinggi terjadi pada negara-negara sedang berkembang. Hal ini disebabkan sistem kesehatan yang terbatas serta rendahnya kesadaran sehingga sebagian besar wanita dengan KPD didiagnosis pada stadium akhir. Data dari World Health Organization diperkirakan 1,67 juta kasus kanker baru terjadi pada tahun 2012 (25% dari seluruh kanker). Sedangkan angka kematian akibat KPD sebesar 522.000 kasus dan hampir 62% terjadi pada Negara-negara sedang berkembang.

Material dan Metode : Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif deskriptif untuk melihat pola ekspresi dari Ki- 67 pada pasien KPD **luminal A dan luminal B**. Penelitian ini dilakukan di divisi Bedah Onkologi FK USU RSUP H. Adam Malik dan bagian Patologi Anatomi RSUP H. Adam Malik Medan.

Hasil: Gambaran imunohistokimia pasien kanker payudara tipe luminal A dan B di RSUP HAM menunjukkan yang memiliki ekspresi HER2 sebanyak 16 (24,6%) dan ekspresi tinggi Ki-67 sebanyak 16 (24,6%). Pada pasien KPD tipe luminal A dan B pada penelitian ini didapati ekspresi tinggi Ki-67 yaitu sebanyak 16 pasien (24,6%), sedangkan sebanyak 49 pasien (75,4%) dengan ekspresi rendah Ki-67.

Kesimpulan: Reseptor hormonal positif ganda (ER+/PR+) merupakan yang terbanyak dengan 33 pasien (50,8%) diikuti dengan reseptor hormonal ER+/PR - 21 kasus (32,3%). Pada Pasien KPD luminal A dijumpai Ki-67 dengan ekspresi rendah sebanyak 37 kasus (56,9%), pasien KPD luminal B dijumpai Ki-67 ekspresi tinggi sebanyak 16 kasus (24,6%) dan Ki-67 ekspresi rendah sebanyak 12 kasus (18,5%). Her2 positif dan ekspresi tinggi Ki-67 hanya 4 kasus, sedangkan pasien dengan Her2 negatif dan ekspresi rendah Ki-67 sebanyak 37 kasus.

Kata Kunci: Kanker Payudara, imunohistokimia, Ki-67

Abstract

Introduction : Breast cancer (BC) is a major problem in the developed countries and developing countries around the world. The incidence recorded a low and a high mortality occurs in developing countries. This is due to the limited health system and the low level of awareness that most women with breast cancer is diagnosed at late stage. Data from the World Health Organization estimated 1.67 million new cancer cases occurred in 2012 (25% of all cancers). Meanwhile, the figure of 522,000 deaths from BC and almost 62% of cases occur in developing countries.

Material and Method : This study is a retrospective descriptive study to look at the pattern of expression of Ki-67 in luminal A and luminal B breast cancer patients. The research was conducted at the Division of Surgical Oncology FK USU H. Adam Malik Hospital and Anatomy Pathology Department of H. Adam Malik Hospital Medan.

Result : Immunohistochemical picture type of luminal A and B breast cancer patients in the Haji Adam Malik Hospital shows that have HER2 expression as much as 16 (24.6%) and high expression of Ki-67 as much as 16 (24.6%). In BC patients type luminal A and B in this study found high expression of Ki-67 as many as 16 patients (24.6%), whereas 49 patients (75.4%) with a low expression of Ki-67.

Conclusion : Dual positive hormonal receptor (ER + / PR +) is the largest with 33 patients (50.8%) followed by hormonal receptor ER + / PR - 21 cases (32.3%). BC in Patients with luminal A common expression of Ki-67 with a low total of 37 cases (56.9%), patients with luminal B BC Ki-67 expression was found higher by 16 cases (24.6%) and Ki-67 low expression 12 cases (18.5%). Her2 positive and high expression of Ki-67 only 4 cases, while patients with low expression of Her2 negative and Ki-67 as many as 37 cases.

Keywords: Breast Cancer, immunohistochemistry, Ki-67

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR	iii
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR SINGKATAN	v
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
1.4.1. Bidang Akademik / Ilmiah.....	3
1.4.2. Bidang Pelayanan Masyarakat.....	4
1.4.3. Bidang Pengembangan Penelitian.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Prognosis dan Prediksi Faktor Kanker Payudara.....	7
2.2. Subtipe Kanker Payudara.....	8
2.3. Biologi Molekuler Kanker Payudara	11
2.3.1. Human Epidermal Reseptor (HER2)	11
2.3.2. Protein Ki-67 pada Biomolekuler Kanker Payudara	18
2.3.3. Hubungan Ki67 dan Her2 pada Kanker Payudara.....	22
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	24
3.1. Desain Penelitian	24
3.2. Tempat dan Waktu.....	24
3.3. Populasi dan Sampel	23
3.4. Besar Sampel dan Tehnik Pengambilan Sampel	25
3.5. Cara Penelitian	25

3.6. Etika Penelitian	26
3.7. Definisi Operasional	27
3.8. Kerangka Teori	28
3.10. Rencana Pengolahan dan Analisis Data.....	28
BAB 4 HASIL PENELITIAN.....	29
BAB 5 PEMBAHASAN.....	35
BAB 6 SIMPULAN DAN SARAN.....	38
DAFTAR PUSTAKA.....	39
LAMPIRAN.....	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Situasi Penyakit Kanker di Indonesia tahun 2004-2006.....	6
Gambar 2.2. Situasi Penyakit Kanker di Indonesia berdasarkan Propinsi tahun 2013.....	6
Gambar 2.3. Insidensi Kanker Payudara Berdasarkan Stadium di RSUP H. Adam Malik Tahun 2011- 2014.....	7
Gambar 2.4. Overekspresi HER2.....	13
Gambar 2.5. Her2 non-Amplification (A) dan Amplification (B) Pada Sel Tumor Diperiksa Dengan Fluorescence In Situ Hybridization.....	16
Gambar 2.6. Indikator Status HER2: Gen atau Amplifikasi DNA dan mRNA atau Overekspresi Protein.....	16
Gambar 2.7. Tingkat Ekspresi HER2 Dengan Pemeriksaan IHC.....	17
Gambar 2.8. Imunohistokimia Ki-67.....	21
Gambar 4.1. Imunohistokimia Ki-67.....	30

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Test Ekspresi HER2 Dengan IHC.....	14
Tabel 2.2. Algoritme Sempel Untuk Test HER2.....	15
Tabel 4.1. Karakteristik Klinik dari 65 Pasien.....	28
Tabel 4.2. Gambaran Imunohistokimia Pasien Kanker Payudara.....	29
Tabel 4.3. Hasil Pemeriksaan ER, PR dan HER2 Pasiun Kanker Payudara Tipe Luminal A dan B di RSUP HAM.....	30
Tabel 4.4. Distribusi Frekuensi Ekspresi Ki-67 Responden (<i>cut of point</i> 20%).....	31
Tabel 4.5. Distribusi ER/PR Terhadap Her2 dan Ki-67 (<i>cut of point</i> 20%).....	31
Tabel 4.6. Distribusi HER2 Terhadap Ki-67 (<i>cut of point</i> 20%).....	31
Tabel 4.7. Jenis Subtipe Luminal Kanker Payudara Di RSUP HAM.....	32

DAFTAR SINGKATAN

KPD	: Kanker Payudara
ER	: Estrogen Receptor
PR	: Progesteron Receptor
HER	: Human Epidermal Growth Factor
DFS	: Disease Free Survival
OS	: Overall Survival
USG	: Ultrasonografi
TNBC	: Triple Negative Breast Cancer
v-MYB	: avian Myeloblastosis viral Oncogen Homolog
GGH	: Gamma Glutemyl Hydrolase
LAMTMB4	: Lysosome-Associated Transmembrane Protein 4 Beta
NSEP	: Nuclease Sensitive Element binding Protein
BL	: Basal Like
IM	: Immunomodulatory
MLS	: Mesenchymal Stem Like
LAR	: Luminal Androgen Receptor
UNS	: Unstable
EGF	: Epidermal Growth Factor
cDNA	: complementary Deoxyribonucleic Acid
mRNA	: micro Ribonucleic Acid
FISH	: Flourescence In Situ Hybridization
CISH	: Choromogenic In Situ Hybridization
CMF	: Cyclofosfamide

IHC : Immunohistochimie
ck18 : cytokerin 18
FHIT : Fragile Histidine Triad
TFF : Trefoil Factor
AGTR : Angiotensin II Receptor Type