

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
E. Keaslian & Kebaruan Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	10
A. Karakteristik kanker payudara	10
A. 1. Hallmark of cancer	12
A. 2. Peran Tyrosine Kinase c-Met pada kanker payudara	15
A. 3. Mekanisme hubungan c-Met dalam proliferasi kanker payudara	15
A. 3.1. MET meningkatkan viabilitas sel melalui pengurangan apoptosis dan/atau peningkatan proliferasi sel	18
A. 3.2. HGF menurunkan sensitivitas sel terhadap kemoterapi melalui pengurangan apoptosis	19
A. 3.3. Penghambatan dengan farmakologis atau <i>genetik silencing</i> terhadap MET bersinergi dengan kemoterapi	20
A. 3.4 MET meningkatkan perbaikan DNA sel kanker	21

A. 3.5. MET <i>upregulates drug efflux</i>	22
A. 3.6 MET meningkatkan kelangsungan hidup dan proliferasi sel induk kanker	22
A. 3.7 MET menyebabkan kemoresistensi melalui stimulasi transisi epitel-mesenkim	24
A. 3.8 MET mengubah perilaku sel endotel dan meningkatkan hipoksia tumor	24
A. 4 Indeks Proliferasi ki-67 pada kanker payudara	25
A. 4.1 Karakteristik dan peran ki-67	25
A. 4.2 ki -67 pada jaringan payudara normal dan kanker payudara	27
A. 4.3 Indeks Proliferasi ki-67 Pada TNBC	28
A. 4.4 Metode dan skoring ki-67	31
A. 4.5 Peran ki-67 sebagai faktor diagnostic dan prognostik	31
B. Landasan Teori	32
C. Kerangka Teori	35
D. Kerangka Konsep	35
E. Hipotesis	36
BAB III. METODE PENELITIAN	37
A. Rancangan Penelitian	37
B. Populasi / Subjek Penelitian	38
C. Lokasi dan Waktu Penelitian	42
D. Variabel Penelitian	42
E. Definisi Operasional Variabel Penelitian	43
F. Instrumen dan Cara Pengumpulan Data	50
G. Rancangan Penelitian / Analisis Data	50
H. Etika Penelitian	51
I. Alur Penelitian	52
J. Rencana Kerja Penelitian	53
BAB IV Hasil Penelitian dan pembahasan	54
A. Hasil Penelitian	54
A.1 Karakteristik Pasien	54

A.2. Hubungan Ekspresi c-Met tyrosine kinase dan Ki-67	56
A.3 Hubungan antara Usia, Status Klinikopatologi, Komorbid, Kemoterapi dan Radioterapi dengan Ekspresi c-Met dan ki-67	57
A.4 Analisis Disease Free Survival	57
A.4.1 Hubungan c-Met dengan DFS	58
A.4.2 Hubungan ki-67 dengan DFS	59
A.5 Analisis Cox Regression Univariat, Multivariat model 1 dan 2	60
B. Pembahasan	62
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	67
A. Kesimpulan	67
B. Saran	67
DAFTAR PUSTAKA	68
LAMPIRAN	79

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Keaslian Penelitian	5
Tabel 3.	Sample Size	42
Tabel 4.	Definisi Operasional Variabel Penelitian	43
Tabel 5.1	Hasil analisis univariat / Uji statistik distribusi frekuensi	55
Tabel 5.2	Hubungan antara c-Met dengan ki-67.	57
Tabel 5.3	Hubungan antara Usia, Status Klinikopatologi, Komorbid, Kemoterapi dan Radioterapi dengan Ekspresi c-Met dan ki-67	57
Tabel 5.4	Analisis Cox Regression Univariat, Multivariat model 2	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Hallmark of Cancer 2022: New Dimensions	12
Gambar 2	Jalur pensinyalan HGF/cMET.	14
Gambar 3	Jalur signal c-Met dalam memfasilitasi proliferasi sel tumor.	16
Gambar 4	Hubungan HGF dan c-Met yang menimbulkan proliferasi tumor, penurunan apoptosis dan resistensi kemoterapi.	18
Gambar 5	Mekanisme terapi anti c-Met	21
Gambar 6	ki-67 selama siklus pembelahan sel.	28
Gambar 6.1	Kurva Kaplan-Meier Hubungan c-Met dengan DFS	59
Gambar 6.2	Kurva Kaplan-Meier Hubungan ki-67 dengan DFS	60

DAFTAR LAMPIRAN

1. Lembar Informasi dan Persetujuan Pasien
2. Informed Consent Penelitian
3. Kuesioner Data Pasien
4. Data-data Penelitian
5. Ethical Clearance

DAFTAR SINGKATAN

ACC	: Adenoid Cystic Carcinoma
AJCC	: America Join Committee on Cancer
AKT	: A Serine/Threonine Protein Kinase
ALDH3A1	: Aldehyde Dehydrogenase 3 A1
ANG-1	: Angiopoetin 1
AP 1	: Activator Protein 1
APC	: Antigen Presenting Cell
ASIR	: Age Standardized Incidence Rates
BAJAH	: Biopsi Aspirasi Jarum Halus
BCM	: Basal Cell Markers
BER	: Base Excision Repair
BRCA	: Breast Cancer Gene
BL1	: Basal Like 1
BL2	: Basal Like 2
CBP	: CREB-Binding Protein
Cilc	: Classical Invasive Lobular Carcinoma
CL	: Claudin Low Type
c-Met	: Proto onkogen Met
CSC	: Cancer Stem Cell
DCIS	: Ductal Carcinoma In Situ
DFS	: Disease Free Survival
EGFR	: Endothelial Growth Factor Receptor
EMT	: Epitelial Mesenchymal Transition
ER	: Estrogen Receptor
ERK	: Extracelluler Signal Regulated Kinase
FOXO 1	: Forkhead box O 1
FOXO 3	: Forkhead box O 3

FFPE	: Formalin-Fixed Paraffin-Embedded
GKS3 β	: Glycogen Synthase Kinase 3 Beta
KGB	: Kelenjar Getah Bening
Ha-ras	: Harvey Rat Sarcoma Virus
HDAC	: Histone Deacetylase
HDI	: Human Development Index
HE	: Hematoksinilin Eosin
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Reseptor 2
HIV-1	: Human Immunodeficiency Virus 1
HMOX1	: Heme Oxygenase 1 Gene
HSP 90	: Heat Shock Protein 90
ICC	: Invasive Cribriform Carcinoma
IDC	: Invasive Ductal Carcinoma
IDC-NST	: Invasive Ductal Carcinoma – No Specific Type
ITC	: Isolated Tumor Cells Clusters
ILC	: Invasive Lobular Carcinoma
KGB	: Kelenjar Getah Bening
LAR	: Luminal Androgen Receptor Type
LEF 1	: Lymphoid Enhancer-Binding Factor 1
LHD	: Lung Hung Domain
LPS	: Lipopolisakarida
M	: Mesenchymal
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MC	: Medullary Carcinoma
MCF7	: Michigan Cancer Foundation-7
MDR1	: Multidrug Resistance 1
MET	: Mesenchymal Epithelial Transition
MMP 2	: Matriks Metallo Proteinase 2
MMP 7	: Matriks Metallo Proteinase 7
MMP 9	: Matriks Metallo Proteinase 9
MpC	: Metaplastic Carcinoma

MSL	: Mesenchymal Stem-Like
Mrna	: Ribo Nucleic Acid messenger
MTDH	: Metadherine
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NER	: Nucleotide excision repair
NSCLC	: NonSmall Cell Lung Carcinoma
NF- $\kappa\beta$: Nuclear Factor Kappa light chain enhancer of activated B cells
NOS	: Not Otherwise Specified
OS	: Overall Survival
PARP	: Poly ADP Ribose Polymerase
Pilc	: Pleomorphic Invasive Lobular Carcinoma
PI3K	: Phosphoinositide 3 Kinase
PR	: Progesteron Receptor
RIP1	: Receptor-Interacting Protein
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
qRT-PCR	: Quantitative RealTime- Polymerase Chain Reaction
SBR	: Scarff Bloom Richardson
SC	: Secretory Carcinoma
SiRNA	: Small Interfering RNA
SOS	: Son of Sevenless
STAT	: Signal Transducer and Activator of Transcription
TC	: Tubular Carcinoma
TME	: Tumor Micro Environment
TNBC	: Triple Negative Breast Cancer
TNM	: Tumor Nodule Metastatic
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor Alfa
TRAF2	: TNF Receptor Associated Factor 2
Treg	: T Regulator
WHO	: World Health Organization



UNIVERSITAS
GADJAH MADA

Hubungan antara Ekspresi c-Met Tyrosine Kinase dan ki-67 pada Triple Negative Breast Cancer Operable dengan Disease Free Survival.

William Sugandhi, dr. Kunta Setiaji, Sp.B. Subsp.Onk (K); Prof. Dr. dr. Teguh Aryandono, Sp.B Subsp.Onk (K); dr. Pa
Universitas Gadjah Mada, 2024 | Diunduh dari <http://etd.repository.ugm.ac.id/>