

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.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Manfaat Penelitian	6
E. Keaslian Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Kanker Payudara	10
A.1. Pengertian dan Epidemiologi	10
A.2. Subtipe Kanker Payudara.....	10
A.3. Stadium Kanker Payudara.....	11
A.4. Terapi Pembedahan Kanker Payudara.....	15
A.5. Tanggal Pertama Kali Terdiagnosis Kanker Payudara, Kesintasan (<i>Overall Survival/OS</i>), dan Masa Bebas Penyakit (<i>Disease Free Survival/DFS</i>).....	16
B. <i>Triple Negative Breast Cancer</i> (TNBC).....	17
C. Karsinogenesis	20
C.1. <i>Astrocyte-Elevated Gene-1</i> (AEG-1).....	21
C.1.a. Struktur dan Lokasi AEG-1	22
C.1.b. Mekanisme Aksi Molekuler AEG-1	23

C.1.c. Peran AEG-1 Pada TNBC	25
C.2. <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i> (NF-κB)	26
C.2.a. Jalur <i>Canonical</i> NF-κB/p65	27
C.2.b. Peran <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i> (NF-κB) Pada TNBC	31
C.2.c. Modalitas Terapi <i>Nuclear Factor Kappa Beta</i> (NF-κB)	32
D. Landasan Teori	34
E. Kerangka Teori	35
F. Kerangka Konsep	35
G. Hipotesis	36

BAB III METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian	37
B. Subjek Penelitian	37
B.1. Populasi Penelitian	37
B.2. Sampel Penelitian	37
B.3. Kriteria Inklusi	41
B.4. Kriteria Eksklusi	41
C. Lokasi dan Waktu Penelitian	41
D. Variabel Penelitian	42
D.1. Variabel Bebas	42
D.2. Variabel Tergantung	42
D.3. Variabel Luar	42
E. Definisi Operasional	42
E.1. Ekspresi <i>Astrocyte Elevated Gene-1</i> (AEG-1)	42
E.2. Ekspresi NF-κB/p65	43
E.3. Kanker Payudara Operabel	43
E.4. <i>Triple Negative Breast Cancer</i> (TNBC)	44
E.5. <i>Disease Free Survival</i> (DFS)	44
E.6. Usia	44
E.7. Komorbid	45
E.8. Ukuran Tumor	45
E.9. Status Limfonodi	45

E.10. Grade Tumor.....	46
E.11. <i>Lymphovascular Invasion (LVI)</i>	46
E.12. Pembedahan.....	46
E.13. Kemoterapi	47
E.14. Radioterapi	47
F. Pemeriksaan qRT-PCR.....	48
F.1. Pemeriksaan qRT-PCR AEG-1.....	48
F.2. Pemeriksaan qRT-PCR NF-κB/p65.....	51
G. Instrumen Penelitian	54
H. Rancangan Pengolahan / Analisis Data.....	55
I. Etika Penelitian.....	56
J. Alur Penelitian.....	56
K. Rencana Kerja Penelitian.....	57
BAB IV HASIL PENELITIAN	
A. Hasil Penelitian	
A.1. Hasil Uji Statistik Distribusi Frekuensi / Analisis Univariat	58
A.2. Analisis <i>Disease Free Survival (DFS)</i>	61
A.2.a. Hubungan antara Ekspresi AEG-1 dengan DFS.....	61
A.2.b. Hubungan antara Ekspresi NF-κB/p65 dengan DFS	62
A.3. Hasil Analisis Bivariat	63
A.3.a. Uji Normalitas (Uji Kolmogorov -Smirnov) antara Ekspresi AEG-1, Ekspresi NF-κB/p65, dan <i>Disease Free Survival (DFS)</i>	63
A.3.b. Uji Hubungan antara Ekspresi AEG-1 dengan Ekspresi NF-κB/p65.	64
A.4. Uji Cox Regression	64
B. Pembahasan Penelitian.....	66
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	71
B. Saran.....	71
DAFTAR PUSTAKA.....	72

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2.1. Klasifikasi Staging Tumor Primer (klinis dan Patologi)	12
Tabel 2.2. Klasifikasi Staging KGB Secara Klinis (cN).....	12
Tabel 2.3. Klasifikasi Staging KGB Secara Patologis (pN).....	13
Tabel 2.4. Klasifikasi Staging Metastasis Jauh	14
Tabel 2.5. Klasifikasi Stadium Anatomis.....	15
Tabel 2.6. Subtipe TNBC dan Agen Terapi Potensial	19
Tabel 2.7. Daftar Inhibitor NF- κ B	33
Tabel 4.1. Hasil analisis univariat / Uji statistik distribusi frekuensi.....	59
Tabel 4.2. Uji Normalitas Kolmogorov-Smirnov	64
Tabel 4.3. Uji Spearman Rank Hubungan antara Ekspresi AEG-1 dengan NF- κ B/p65.....	64
Tabel 4.4. Uji Cox-Regression Multivariat Model 1 dan 2.....	65

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Subtipe Kanker Payudara	11
Gambar 2.2 Imunohistokimia dari karsinoma payudara invasif triple-negatif.....	18
Gambar 2.3 <i>Hallmark of Cancer 2022: New Dimensions</i>	21
Gambar 2.4 Diagram protein <i>Astrocyte elevated gene-1</i> (AEG-1) manusia yang menunjukkan motif yang penting dan daerah yang memediasinya.....	23
Gambar 2.5 Mekanisme AEG-1 Mengaktivasi Jalur NF- κ B	24
Gambar 2.6. Aktivasi NF- κ B mempengaruhi <i>Hallmark of Cancer</i>	27
Gambar 2.7 Aktivasi dan Regulasi Jalur Kanonikal NF- κ B	29
Gambar 2.8 Jalur Kanonikal NF- κ B/p65	30
Gambar 4.1. Kurva Kaplan Meier Hubungan ekspresi AEG-1 dengan DFS.....	62
Gambar 4.2. Kurva Kaplan Meier Hubungan ekspresi NF- κ B/p65 dengan DFS.....	63

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Lembar Informasi dan Persetujuan Pasien	61
Lampiran 2 <i>Informed Consent</i> Penelitian	64
Lampiran 3 Kuosioner Data Pasien	65
Lampiran 4 Surat Etik Penelitian	96
Lampiran 5 Hasil Statistik Penelitian	97

DAFTAR SINGKATAN

AEG-1	: Astrocyte-Elevated Gene-1
AKT	: A Serine/Threonine Protein Kinase
BCS	: Breast Conserving Surgery
BCT	: Breast Conserving Therapy
BRCA	: Breast Cancer Gene
CBP	: CREB-Binding Protein
DCIS	: Ductal Carcinoma In Situ
DFS	: Disease Free Survival
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
ER	: Estrogen Receptor
FNAB	: Fine Needle Aspiration Biopsy
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Reseptor 2
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HR	: Hormonal Receptor
IARC	: International Agency for Research on Cancer
IHK	: Imunohistokimia
KGB	: Kelenjar Getah Bening
LABC	: Locally Advanced Breast Cancer
LCIS	: Lobular Carcinoma In Situ
LYRIC	: LysineRIch CEACAM1 co-isolated
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MMP	: Matriks Metallo Proteinase
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
MRM	: Mastektomi Radikal Modifikasi
MTDH	: Metadherin
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin
NF- κ β	: Nuclear Factor Kappa light chain enhancer of activated B cells

OS	: Overall Survival
PARP	: Poly ADP Ribose Polymerase
PI3K	: Phosphatidylinositol 3-Kinase
PR	: Progesteron Receptor
RT-PCR	: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SND1	: Staphylococcal Nuclease and Tudor Domain Containing 1
TME	: Tumor Microenvironment
TNBC	: Triple Negative Breast Cancer
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor Alfa
TSG	: Tumor Suppressor Gene
USG	: Ultrasonografi
Wnt	: Wingless related integration site